

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 684**

51 Int. Cl.:
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06761974 .2**
96 Fecha de presentación: **06.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893589**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE N-BENZO[D]ISOXAZOL-3-IL-AMINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES MGLUR5, SEROTONINA (5-HT) Y NORADRENALINA Y SU UTILIZACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS.**

30 Prioridad:
06.06.2005 DE 102005026194

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**MERLA, Beatrix;
GERLACH, Matthias;
SUNDERMANN, Corinna;
JAGUSCH, Utz-Peter;
HENNIES, Hagen-Heinrich;
OBERBÖRSCH, Stefan;
HAURAND, Michael;
JOSTOCK, Ruth y
REICH, Melanie**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 373 684 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de n-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos como inhibidores de los receptores mglur5, serotonina (5-ht) y noradrenalina y su utilización en la producción de medicamentos.

5 La presente invención se refiere a derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de dichos compuestos para la producción de medicamentos.

10 El dolor forma parte de los síntomas clínicos básicos. Existe una necesidad mundial de terapias eficaces contra el dolor. La necesidad de una acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

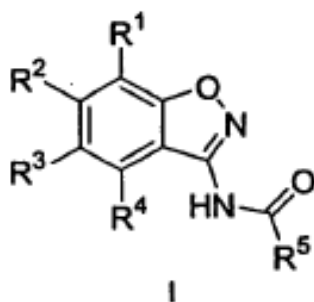
15 Los opioides clásicos, por ejemplo la morfina, son eficaces para la terapia de dolores severos a muy severos. Sin embargo, con frecuencia presentan efectos secundarios no deseables, por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación, estreñimiento o desarrollo de tolerancia. Además, a menudo no son suficientemente eficaces en caso de dolor neuropático, padecido en particular por pacientes con tumores.

Por ello, un objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición nuevos compuestos que fueran particularmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento del dolor.

20 Otro objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición nuevos compuestos que fueran adecuados como principios activos farmacológicos en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores mGluR5 (mGluR5 = receptor de glutamato metabotrópico 5) y/o los receptores de la serotonina (5-HT) y/o de noradrenalina.

25 Sorprendentemente se ha comprobado que los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmulas generales I y la, mostradas más abajo, presentan una excelente afinidad por el receptor mGluR5, por el receptor de la serotonina-(5-HT) y por el receptor de noradrenalina y, por consiguiente, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, tales receptores mGluR5 (mGluR5 = receptor de glutamato metabotrópico 5) y/o de la serotonina (5-HT) y/o de noradrenalina.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de fórmula general I,



30 esto es, un medicamento que contiene al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en

- [1] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido tiofen-2-carboxílico,
- [3] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- [4] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-2-carboxílico,
- 35 [5] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido ciclohexanoico,
- [6] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,2-dimetil-propionamida,
- [7] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
- [8] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
- [9] 3,5-dicloro-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- 40 [10] N-(4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-nitrobenzamida,

- [11] (4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
[12] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
[13] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-trifluorometil-benzamida,
[14] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3,4-diclorobenzamida,
5 [15] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3-difluorobenzamida,
[16] N-(4-dimetilaminobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluorobenzamida,
[17] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
[18] N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
[19] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
10 [20] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
[21] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-terc-butylbenzamida,
[22] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibenzamida,
[23] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[24] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-2-carboxílico,
15 [25] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
[26] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[27] 3,4-dicloro-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[28] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
[29] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
20 [30] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,
[31] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[32] 3-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[33] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
[34] 3,5-difluor-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
25 [35] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
[36] 2-bromo-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[37] 3-cloro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[38] 4-terc-butyl-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[39] 2-metoxi-N-[4-(2',2,2-trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
30 [40] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
[41] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[42] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
[43] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
[44] 2,4-dicloro-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
35 [45] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
[46] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
[47] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,

- [48] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
- [49] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
- [50] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
- [51] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
- 5 [52] 2,4-dicloro-5-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [53] 3-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
- [54] 2,3,4-trifluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [55] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
- [56] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
- 10 [57] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- [58] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
- [59] 3,4-difluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [60] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- [61] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
- 15 [62] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
- [63] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
- [64] 2,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
- [65] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
- [66] 2-cloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
- 20 [67] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- [68] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
- [69] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
- [70] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
- [71] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
- 25 [72] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida,
- [73] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclohexanoico,
- [74] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)2,2-difenilacetamida,
- [75] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
- [76] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butiramida,
- 30 [77] 4-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-2-trifluorometil benzamida,
- [78] 2,4-dicloro-5-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [79] 3-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-4-trifluorometil- benzamida,
- [80] 2,3,4-trifluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [81] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido naftalen-2- carboxílico,
- 35 [82] 3,4-difluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [83] 2-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-trifluorometil- benzamida,
- [85] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 2-etilhexanoico,

- [86] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-metilbutiramida,
[87] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,6-difluorobenzamida,
[88] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
[89] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3,6-trifluorobenzamida,
5 [90] N-benzo[d]isoxazol-3-il-nicotinamida,
[91] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico,
[92] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico,
[93] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[94] 4-terc-butil-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
10 [95] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[96] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[97] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[98] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibenzamida,
[99] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
15 [100] 3,5-difluor-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[101] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
[102] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
[103] 2-bromo-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[104] 4-terc-butil-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
20 [105] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[106] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[107] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[108] 2-cloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[109] 4-terc-butil-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
25 [110] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
[111] 2,4-dicloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
[112] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
[113] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
[114] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-clorobenzamida,
30 [115] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzamida,
[116] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
[117] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
[118] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[119] 4-bromo-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
35 [120] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[121] 4-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[122] 2-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,

- [123] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[124] 4-terc-butil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[125] 2-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[126] 2,3-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
5 [127] 2,4-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[128] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
[129] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
[130] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
[131] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
10 [132] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
[133] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida,
[134] (5-bromo-enzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
[135] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
[136] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida,
15 [137] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida,
[138] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida,
[139] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzamida,
[140] 2-bromo-N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[141] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
20 [142] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
[143] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[144] 4-ciano-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[145] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fenilbutiramida,
[146] (5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
25 [147] N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[148] 4-cloro-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[149] 2-fluor-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[150] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
[151] (4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
30 [152] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[153] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilbenzamida,
[154] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
[155] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
[156] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
35 [157] 2-cloro-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[158] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[159] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,

- [160] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [161] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
 [162] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclopropanoico,
 [163] 2-metil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 5 [164] 3,3-dimetil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 [165] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclohexanoico,
 [166] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 [167] N-[4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-nitrobenzamida,
 [168] N-[4-(4-metilbenciloxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]-4-propilbenzamida,
 10 [169] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 [170] 3,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [171] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-nitrobenzamida,
 [172] 4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [173] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2- carboxílico,
 15 [174] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [176] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida y
 [177] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,

20 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes,

y en caso dado también uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles.

25 El medicamento según la invención es particularmente adecuado para la regulación del receptor mGluR5, preferentemente para la inhibición del receptor mGluR5, y/o para la regulación del receptor de noradrenalina, preferentemente para la inhibición de la reabsorción de noradrenalina, y/o para la regulación del receptor de la serotonina (5-HT), preferentemente para la inhibición de la reabsorción de serotonina y, por consiguiente, también para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores mGluR5 y/o receptores de noradrenalina y/o receptores de serotonina.

30 Preferentemente el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migrañas; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o de medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para modular la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.

45 De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas,

preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); estados de ansiedad; ataques de pánico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos.

De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la regulación del receptor mGluR5, preferentemente para la inhibición del receptor de mGluR5, y/o para la regulación del receptor de noradrenalina, preferentemente para la inhibición de la reabsorción de noradrenalina, y/o para la regulación del receptor de serotonina-(5-HT), preferentemente para la inhibición de la reabsorción de serotonina.

Es preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores mGluR5 y/o los receptores de la noradrenalina y/o los receptores de la serotonina.

Es especialmente preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.

Es totalmente preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la

5 esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); estados de ansiedad; ataques de pánico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la
 5 disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos.

10 Todavía más preferente es la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en
 10 forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.

15 El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes.

20 El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en
 20 forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenados en cápsulas o suspendidos en un líquido. Además de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general I arriba mostrada, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en
 25 forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención contiene normalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles, que se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias aromáticas y aglutinantes.

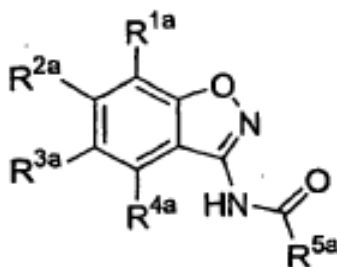
30 La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las
 35 soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles.

40 Los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada según la invención utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a administrar vía oral o percutánea también pueden liberar los correspondientes derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada según la invención de forma retardada. En principio, al medicamento según la invención se le pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas.

45 La preparación de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A.R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la exposición.

50 La cantidad de derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada según la invención correspondientes a administrar a los pacientes es variable y depende, por ejemplo, del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de dichos compuestos según la invención.

Otro objeto de la presente solicitud consiste en derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmula general la,



Ia

esto es, derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general la arriba mostrada, seleccionados de entre el grupo consistente en

- [1] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido tiofen-2-carboxílico,
- 5 [3] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- [4] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-2-carboxílico,
- [5] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido ciclohexanoico,
- [6] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,2-dimetil-propionamida,
- [7] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
- 10 [8] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
- [9] 3,5-dicloro-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [10] N-(4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-nitrobenzamida,
- [11] (4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
- [12] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
- 15 [13] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-trifluorometil-benzamida,
- [14] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3,4-diclorobenzamida,
- [15] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3-difluorobenzamida,
- [16] N-(4-dimetilaminobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluorobenzamida,
- [17] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
- 20 [18] N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
- [19] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
- [20] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
- [21] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-terc-butylbenzamida,
- [23] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
- 25 [24] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-2-carboxílico,
- [25] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
- [26] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
- [27] 3,4-dicloro-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [29] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
- 30 [30] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,

- [31] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[32] 3-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[33] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
[34] 3,5-difluor-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
5 [35] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
[36] 2-bromo-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[37] 3-cloro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[38] 4-terc-butil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[39] 2-metoxi-N-[4-(2',2,2-trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
10 [40] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
[41] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[42] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
[43] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
[44] 2,4-dicloro-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
15 [45] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
[46] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
[47] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
[48] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[49] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
20 [50] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
[51] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
[52] 2,4-dicloro-5-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[53] 3-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
[54] 2,3,4-trifluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
25 [55] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
[56] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
[57] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[58] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[59] 3,4-difluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
30 [60] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
[61] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
[62] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
[63] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
[64] 2,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
35 [65] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
[66] 2-cloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
[67] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,

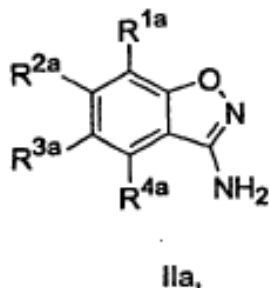
- [68] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
- [69] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
- [70] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
- [71] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
- 5 [72] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida,
- [73] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclohexanoico,
- [74] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)2,2-difenilacetamida,
- [75] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
- [76] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butiramida,
- 10 [77] 4-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzamida,
- [78] 2,4-dicloro-5-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [79] 3-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-4-trifluorometil-benzamida,
- [80] 2,3,4-trifluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [81] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido naftalen-2- carboxílico,
- 15 [82] 3,4-difluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- [83] 2-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida,
- [85] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 2-etilhexanoico,
- [86] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-metilbutiramida,
- [88] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
- 20 [89] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3,6-trifluorobenzamida,
- [90] N-benzo[d]isoxazol-3-il-nicotinamida,
- [91] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico,
- [92] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico,
- [94] 4-terc-butil-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- 25 [96] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [100] 3,5-difluor-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [101] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
- [102] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
- [104] 4-terc-butil-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- 30 [105] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [106] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
- [107] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
- [109] 4-terc-butil-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
- [110] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
- 35 [111] 2,4-dicloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
- [112] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
- [113] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,

- [115] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzamida,
 [116] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 [117] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [119] 4-bromo-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 5 [121] 4-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [123] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [124] 4-terc-butil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [126] 2,3-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [127] 2,4-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 10 [128] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
 [129] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
 [130] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [131] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [132] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 15 [133] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida,
 [134] (5-bromo-enzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 [135] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [137] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida,
 [138] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida,
 20 [141] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
 [142] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 [143] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [144] 4-ciano-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [145] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fenilbutiramida,
 25 [146] (5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
 [148] 4-cloro-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [150] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [151] (4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [153] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilbenzamida,
 30 [154] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [155] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [156] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
 [157] 2-cloro-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [158] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 35 [159] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
 [160] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [161] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,

- [162] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclopropanoico,
 [163] 2-metil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 [164] 3,3-dimetil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 [165] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclohexanoico,
 5 [166] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 [167] N-[4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-nitrobenzamida,
 [168] N-[4-(4-metilbenciloxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]-4-propilbenzamida,
 [169] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 [170] 3,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 10 [171] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-nitrobenzamida,
 [172] 4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [173] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2- carboxílico,
 [174] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [176] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida y
 15 [177] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

- 20 Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula general la arriba indicados, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general IIa,

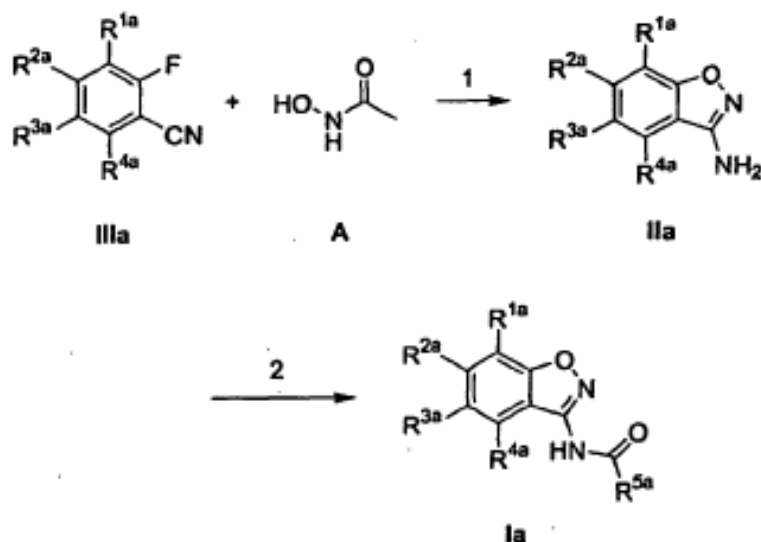


donde R^{1a} a R^{4a} tienen el significado definido por los compuestos arriba citados,

- 25 se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general R^{5a}-C(=O)-X, en la que R^{5a} tiene el significado definido por los compuestos arriba citaos y X representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro,

- o se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general R^{5a}-C(=O)-OH, en la que R^{5a} tiene el significado anteriormente mencionado, para obtener un compuesto arriba descrito, y este compuesto en caso dado se aísla y/o se purifica.
- 30

- El siguiente Esquema 1 también muestra el procedimiento según la invención para la preparación de derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general la arriba mostrada según la invención. El procedimiento según la invención también es adecuado para la preparación de derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I arriba mostrada según la invención.
- 35



Esquema 1

En la etapa 1 se someten a reacción los 2-fluorobenzonitrilos sustituidos de fórmula general IIIa en la que R^{1a} a R^{4a} tienen el significado arriba indicado, en un medio de reacción, preferentemente seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y diclorometano, en presencia de al menos una base, preferentemente en presencia de al menos una sal alcoholato de metal alcalino, de forma especialmente preferente en presencia de una sal de metal alcalino seleccionada de entre el grupo consistente en metanolato de potasio, metanolato de sodio, terc-butolato de potasio y terc-butolato de sodio, con ácido acetohidroxámico (A), preferentemente a temperaturas de 20°C a 100°C, para obtener los compuestos de fórmula general IIa.

En la etapa 2, los compuestos de la fórmula general IIa arriba mostrada se someten a reacción con los ácidos carboxílicos de fórmula general R^{5a}-C(=O)-OH, en la que R^{5a} tiene el significado arriba indicado, en un medio de reacción, preferentemente seleccionado de entre dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y diclorometano, en caso dado en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanoaminio (HATU), hexafluoro-fosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), en caso dado en presencia de al menos una base inorgánica, preferentemente seleccionada de entre carbonato de potasio y carbonato de cesio, o una base orgánica, preferentemente seleccionada de entre trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, preferiblemente a temperaturas entre -70°C y 100°C, para obtener los compuestos de fórmula general Ia.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general IIa se someten a reacción con derivados de ácido carboxílico o de ácido carbónico de fórmula general R^{5a}-C(=O)-X en la que X representa un grupo halógeno, preferentemente cloro o bromo, en un medio de reacción, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dietil éter, piridina, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y diclorometano, preferentemente en presencia de al menos una base orgánica o inorgánica, por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina, diisopropilamina, hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos y carbonatos de metales alcalinotérreos, de forma especialmente preferente en presencia de una base orgánica seleccionada de entre trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina y diisopropilamina, preferiblemente a temperaturas entre -70°C y 100°C, para obtener los compuestos de fórmula general Ia.

Las reacciones arriba descritas se pueden llevar a cabo en cada caso bajo condiciones usuales y familiares para los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión o el orden de adición de los componentes. En caso dado, los especialistas pueden determinar el modo óptimo de proceder de acuerdo con las condiciones correspondientes mediante sencillos ensayos preliminares.

Los compuestos de la fórmula IIa arriba mostrada y de fórmulas generales R^{5a}-C(=O)-OH y R^{5a}-C(=O)-X se pueden adquirir en el mercado y/o se pueden preparar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas.

Si así se desea y/o requiere, cada uno de los productos intermedios y finales obtenidos de acuerdo con las reacciones arriba descritas se puede purificar y/o aislar siguiendo los métodos usuales conocidos por los especialistas. Procedimientos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía preparatoria.

Todos los pasos de procedimiento arriba descritos y también la purificación y/o el aislamiento de productos intermedios o finales se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

5 Los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba según la invención se pueden aislar tanto en forma de bases libres o ácidos libres como en forma de las sales correspondientes, en particular como sales fisiológicamente compatibles.

10 Las bases libres de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba según la invención correspondientes, al igual que los estereoisómeros correspondientes, se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico.

15 Las bases libres de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba correspondientes y los estereoisómeros correspondientes también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con el ácido libre o con una sal de un sucedáneo de azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfamo.

20 Correspondientemente, los ácidos libres de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales amónicas $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, en las que $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 y R representa un grupo alquilo (C_{1-4}) lineal o ramificado.

25 En caso dado, los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba según la invención y los estereoisómeros correspondientes, al igual que los ácidos correspondientes, las bases correspondientes o las sales de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de solvatos, preferentemente en forma de hidratos, mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

30 Si, después de su preparación, los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de las fórmulas generales I y la mostradas más arriba según la invención se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

35 Otro objeto de la invención consiste en un medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula general la según la invención, en caso dado en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en caso dado en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles.

45 El medicamento según la invención es particularmente adecuado para la regulación del receptor mGluR5, preferentemente para la inhibición del receptor de mGluR5, y/o para la regulación del receptor de noradrenalina, preferentemente para la inhibición de la reabsorción de noradrenalina, y/o para la regulación del receptor de serotonina (5-HT), preferentemente para la inhibición de la reabsorción de serotonina y, por consiguiente, también para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores mGluR5 y/o los receptores de la noradrenalina y/o los receptores de la serotonina.

50 Preferentemente el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes

de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.

De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); estados de ansiedad; ataques de pánico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos.

De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la regulación del receptor mGluR5, preferentemente para la inhibición del receptor de mGluR5, y/o para la regulación del receptor de noradrenalina, preferentemente para la inhibición de la reabsorción de noradrenalina, y/o para la regulación del receptor de serotonina-(5-HT), preferentemente para la inhibición de la reabsorción de serotonina.

Es preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores de mGluR5 y/o los receptores de noradrenalina y/o los receptores de serotonina.

Es especialmente preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.

Es totalmente preferente la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); estados de ansiedad; ataques de pánico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos.

Todavía más preferente es la utilización de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada según la invención, en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, y en caso dado también uno o más adyuvantes farmacéuticamente compatibles, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.

El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes.

El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenados en cápsulas o suspendidos en un líquido. Además de al menos un derivado de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido de la fórmula general la arriba mostrada, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y diastereoisómeros y rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, o en cada caso en forma de un solvato correspondiente, el medicamento según la invención contiene normalmente otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente compatibles, que se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias aromáticas y aglutinantes.

La selección de los adyuvantes fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles.

Los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general la arriba mostrada según la invención utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a administrar por vía oral o percutánea también pueden liberar los correspondientes derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general la arriba mostrada según la invención de forma retardada. En principio, al medicamento según la invención se le pueden añadir otros principios activos conocidos por los especialistas.

La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A.R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la exposición.

La cantidad de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general la arriba mostrada según la invención correspondientes a administrar a los pacientes es variable y depende, por ejemplo, del peso o la edad del

paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg de peso corporal del paciente, de al menos uno de dichos compuestos según la invención.

Métodos farmacológicos

5 I. Método para determinar la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y 5HT

Para realizar los estudios *in vitro* se aislaron sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata tal como se describe en la publicación "The isolation of nerve endings from brain" de E.G. Gray y V.P. Whittaker, J. Anatomy 96, páginas 79-88, 1962. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de la presente exposición.

10 El tejido (hipotálamo para determinar la inhibición de la reabsorción de noradrenalina y médula y puente para determinar la inhibición de la reabsorción de 5HT) se homogeneizó en sacarosa 0,32M enfriada con hielo (100 mg de tejido/ 1 ml) en un homogeneizador de vidrio con émbolo de teflón utilizando cinco impactos ascendentes y descendentes completos a 840 revoluciones/minuto. El homogeneizado se centrifugó durante 10 minutos a 4°C y a 1000g. Después de una centrifugación subsiguiente a 17.000g durante 55 minutos, se obtuvieron los sinaptosomas (fracción P₂), que se suspendieron de nuevo en glucosa 0,32M (0,5 mU 100 mg del peso original). La reabsorción se midió en cada caso en 15 una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se utilizó un volumen de 250 µl y la incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) bajo atmósfera de O₂.

El tiempo de incubación fue de 7,5 minutos en el caso de la [³H]-NA y de 5 minutos en el caso de la [³H]-5-HT. A 20 continuación, las 96 muestras se filtraron a través de una placa de microtitulación Unifilter GF/B® (Packard) y se lavaron con 200 ml de tampón incubado con ayuda de un "Brabdel Cell-Harvester MPXRI-96T". La placa Unifilter GF/B se secó durante 1 hora a 55°C. A continuación, la placa se cerró con un sello Back seal® (Packard) y se añadieron 35 µl de líquido de centelleo por pocillo (Ultima Gold®, Packard). Después de cerrar la placa con un sello Top seal® (Packard) y tras ajustar el equilibrio (aproximadamente 5 horas), se midió la radiactividad en un "Trilux 1450 Microbeta" (Wallac).

Para el transportador de NA se calcularon los siguientes datos característicos:

Reabsorción de NA: Km = 0,32 ± 0,11 µM

25 La cantidad de proteína utilizada en la determinación arriba descrita correspondía a los valores dados a conocer en la literatura, por ejemplo tal como se describe en "Protein measurement with the folin phenol reagent", Lowry y col., J. Biol. Chem., 193, 265-275, 1951. La literatura también ofrece descripciones detalladas de métodos correspondientes, por ejemplo en M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand y B. Wittfert (1996), Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de la 30 presente exposición.

II. Método para determinar la afinidad por el receptor de mGluR5

Se prepara un homogeneizado de cerebro de cerdo mediante homogeneización (Polytron PT 3000, Kinematica AG, 10.000 revoluciones por minuto durante 90 segundos) de hemisferios cerebrales sin médula, cerebelo ni puente, en tampón pH 8,0 (30 mM Hepes, Sigma, número de pedido H3375 + 1 Tablette Complete a 100 ml, Roche Diagnostics, 35 número de pedido 1836145) en una proporción 1:20 (peso cerebral/volumen) y centrifugación diferencial a 900g y 40.000g. En unas cargas de incubación de 250 µl en placas de microtitulación de 96 pocillos se incuban en cada caso 450 µg de proteína de homogeneizado de cerebro con 5nM [³H]-MPEP (Tocris, número de pedido R1212) (MPEP = 2-metil-6-(3-metoxifenil)-etilpiridina) y los compuestos a analizar (10 µM en el ensayo) en tampón (como se indica más arriba) a temperatura ambiente durante 60 minutos.

40 Después, las cargas se filtran con ayuda de un Brandel Cell Harvester (Brandel, TYP Robotic 9600) sobre placas Unifilter con esteras de filtro de fibra de vidrio (Perkin Elmer, número de pedido 6005177) y a continuación se lava con el tampón (como se indica más arriba) 3 veces con 250 µl por muestra en cada caso. A continuación, las placas de filtro se secan durante 60 minutos a 55°C. Luego se añaden a cada pocillo 30 µl de escintilador Ultima Gold™ Szintillator (Packard BioScience, número de pedido 6013159) y 3 horas después se miden las muestras en el β-Counter 45 (Mikrobeta, Perkin Elmer). La unión no específica se mide mediante adición de 10 µM MPEP (Tocris, número de pedido 1212).

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

50 Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

Abreviaturas

ac.	Acuoso
APCI	Ionización química a presión atmosférica
DCM	Diclorometano
5 DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc	Acetato de etilo
sat.	Saturado
h	Horas
10 min	Minutos
NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
TA	Temperatura ambiente

Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos comercialmente de los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

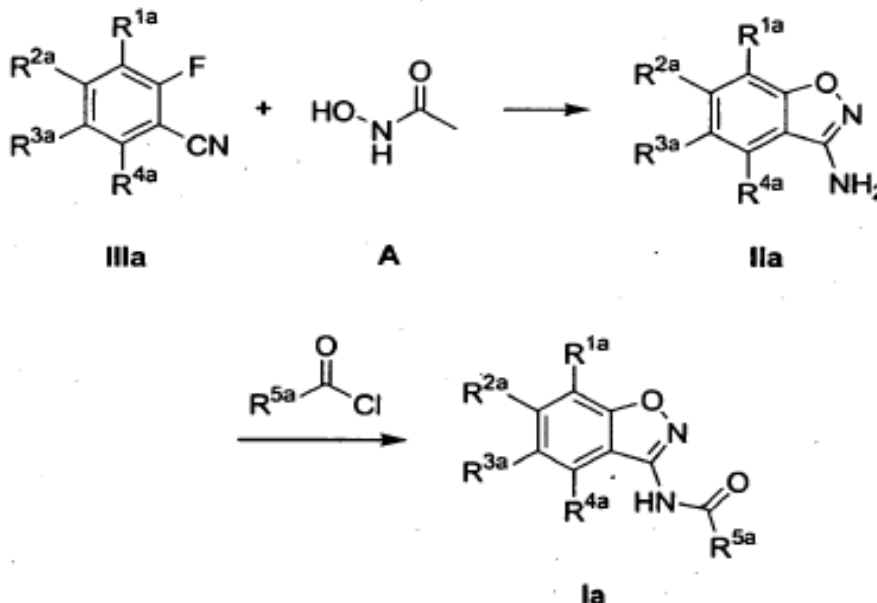
Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de los disolventes, los agentes eluyentes o para los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

La analítica se realizó mediante espectroscopía de masas y NMR.

Instrucciones generales para la preparación de ejemplos de derivados de *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos

Los derivados de *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmula general **Ia** según la invención se pueden obtener a partir de 2-fluorobenzonitrilos sustituidos de fórmula general **IIIa** en dos etapas, tal como se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2

1. Instrucciones generales para la preparación de benzo[d]isoxazol-3-il-aminas sustituidas de fórmula general IIa

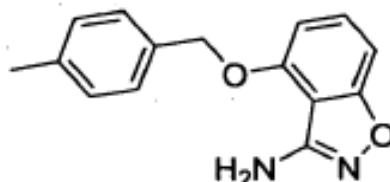
Un ácido acetohidroxámico (**A**) (1,1 equivalentes) se suspendió, bajo atmósfera de gas inerte, en DMF (1,45 ml por mmol del compuesto de fórmula general **IIIa**). Se añadió terc-butilato de potasio (1,1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA, se combinó con el compuesto de fórmula general **IIIa** (1 equivalente) y se agitó durante 1 hora a 50°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, ésta se añadió a una mezcla de una disolución acuosa saturada de NaCl (0,9 ml por mmol de **A**) y EtOAc (0,9 ml por mmol de **A**) y se agitó durante 30 minutos. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo varias veces con EtOAc (en cada caso 0,8 ml por mmol de **A**). Las fases orgánicas reunidas se lavaron varias veces con una disolución acuosa saturada de NaCl (en cada caso 0,8 ml por mmol de **A**) y se secaron sobre MgSO₄, el disolvente se eliminó en vacío.

Cuando era necesario formar el clorhidrato correspondiente para la purificación, el residuo se recogió en cada caso en metil etil cetona (8,7 ml por g de residuo). Después de añadir agua (0,1 ml por g de residuo), se añadió gota a gota trimetilclorosilano (0,7 ml por g de residuo) bajo agitación lenta y enfriamiento con hielo. Para la cristalización, la mezcla de reacción se enfrió a 4°C. El precipitado formado se filtró y se secó en el desecador con ayuda de pentóxido de fósforo como secante.

De este modo se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula general **IIa**, en caso dado en forma del clorhidrato o diclorhidrato correspondiente.

[A1] Benzo[d]isoxazol-3-ilamina

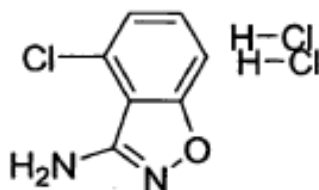
[A2] 4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-ilamina



δ (DMSO, 300 MHz) = 2,32 (s, 3 H); 5,24 (s, 2 H); 6,74 (d, 1 H, J = 7,9 Hz); 6,94 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,20 (d, 2 H, J = 8,3 Hz); 7,38 (dd, 3 H, J = 10,9 Hz, J = 9,0 Hz).

[A3] 4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-ilamina

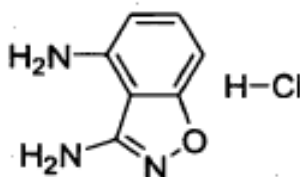
[A4] Diclorhidrato de 4-cloro-benzo[d]isoxazol-3-ilamina



δ (DMSO, 300 MHz) = 6,09 (ancho s, 4 H); 7,25 (dd, 1 H, J = 0,8 Hz, J = 7,5 Hz); 7,41 - 7,55 (m, 2 H).

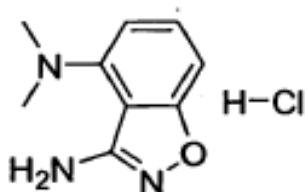
[A5] 4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamina

[A6] Clorhidrato de benzo[d]isoxazol-3,4-diamina



δ (DMSO, 300 MHz) = 6,39 (t, 1 H, J = 8,7 Hz); 6,62 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,27 (dd, 1 H, J = 6,8 Hz, J = 8,3 Hz); 8,10 (ancho s, 3 H).

[A7] Clorhidrato de N⁴,N⁴-dimetilbenzo[d]isoxazol-3,4-diamina



δ (DMSO, 300 MHz) = 3,04 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H); 6,70 (t, 1 H, J = 8,7 Hz); 6,77 (d, 1 H, J = 8,7 Hz); 7,15 (d, 1 H, J = 7,9 Hz); 7,33 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 7,41 - 7,58 (m, 1 H).

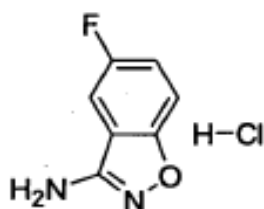
[A8] 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-ilamina

5 δ (DMSO, 300 MHz) = 4,91 - 5,11 (m, 2H); 5,80 (ancho s, 2 H), 7,08 - 7,31 (m, 2 H); 7,73 - 7,85 (m, 1 H).

[A9] 5-metilbenzo[d]isoxazol-3-ilamina

[A10] 5-bromobenzo[d]isoxazol-3-ilamina

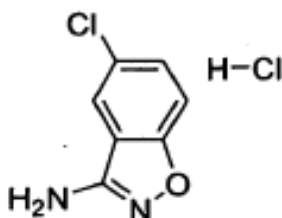
[A11] Clorhidrato de 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamina



10 δ (DMSO, 300 MHz) = 7,39 (dt, 1 H, J = 2,2 Hz, J = 9,0 Hz); 7,49 (dd, 1 H, J = 4,2 Hz, J = 9,0 Hz); 7,78 (dd, 1 H, J = 2,2 Hz, J = 7,5 Hz).

[A12] 6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamina

[A13] Clorhidrato de 6-clorobenzo[d]isoxazol-3-ilamina



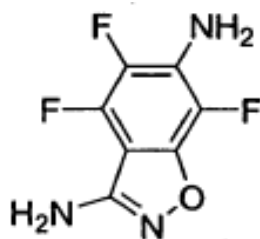
15 δ (DMSO, 300 MHz) = 7,29 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz); 7,59 (d, 1 H, J = 1,9 Hz); 7,93 (d, 1 H, J = 8,3 Hz); 8,73 (ancho s, 1 H).

[A14] 6-bromobenzo[d]isoxazol-3-ilamina

[A15] 7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-ilamina

20 δ (DMSO, 300 MHz) = 6,53 (s, 2 H); 7,22 (dt, J = 4,2 Hz, J = 7,5 Hz); 7,37 (dd, 1 H, J = 10,9 Hz, J = 12,0 Hz); 7,66 (d, 1 H, J = 7,9 Hz).

[A16] 4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3,6-diamina



MS (APCI) = 204 [M⁺+1]; 184 [M⁺+1 - HF]

2. Instrucciones generales para la conversión de las benzo[d]isoxazol-3-ilaminas sustituidas en derivados de *N*-benzo[d]isoxazol-3-ilamina sustituidos de fórmula general Ia

5 a. Síntesis manual

Las benzo[d]isoxazol-3-il-aminas sustituidas de fórmula general **Ia** (2 equivalentes) se disolvieron en piridina (0,5 ml por mmol de benzo[d]isoxazol-3-ilamina de fórmula general **Ia**). La mezcla de reacción se enfrió a 15°C, se combinó lentamente con el cloruro de ácido carboxílico correspondiente R^{5a}-C(=O)-Cl (1 equivalente) y se agitó durante una noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua (8,5 ml por mmol de benzo[d]isoxazol-3-ilamina de fórmula general **Ia**). El precipitado formado se aspiró, se lavó con agua, se secó en vacío y se recristalizó a partir de tolueno.

Los siguientes derivados de *N*-benzo[d]isoxazol-3-ilamina sustituidos según la invención se prepararon tal como se describe en el punto 2a.

Ejemplos de compuestos

- 15 1. Benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido tiofen-2-carboxílico
 δ (DMSO, 600 MHz) = 7,26 (t, 1 H, J = 4,5 Hz); 7,37 (t, 1 H, J = 7,6 Hz); 7,63 - 7,71 (m, 2 H); 7,93 (d, 1 H, J = 4,5 Hz); 8,10 (d, 1 H, J = 7,6 Hz); 8,21 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 11,53 (s, 1 H).
3. Benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido naftalen-2-carboxílico
 δ (DMSO, 600 MHz) = 7,39 (t, 1 H, J = 7,3 Hz); 7,61 - 7,73 (m, 4 H); 8,00 - 8,13 (m, 5 H); 8,76 (s, 1 H); 11,61 (s, 1 H).
- 20 4. Benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-2-carboxílico
 δ (DMSO, 600 MHz) = 1,71 - 1,75 (m, 6 H); 1,97 - 2,02 (m, 6 H); 2,04 - 2,07 (m, 3 H); 7,32 (dd, 1 H, J = 6,8 Hz, J = 7,5 Hz); 7,58 - 7,67 (m, 2 H); 7,84 (dd, 1 H, J = 6,8 Hz, J = 7,5 Hz); 10,38 (s, 1 H).
5. Benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido ciclohexanoico
 δ (DMSO, 600 MHz) = 1,22 - 1,51 (m, 3 H); 1,52 - 1,80 (m, 3 H); 1,81 - 1,95 (m, 2 H); 1,98 - 2,13 (m, 2 H); 2,45 - 2,64 (m, 1 H); 7,23 - 7, (m, 1 H); 7,46 - 7,65 (m, 2 H); 8,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 9,12 (s, 1H).
- 25 6. *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-2,2-dimetilpropionamida
 δ (DMSO, 600 MHz) = 1,31 (s, 9 H); 7,33 (t, 1 H, 7,5 Hz); 7,59 - 7,65 (m, 2 H); 7,83 - 7,86 (m, 1 H); 10,47 (s, 1 H).

30 b. Síntesis automática

En primer lugar se elaboraron las siguientes soluciones madre:

Solución I: Solución 0,1M de la benzo[d]isoxazol-3-ilamina sustituida de fórmula general Ia en piridina.

Solución II: Solución 0,5M del cloruro de ácido carboxílico de fórmula general R^{5a}-C(=O)-Cl en piridina.

Solución III: Solución 0,1M de trietilamina en piridina.

- 35 La solución I (1 ml) se cargó en un recipiente de vidrio con rosca seco con tapa de diafragma a TA y se mezcló con la solución II (1 ml) y la solución III (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a TA en un reactor Treffer (firma Zymark, Rüsselheim, Alemania) y se mezcló con ácido clorhídrico 1M (2 ml) en una Quench-Station (firma Zymark, Rüsselheim, Alemania), con lo que se ajustó a un valor pH 3. Treinta minutos después se añadió con pipeta

DCM (2 ml) en el bloque de transferencia y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en el Spin-Reaktor. La "pulga de agitación" se retiró por filtración y el recipiente se enjuagó con DCM (2 ml).

- 5 Después se retiró y recogió la fase orgánica. La fase acuosa se mezcló con DCM (1,5 ml), se trató en un Vortexer y se mezcló intensamente en el Spin-Reaktor. Después de centrifugar, se retiraron las fases orgánicas y se reunieron con la primera fase orgánica. La fase acuosa se extrajo análogamente por segunda vez con DCM. A continuación, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante un cartucho de sulfato de magnesio y el disolvente se retiró con un sistema de evaporación GeneVac HT Series 1 (GeneVac, Wiesbaden, Alemania).

Los siguientes derivados de *N*-benzo[d]isoxazol-3-ilamina sustituidos según la invención se prepararon tal como se describe en el punto 2b.

10 Ejemplos de compuestos

7. *N*-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida
MS (APCI) = 359 [M⁺ + 1]
8. (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-amida de ácido ciclopropanoico
MS (APCI) = 281 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 283 [M (⁸¹Br)⁺ + 1], 213.
- 15 9. 3,5-dicloro-*N*-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 325 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ + 1]; 327 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺ + 1]; 329 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺ + 1]
10. *N*-(4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-nitrobenzamida
MS (APCI) = 299 [M⁺ + 1], 150
11. (4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalin-1-carboxílico
20 MS (APCI) = 304 [M⁺ + 1], 155.
12. (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
MS (APCI) = 313 [M⁺ + 1], 161.
13. *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 307 [M⁺ + 1]; 287.
- 25 14. *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-3,4-diclorobenzamida
MS (APCI) = 307 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ + 1]; 309 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺ + 1]; 311 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺ + 1]
15. *N*-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3-difluorobenzamida
MS (APCI) = 275 [M⁺ + 1]
16. *N*-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluorobenzamida
30 MS (APCI) = 300 [M⁺ + 1]
17. (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico
MS (APCI) = 263 [M⁺ + 1], 153.
18. *N*-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
MS (APCI) = 237 [M⁺ + 1], 153.
- 35 19. *N*-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 359 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 361 [M (³⁷Cl)⁺ + 1].
20. *N*-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metox-benzamida
MS (APCI) = 303 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 305 [M (³⁷Cl)⁺ + 1], 135.
21. *N*-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-terc-butylbenzamida

- MS (APCI) = 373 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 375 [M (⁸¹Br)⁺ + 1].
22. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibenzamida
MS (APCI) = 347 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 349 [M (⁸¹Br)⁺ + 1].
23. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida
5 MS (APCI) = 385 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 387 [M (⁸¹Br)⁺ + 1].
24. (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-2-carboxílico
MS (APCI) = 375 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 377 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
25. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
MS (APCI) = 297 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 299 [M (⁸¹Br)⁺ + 1], 213.
- 10 26. N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 325 [M⁺ + 1]; 305.
27. 3,4-dicloro-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 325 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺+1]; 327 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺+1]; 329 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺ +1]
28. N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida
15 MS (APCI) = 271 [M⁺ + 1]; 119.
29. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-5-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 403 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 405 [M (⁸¹Br)⁺ + 1], 363, 191.
30. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida
MS (APCI) = 353 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 355 [M (⁸¹Br)⁺ + 1], 312, 216, 141.
- 20 31. N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 321 [M⁺ + 1], 301, 173.
32. 3-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 271 [M⁺ + 1].
33. N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida
25 MS (APCI) = 297 [M⁺ + 1]
34. 3,5-difluor-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 271 [M⁺ + 1]
35. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 418 [M⁺ + 1].
- 30 36. 2-bromo-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
MS (APCI) = 415 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 417 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
37. 3-cloro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
MS (APCI) = 371 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 373 [M (³⁷Cl)⁺ + 1], 139.
38. 4-terc-butil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
35 MS (APCI) = 393 [M⁺ + 1], 161.
39. 2-metoxi-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
MS (APCI) = 367 [M⁺ + 1], 134.

40. N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida
MS (APCI) = 399 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 401 [M (³⁷Cl)⁺ + 1]
41. (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico
MS (APCI) = 323 [M⁺ + 1]
- 5 42. N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida
MS (APCI) = 363 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 365 [M (³⁷Cl)⁺ + 1]
43. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 403 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 405 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
44. 2,4-dicloro-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida
MS (APCI) = 403 [M(³⁵Cl³⁵Cl⁷⁹Br)⁺ + 1]; 405 [M(³⁵Cl³⁷Cl⁷⁹Br)⁺ + 1], [Me(³⁵Cl³⁵Cl⁸¹Br)⁺ + 1], 407 [M(³⁷Cl³⁷Cl⁷⁹Br)⁺ + 1], [M(³⁷Cl³⁵Cl⁸¹Br)⁺ + 1], 409 [M(³⁷Cl³⁷Cl⁸¹Br)⁺ + 1]
- 10 45. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 403 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 405 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
46. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 403 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 405 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
- 15 47. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida
MS (APCI) = 371 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 373 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
48. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida
MS (APCI) = 359 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 361 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
- 20 49. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida
MS (APCI) = 353 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 355 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
50. (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico
MS (APCI) = 307 [M (⁷⁹Br)⁺ + 1]; 309 [M (⁸¹Br)⁺ + 1]
51. 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 343 [M⁺ + 1]
- 25 52. 2,4-dicloro-5-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 343 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺+1]; 345 M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺+1]; 347 M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺+1]
53. 3-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 343 [M⁺ + 1]
- 30 54. 2,3,4-trifluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 311 [M⁺ + 1]
55. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida
MS (APCI) = 383 [M⁺ + 1]
56. 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida
MS (APCI) = 292 [M (³⁵Cl)⁺ + 1]; 294 [M (³⁷Cl)⁺ + 1]; 256 [M⁺ - HCl]
- 35 57. (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico
MS (APCI) = 307 [M⁺ + 1]

58. N-(74-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida
MS (APCI) = 298 [M⁺ + 1]
59. 3,4-difluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
MS (APCI) = 293 [M⁺ + 1]
- 5 60. 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 343 [M⁺ + 1]
61. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida
MS (APCI) = 287 [M⁺ + 1], 135 [M⁺ - benzoisoxazol]
62. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida
10 MS (APCI) = 343 [M⁺ + 1], 167 [CHPh₂⁺]
63. (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico
MS (APCI) = 247 [M⁺ + 1]
64. 2,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida
15 MS (APCI) = 276 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ + 1]; 278 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺ + 1]; 280 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺ + 1]. 191 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ - benzoisoxazol]
65. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida
MS (APCI) = 247 [M⁺ + 1], 159 [M⁺ - benzoisoxazol]
66. 2-cloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida
MS (APCI) = 317 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ + 1]; 319 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺ + 1], 321 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺ + 1], 281 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺ - HCl],
- 20 67. (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico
MS (APCI) = 332 [M⁺ + 1], 155 [M⁺ - benzoisoxazol]
68. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida
MS (APCI) = 324 [M⁺ + 1], 147 [M⁺ - benzoisoxazol]
69. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida
25 MS (APCI) = 324 [M⁺ + 1], 147 [M⁺ - benzoisoxazol]
70. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 368 [M⁺ + 1], 191 [M⁺ - benzoisoxazol]
71. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida
MS (APCI) = 312 [M⁺ + 1], 135 [M⁺ - benzoisoxazol]
- 30 72. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida
MS (APCI) = 262 [M⁺ + 1]
73. (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclohexanoico
MS (APCI) = 288 [M⁺ + 1], 178 [benzoisoxazol + 1]
74. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida
35 MS (APCI) = 372 [M⁺ + 1], 178 [benzoisoxazol + 1]
75. (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico
MS (APCI) = 372 [M⁺ + 1]

76. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutiramida
MS (APCI) = 372 [M⁺ + 1]
77. 4-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 423 [M⁺ + 1], 191 [M⁺ - benzoisoxazol]
- 5 78. 2,4-dicloro-5-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
MS (APCI) = 423 [M(³⁵Cl³⁵Cl)⁺+1]; 425 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺+1], 427 [M(³⁷Cl³⁷Cl)⁺+ 1]
79. 3-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-4-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 423 [M⁺ + 1], 191 [M⁺ - benzoisoxazol]
80. 2,3,4-trifluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
10 MS (APCI) = 391 [M⁺ + 1], 159 [M⁺ - benzoisoxazol]
81. [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido naftalen-2- carboxílico
MS (APCI) = 387 [M⁺ + 1], 155 [M⁺ - benzoisoxazol]
82. 3,4-difluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida
MS (APCI) = 373 [M⁺ + 1], 141 [M⁺ - benzoisoxazol]
- 15 83. 2-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida
MS (APCI) = 373 [M⁺ + 1], 141 [M⁺ - benzoisoxazol]
85. benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 2-etilhexanoico
86. N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-metilbutiramida
87. N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,6-difluorobenzamida
- 20 88. N-benzo[d]isoxazol-3-il-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida
89. N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3,6-trifluorobenzamida
90. N-benzo[d]isoxazol-3-ilnicotinamida
91. benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico
92. benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico
- 25 93. 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
94. 4-terc-butil-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
95. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
96. 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
97. 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
- 30 98. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibenzamida
99. N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida
100. 3,5-difluor-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
101. (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico
102. (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico
- 35 103. 2-bromo-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
104. 4-terc-butil-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
105. 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida

106. (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico
107. N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida
108. 2-cloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
109. 4-terc-butil-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
- 5 110. N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida
111. 2,4-dicloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida
112. (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico
113. N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
114. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-clorobenzamida
- 10 115. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzamida
116. (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico
117. N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
118. N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
119. 4-bromo-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
- 15 120. 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
121. 4-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
122. 2-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
123. 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
124. 4-terc-butil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
- 20 125. 2-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
126. 2,3-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
127. 2,4-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
128. 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida
129. (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico
- 25 130. N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
131. 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
132. (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico
133. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida
134. (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico
- 30 135. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
136. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida
137. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida
138. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida
139. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzamida
- 35 140. 2-bromo-N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
141. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluor-2-trifluorometil-benzamida
142. N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida

143. 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
144. 4-ciano-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
145. N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fenilbutiramida
146. (5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico
- 5 147. N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
148. 4-cloro-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
149. 2-fluor-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
150. (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico
151. (4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico
- 10 152. N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
153. N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilbenzamida
154. N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
155. N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
156. N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida
- 15 157. 2-cloro-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
158. N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida
159. (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico
160. N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida
161. (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico
- 20 162. [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclopropanoico
163. 2-metil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida
164. 3,3-dimetil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida
165. [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclohexanoico
166. [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico
- 25 167. N-[4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-nitrobenzamida
168. N-[4-(4-metilbenciloxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]-4-propilbenzamida
169. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida
170. 3,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)benzamida
171. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-nitrobenzamida
- 30 172. (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico
173. (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2- carboxílico
174. N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida
176. N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida
177. N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida

Datos farmacológicos

La inhibición de la reabsorción de noradrenalina (inhibición de reabsorción de NA) y la inhibición de la reabsorción de serotonina (inhibición de reabsorción de 5-HT) de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se determinó tal como se describe más arriba.

5 Los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención presentan una excelente afinidad por el receptor de noradrenalina y por el receptor de 5HT.

Inhibición de la reabsorción de NA

Compuesto según Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhibición de reabs. de NA [%] conc. 10 µM
7	H	H	H	OCH ₃	CH(fenilo) ₂	63
8	H	H	Br	H	ciclopropilo	62
9	H	F	H	H	3,5-Cl ₂ -fenilo	67
10	H	H	H	NH ₂	4-NO ₂ -fenilo	66
11	H	H	H	NH ₂	1-naftilo	71
12	H	H	H	F	2-benzo[b]tiofeno	60
40	H	Cl	H	H	4-I-Ph	61
41	H	Cl	H	H	2-naftilo	61
42	H	Cl	H	H	3,4-F ₂ Ph	64
19	H	Cl	H	H	3-CF ₃ -2-F-Ph	63
43	H	Br	H	H	2-CF ₃ -4-FPh	66
44	H	Br	H	H	2,4-Cl ₂ -5-FPh	61
45	H	Br	H	H	4-CF ₃ -3-F-Ph	64
46	H	Br	H	H	5-CF ₃ -3-F-Ph	65
47	H	Br	H	H	2,3,4-F ₃ Ph	66
48	H	Br	H	H	4- <i>n</i> -Pr-Ph	61
49	H	Br	H	H	3,4-F ₂ -Ph	65
50	H	H	Br	H	2-furilo	66
51	F	H	H	H	2-CF ₃ -4-F-Ph	71
52	F	H	H	H	2,4-Cl ₂ -5-FPh	70
53	F	H	H	H	4-CF ₃ -3-F-Ph	69
54	F	H	H	H	2,3,4-F ₃ Ph	63
55	F	H	H	H	4-I-Ph	69
56	F	H	H	H	2-Cl-3-piridinilo	72
57	F	H	H	H	2-naftilo	67
58	F	H	H	H	4- <i>n</i> -Pr-Ph	64
59	F	H	H	H	3,4-F ₂ -Ph	67

Compuesto según Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhibición de reabs. de NA [%] conc. 10 μM
60	F	H	H	H	3-CF ₃ -2-F-Ph	66
61	F	H	H	H	3-OMe-Ph	66
62	F	H	H	H	CHPh ₂	63
63	F	H	H	H	2-furilo	64
64	H	H	H	NMe ₂	2,4-Cl ₂ -5-F-Ph	63
65	H	H	H	NMe ₂	2,3,4-F ₃ -Ph	68
66	H	H	H	NMe ₂	2-Cl-3-piridinilo	64
67	H	H	H	NMe ₂	2-naftilo	73
68	H	H	H	NMe ₂	4- <i>n</i> -Pr-Ph	73
69	H	H	H	NMe ₂	3,4-F ₂ -Ph	67
70	H	H	H	NMe ₂	3-CF ₃ -2-F-Ph	66
71	H	H	H	NMe ₂	3-OMe-Ph	65
72	H	H	H	NMe ₂	C(CH ₃) ₃	66
73	H	H	H	NMe ₂	ciclohexilo	70
74	H	H	H	NMe ₂	CHPh ₂	70
75	H	H	H	NMe ₂	2-furilo	64
76	H	H	H	NMe ₂	(CF ₂) ₂ CF ₃	67
77	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-CF ₃ -4-F-Ph	70
78	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2,4-Cl ₂ -5-FPh	66
79	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	4-CF ₃ -3-F-Ph	62
80	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2,3,4-F ₃ Ph	66
81	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-naftilo	65
82	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	3,4-F ₂ -Ph	68
83	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	3-CF ₃ -2-F-Ph	65

Inhibición de la reabsorción de 5-HT

Compuesto según Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhibición de reabs. de NA [%] conc. 10 μM
13	H	H	H	H	2-CF ₃ -fenilo	84
14	H	H	H	H	3,4-Cl ₂ -fenilo	69
15	H	H	H	H	2,3-F ₂ -fenilo	86
16	H	H	H	N(CH ₃) ₂	3-F-fenilo	72

Compuesto según Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhibición de reabs. de NA [%] conc. 10 μM
17	H	F	H	H	2-tiofeno	77
18	H	F	H	H	1-metilpropilo	70
19	H	Cl	H	H	2-F-3-CF ₃ -fenilo	77
20	H	Cl	H	H	3-OCH ₃ -fenilo	77
21	H	Br	H	H	4-(terc-butil)-fenilo	81
22	H	Br	H	H	2-OCH ₃ -fenilo	79
23	H	Br	H	H	2-CF ₃ -fenilo	86
24	H	Br	H	H	adamantilo	79
25	H	Br	H	H	1-metilpropilo	86
26	H	H	F	H	2-CF ₃ -fenilo	82
27	H	H	F	H	3,4-Cl ₂ -fenilo	89
28	H	H	F	H	2-CH ₃ -fenilo	91
29	H	H	Br	H	2-F-5-CF ₃ -fenilo	83
30	H	H	Br	H	2,4-F ₂ -fenilo	79
31	H	H	CH ₃	H	2-CF ₃ -fenilo	69
32	H	H	CH ₃	H	3-F-fenilo	89
33	H	H	H	OCH ₃	3,5-(CF ₃) ₂ -fenilo	85
34	H	H	H	OCH ₃	3,5-F ₂ -fenilo	78
35	H	H	H	N(CH ₃) ₂	3,5-(CF ₃) ₂ -fenilo	86
36	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-Br-fenilo	84
37	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	3-Cl-fenilo	90
38	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	4-(terc-butil)-fenilo	77
39	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-OCH ₃ -fenilo	82

La afinidad de los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmula general I según la invención por el receptor de mGluR5 se determinó tal como se describe más arriba.

5 Los derivados de N-benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención muestran una excelente afinidad por el receptor de mGluR5.

Inhibición del receptor de mGluR5

Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhb. unión recep. mGluR5 por ³ [H]-MPEP en % (10 μM)
85	H	H	H	H	3-heptilo	63,19
86	H	H	H	H	2-butilo	39,59
87	H	H	H	H	2,6-F ₂ -fenilo	37,01

Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhb. unión recep. mGluR5 por ³ [H]-MPEP en % (10 µM)
88	H	H	H	H	3-F-4-CF ₃ -fenilo	30,03
89	H	H	H	H	2,3,6-F ₃ -fenilo	51,10
90	H	H	H	H	3-piridilo	50,28
91	H	H	H	H	3-(5-metil)isoxazolilo	35,00
92	H	H	H	H	2-benzo[b]tiofenilo	55,98
93	F	H	H	H	2-Cl-fenilo	35,39
94	F	H	H	H	4-(terc-butil)fenilo	30,79
95	F	H	H	H	fenilo	45,82
96	F	H	H	H	4-F-fenilo	30,47
98	F	H	H	H	2-OCH ₃ -fenilo	32,01
99	F	H	H	H	2-CH ₃ -fenilo	43,05
100	H	F	H	H	3,5-F ₂ -fenilo	33,33
101	H	F	H	H	1-naftilo	48,99
102	H	F	H	H	adamantilo	52,11
103	H	H	F	H	2-Br-fenilo	41,17
104	H	H	F	H	4-(terc-butil)fenilo	44,61
28	H	H	F	H	2-CH ₃ -fenilo	35,00
105	H	H	F	H	2,4-F ₂ -fenilo	53,77
106	H	H	F	H	2-naftilo	33,72
107	H	H	F	H	4-propilfenilo	42,12
108	H	Cl	H	H	2-Cl-fenilo	34,73
109	H	Cl	H	H	4-(terc-butil)fenilo	35,20
110	H	Cl	H	H	4-F-2-CF ₃ -fenilo	35,96
111	H	Cl	H	H	2,4-Cl ₂ -5-F-fenilo	43,05
112	H	Cl	H	H	3-heptilo	35,12
113	H	Cl	H	H	2-butilo	49,16
49	H	Br	H	H	3,4-F ₂ -fenilo	36,90
114	H	Br	H	H	2-Cl-fenilo	37,51
115	H	Br	H	H	3,4-Cl ₂ -fenilo	35,84
116	H	Br	H	H	2-tiofenilo	37,71
117	H	Br	H	H	2,2-dimetilpropilo	30,78
118	H	H	CH ₃	H	fenilo	69,01
119	H	H	CH ₃	H	4-Br-fenilo	37,90

Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhb. unión recep. mGluR5 por ³ [H]-MPEP en % (10 µM)
120	H	H	CH ₃	H	2-Cl-fenilo	47,86
121	H	H	CH ₃	H	4-F-fenilo	32,22
122	H	H	CH ₃	H	2-F-fenilo	41,03
123	H	H	CH ₃	H	3-CH ₃ -fenilo	89,70
124	H	H	CH ₃	H	4-(terc-butil)fenilo	43,51
125	H	H	CH ₃	H	2-CH ₃ -fenilo	40,62
126	H	H	CH ₃	H	2,3-F ₂ -fenilo	39,49
127	H	H	CH ₃	H	2,4-F ₂ -fenilo	43,22
128	H	H	CH ₃	H	3-(2-Cl)-piridilo	33,12
129	H	H	F	H	ciclopropilo	38,82
130	H	H	F	H	2,2-dimetilpropilo	31,64
131	H	H	F	H	2,4-F ₂ -fenilo	42,52
132	H	H	F	H	3-(2,5-dimetil)furanilo	36,88
30	H	H	Br	H	2,4-F ₂ -fenilo	45,22
133	H	H	Br	H	2,3-F ₂ -fenilo	34,56
134	H	H	Br	H	3-(2,5-dimetil)furanilo	43,11
135	H	H	Br	H	2-butilo	40,00
136	H	H	Br	H	2,6-F ₂ -fenilo	40,76
137	H	H	Br	H	3,4-(OCH ₃) ₂ -fenilo	31,25
138	H	H	Br	H	4-CH ₃ -fenilo	31,96
139	H	H	Br	H	2,6-(OCH ₃) ₂ -fenilo	41,55
140	H	H	Br	H	2-Br-fenilo	38,42
141	H	H	Br	H	5-F-2-CF ₃ -fenilo	33,08
142	H	H	Br	H	3-OCH ₃ -fenilo	37,84
32	H	H	CH ₃	H	3-F-fenilo	40,06
143	H	H	CH ₃	H	3-CH ₃ -fenilo	44,66
144	H	H	CH ₃	H	4-CN-fenilo	48,79
145	H	H	CH ₃	H	1-fenilpropilo	43,51
146	H	H	CH ₃	H	2-pentilo	33,97
147	H	H	H	F	fenilo	31,35
148	H	H	H	F	4-Cl-fenilo	79,45
149	H	H	H	F	2-F-fenilo	32,45
150	H	H	H	F	adamantilo	53,18

Ejp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Inhb. unión recep. mGluR5 por ³ [H]-MPEP en % (10 μM)
151	H	H	H	Cl	adamantilo	74,05
152	H	H	H	Cl	fenilo	31,62
153	H	H	H	Cl	3-CH ₃ -fenilo	63,76
154	H	H	H	Cl	2-butilo	30,02
155	H	H	H	Cl	2,2-dimetilpropilo	52,37
156	H	H	H	OCH ₃	2-CH ₃ -fenilo	33,76
157	H	H	H	OCH ₃	2-Cl-fenilo	32,39
158	H	H	H	OCH ₃	2-CF ₃ -fenilo	36,13
159	H	H	H	OCH ₃	3-heptilo	43,24
160	H	H	H	OCH ₃	2-butilo	53,97
161	H	H	H	OCH ₃	2-pentilo	38,49
39	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-OCH ₃ -fenilo	30,50
36	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-Br-fenilo	30,31
77	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	4-F-2-CF ₃ -fenilo	37,98
82	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	3,4-F ₂ -fenilo	41,99
162	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	ciclopropilo	30,99
163	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2-butilo	35,96
164	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	2,2-dimetilpropilo	33,37
165	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	ciclohexilo	38,04
166	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	3-(2,5-dimetil)furanilo	32,39
167	H	H	H	OCH ₂ (4-CH ₃ -fenilo)	3-NO ₂ -fenilo	39,74
168	H	H	H	OCH ₂ (4-CH ₃ -fenilo)	4-propilfenilo	32,20
169	H	H	H	N(CH ₃) ₂	3-F-5-CF ₃ -fenilo	36,77
170	H	H	H	N(CH ₃) ₂	3,4-Cl ₂ -fenilo	37,97
171	H	H	H	N(CH ₃) ₂	3-NO ₂ -fenilo	42,31
73	H	H	H	N(CH ₃) ₂	ciclohexilo	30,05
172	H	H	H	N(CH ₃) ₂	adamantilo	51,40
173	H	H	H	N(CH ₃) ₂	2-benzo[b]tiofenilo	43,55
174	H	H	H	N(CH ₃) ₂	2,2-dimetilpropilo	30,66
176	F	NH ₂	F	F	2,6-F ₂ -fenilo	36,07
177	F	NH ₂	F	F	2,4-F ₂ -fenilo	30,80

REIVINDICACIONES

1. Medicamento que contiene al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en
 - [1] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 - [3] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 - 5 [4] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-2-carboxílico,
 - [5] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido ciclohexanoico,
 - [6] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,2-dimetil-propionamida,
 - [7] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
 - [8] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
 - 10 [9] 3,5-dicloro-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 - [10] N-(4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-nitrobenzamida,
 - [11] (4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
 - [12] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
 - [13] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-trifluorometil-benzamida,
 - 15 [14] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3,4-diclorobenzamida,
 - [15] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3-difluorobenzamida,
 - [16] N-(4-dimetilaminobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluorobenzamida,
 - [17] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 - [18] N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
 - 20 [19] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
 - [20] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 - [21] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-terc-butylbenzamida,
 - [23] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 - [24] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-2- carboxílico,
 - 25 [25] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
 - [26] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 - [27] 3,4-dicloro-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 - [28] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
 - [29] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 - 30 [30] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,
 - [31] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 - [32] 3-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 - [33] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 - [34] 3,5-difluor-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 - 35 [35] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil- benzamida,
 - [36] 2-bromo-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 - [37] 3-cloro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,

- [38] 4-terc-butil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[39] 2-metoxi-N-[4-(2',2,2-trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[40] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
[41] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
5 [42] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
[43] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
[44] 2,4-dicloro-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
[45] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
[46] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
10 [47] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
[48] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[49] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
[50] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
[51] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
15 [52] 2,4-dicloro-5-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[53] 3-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
[54] 2,3,4-trifluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[55] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
[56] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
20 [57] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[58] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[59] 3,4-difluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[60] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
[61] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
25 [62] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
[63] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
[64] 2,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
[65] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
[66] 2-cloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
30 [67] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[68] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[69] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
[70] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
[71] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
35 [72] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida,
[73] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclohexanoico,
[74] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)2,2-difenilacetamida,

- [75] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2- carboxílico,
[76] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butiramida,
[77] 4-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzamida,
[78] 2,4-dicloro-5-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
5 [79] 3-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-4-trifluorometil-benzamida,
[80] 2,3,4-trifluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[81] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido naftalen-2- carboxílico,
[82] 3,4-difluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
[83] 2-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida,
10 [85] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 2-etilhexanoico,
[86] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-metilbutiramida,
[88] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
[89] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3,6-trifluorobenzamida,
[90] N-benzo[d]isoxazol-3-il-nicotinamida,
15 [91] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico,
[92] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico,
[93] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[94] 4-terc-butil-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[95] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
20 [96] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[97] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[98] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metoxibenzamida,
[99] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
[100] 3,5-difluor-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
25 [101] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
[102] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
[103] 2-bromo-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[104] 4-terc-butil-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[105] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
30 [106] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[107] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[108] 2-cloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[109] 4-terc-butil-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[110] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
35 [111] 2,4-dicloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
[112] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
[113] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,

- [114] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-clorobenzamida,
 [115] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzamida,
 [116] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 [117] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 5 [118] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [119] 4-bromo-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [120] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [121] 4-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [122] 2-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 10 [123] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [124] 4-terc-butyl-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [125] 2-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [126] 2,3-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [127] 2,4-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 15 [128] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
 [129] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
 [130] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [131] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [132] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 20 [133] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida,
 [134] (5-bromo-enzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 [135] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [136] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-difluorobenzamida,
 [137] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida,
 25 [138] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida,
 [139] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6-dimetoxibenzamida,
 [140] 2-bromo-N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [141] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
 [142] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 30 [143] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [144] 4-ciano-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [145] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fenilbutiramida,
 [146] (5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
 [147] N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 35 [148] 4-cloro-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [149] 2-fluor-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [150] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,

- [151] (4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [152] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [153] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilbenzamida,
 [154] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 5 [155] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [156] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
 [157] 2-cloro-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [158] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 [159] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
 10 [160] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [161] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
 [162] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclopropanoico,
 [163] 2-metil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 [164] 3,3-dimetil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 15 [165] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclohexanoico,
 [166] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido 2,5-dimetilfuran--carboxílico,
 [167] N-[4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-nitrobenzamida,
 [168] N-[4-(4-metilbenciloxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]-4-propilbenzamida,
 [169] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 20 [170] 3,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [171] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-nitrobenzamida,
 [172] 4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [173] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
 [174] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 25 [176] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6 difluorobenzamida y
 [177] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,

30 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes,

y en caso dado también uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles.

2. Medicamento según la reivindicación 1 para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.
- 35 3. Medicamento según la reivindicación 1 para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia;
 40 diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente

- abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
5. Utilización de al menos un compuesto según la reivindicación 1 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.
5. Utilización de al menos un compuesto según la reivindicación 1 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamaciones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
6. Compuesto seleccionado entre el grupo consistente en
- [1] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 - [3] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 - 30 [4] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-2-carboxílico,
 - [5] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido ciclohexanoico,
 - [6] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,2-dimetil-propionamida,
 - [7] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
 - [8] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
 - 35 [9] 3,5-dicloro-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 - [10] N-(4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-nitrobenzamida,
 - [11] (4-aminobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
 - [12] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
 - [13] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-trifluorometil-benzamida,
 - 40 [14] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3,4-diclorobenzamida,
 - [15] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3-difluorobenzamida,
 - [16] N-(4-dimetilaminobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluorobenzamida,
 - [17] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
 - [18] N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
 - 45 [19] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
 - [20] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 - [21] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-terc-butylbenzamida,

- [23] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 [24] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-2-carboxílico,
 [25] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metil-butiramida,
 [26] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 5 [27] 3,4-dicloro-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [29] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 [30] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida,
 [31] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 [32] 3-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 10 [33] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil-benzamida,
 [34] 3,5-difluor-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [35] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,5-bis-trifluorometil- benzamida,
 [36] 2-bromo-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [37] 3-cloro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 15 [38] 4-terc-butil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [39] 2-metoxi-N-[4-(2',2,2-trifluorometoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [40] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
 [41] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 [42] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
 20 [43] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
 [44] 2,4-dicloro-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
 [45] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
 [46] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 [47] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
 25 [48] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
 [49] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
 [50] (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
 [51] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 [52] 2,4-dicloro-5-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 30 [53] 3-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-trifluorometil-benzamida,
 [54] 2,3,4-trifluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [55] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodobenzamida,
 [56] 2-cloro-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
 [57] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 35 [58] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
 [59] 3,4-difluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [60] 2-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,

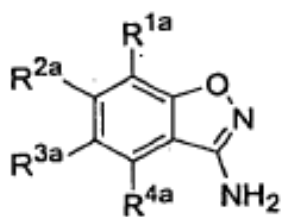
- [61] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 [62] N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-difenilacetamida,
 [63] (7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2-carboxílico,
 [64] 2,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
 5 [65] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,3,4-trifluorobenzamida,
 [66] 2-cloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
 [67] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 [68] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
 [69] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida,
 10 [70] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2-fluor-3-trifluorometil-benzamida,
 [71] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
 [72] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2-dimetilpropionamida,
 [73] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclohexanoico,
 [74] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)2,2-difenilacetamida,
 15 [75] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido furan-2- carboxílico,
 [76] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butiramida,
 [77] 4-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-2-trifluorometil-benzamida,
 [78] 2,4-dicloro-5-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [79] 3-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-4-trifluorometil-benzamida,
 20 [80] 2,3,4-trifluoro-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [81] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
 [82] 3,4-difluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
 [83] 2-fluor-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida,
 [85] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 2-etilhexanoico,
 25 [86] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2-metilbutiramida,
 [88] N-benzo[d]isoxazol-3-il-3-fluor-4-trifluorometil-benzamida,
 [89] N-benzo[d]isoxazol-3-il-2,3,6-trifluorobenzamida,
 [90] N-benzo[d]isoxazol-3-il-nicotinamida,
 [91] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico,
 30 [92] benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido benzo[b]tiofen-3-carboxílico,
 [94] 4-terc-butil-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [96] 4-fluor-N-(7-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [100] 3,5-difluor-N-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [101] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-1-carboxílico,
 35 [102] (6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [104] 4-terc-butil-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [105] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,

- [106] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido naftalen-2-carboxílico,
[107] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-propilbenzamida,
[109] 4-terc-butil-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[110] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
5 [111] 2,4-dicloro-N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluorobenzamida,
[112] (6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
[113] N-(6-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
[115] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-diclorobenzamida,
[116] (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido tiofen-2-carboxílico,
10 [117] N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
[119] 4-bromo-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[121] 4-fluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[123] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[124] 4-terc-butil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
15 [126] 2,3-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[127] 2,4-difluor-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[128] 2-cloro-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)nicotinamida,
[129] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido ciclopropanoico,
[130] N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
20 [131] 2,4-difluor-N-(5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[132] (5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
[133] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,3-difluorobenzamida,
[134] (5-bromo-enzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
[135] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
25 [137] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida,
[138] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-4-metilbenzamida,
[141] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-5-fluor-2-trifluorometil-benzamida,
[142] N-(5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metoxibenzamida,
[143] 3-metil-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
30 [144] 4-ciano-N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[145] N-(5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-2-fenilbutiramida,
[146] (5-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
[147] 4-cloro-N-(4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
[150] (4-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
35 [151] (4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido adamantan-1-carboxílico,
[153] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-metilbenzamida,
[154] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,

- [155] N-(4-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [156] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbenzamida,
 [157] 2-cloro-N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [158] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-trifluorometil-benzamida,
 5 [159] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-etilhexanoico,
 [160] N-(4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)-2-metilbutiramida,
 [161] (4-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido 2-metilpentanoico,
 [162] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclopropanoico,
 [163] 2-metil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 10 [164] 3,3-dimetil-N-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]butiramida,
 [165] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido ciclohexanoico,
 [166] [4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il]amida de ácido 2,5-dimetilfuran-3-carboxílico,
 [167] N-[4-(4-metilbenciloxi)benzo[d]isoxazol-3-il]-3-nitrobenzamida,
 [168] N-[4-(4-metilbenciloxi)-benzo[d]isoxazol-3-il]-4-propilbenzamida,
 15 [169] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-fluor-5-trifluorometil-benzamida,
 [170] 3,4-dicloro-N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
 [171] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3-nitrobenzamida,
 [172] 4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-ilamida de ácido adamantan-1-carboxílico,
 [173] (4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico,
 20 [174] N-(4-dimetilamino-benzo[d]isoxazol-3-il)-3,3-dimetilbutiramida,
 [176] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,6- difluorobenzamida y
 [177] N-(6-amino-4,5,7-trifluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-2,4- difluorobenzamida,

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros o rotámeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros y/o rotámeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes.

7. Procedimiento para la producción de un compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general IIa,



IIa,

30 en la que R^{1a} a R^{4a} tienen el significado definido por los compuestos según la reivindicación 6,

se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general R^{5a}-C(=O)-X, en la que R^{5a} tiene el significado definido por los compuestos según la reivindicación 6 y X representa un grupo saliente, preferentemente un grupo halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro,

o se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento, en caso dado en presencia de al menos una base, con al menos un compuesto de fórmula general $R^{5a}-C(=O)-OH$, en la que R^{5a} tiene el significado definido por los compuestos según la reivindicación 6, para obtener un compuesto según la reivindicación 6, y este compuesto en caso dado se aísla y/o se purifica.

- 5 **8.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 6 y en caso dado uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles.
- 9.** Medicamento según la reivindicación 8 para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.
- 10 **10.** Medicamento según la reivindicación 8 para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamación; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
- 25 **11.** Utilización de al menos un compuesto según la reivindicación 6 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor, preferentemente del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral y dolor neuropático.
- 12.** Utilización de al menos un compuesto según la reivindicación 6 para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una o más enfermedades seleccionadas de entre el grupo consistente en trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en bulimia, anorexia, obesidad y caquexia; migraña; hemicránea paroxística crónica; depresiones; incontinencia urinaria; tos; asma; glaucoma; tinnitus; inflamaciones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; disfunciones cognitivas, preferentemente trastornos de la memoria; estados cognitivos carenciales (*attention deficit syndrom* (ADS) - síndrome de atención deficiente); epilepsia; narcolepsia; diarrea; gastritis; úlcera gástrica; prurito; estados de ansiedad; ataques de pánico; esquizofrenia; isquemias cerebrales; espasmos musculares; calambres; síndrome de reflujo gastroesofágico; abuso de alcohol y/o drogas, preferentemente abuso de nicotina o cocaína y/o medicamentos; dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos, preferiblemente para la profilaxis y/o la disminución de síndromes de abstinencia en caso de dependencia de alcohol y/o drogas, preferentemente dependencia de nicotina o cocaína y/o medicamentos; para la profilaxis y/o la disminución del desarrollo de tolerancia a medicamentos y/o drogas, en particular medicamentos basados en opioides; para la regulación de la alimentación; para la modulación de la actividad motora; para la regulación del sistema cardiovascular; para la anestesia local; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para la diuresis y/o para la antinatriuresis.
- 40