

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 401**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2006 E 06841339 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1968972**

54 Título: **Derivados de aril-isoxazol-4-il-oxadiazol**

30 Prioridad:

**23.12.2005 EP 05112956**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.03.2013**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BUETTELMANN, BERND;  
HAN, BO;  
KNUST, HENNER;  
KOBLET, ANDREAS y  
THOMAS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

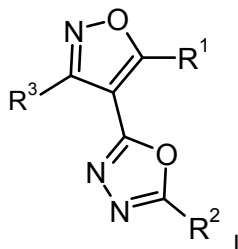
ES 2 397 401 T3

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).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de aril-isoxazol-4-il-oxadiazol

5 La presente invención se refiere a derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula



en la que

- 10  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_n$ - $N(R)_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior o  $-(CH_2)_n$ -OH;  
 n es el número 0, 1 ó 2;  
 R es hidrógeno o alquilo inferior;  
 15  $R^2$  es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, C(O)-alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)-NR^aR^b$ ,  $-C(O)$ -heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo inferior, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior;  
 20  $R^a$  y  $R^b$  son con independencia hidrógeno, alquilsulfonilo inferior,  $-C(O)H$ ,  $-(CH_2)_n$ - $N(R)_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ -S-alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, heteroarilsulfonilo, alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, o es  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -OH,  $-(CO)-R'$ , en el que R' es alquilo inferior, cicloalquilo o heteroarilo;  
 25  $R^3$  es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,  
 25 en donde el grupo heteroarilo para  $R^2$  se elige entre quinolinilo, indolilo, piridinilo, triazolilo, benzotriazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoimidazolilo, dihidrobencimidazolil-2-ona, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo y piracínilo.

Se ha encontrado que este grupo de compuestos presentan una gran afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A  $\alpha 5$  y pueden ser útiles como mejoradores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

Los receptores del principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de receptores de canales iónicos controlados por ligandos (ligand-gated) y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores fijados sobre la proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero proteico heteropentamérico fijado sobre membrana, se compone principalmente de las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) para construir los receptores GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que los canales iónicos  $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 2\gamma 2$  se denominan tipo II BzR.

McNamara y Skelton han publicado en Psychobiology 21, 101-108 que el agonista inverso  $\beta$ -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el  $\beta$ -CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor GABA A  $\alpha 5$ , que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$ , podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$  que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el  $\alpha 5$ . Con todo, son preferidos los agonistas inversos

que son selectivos de las subunidades GABA A  $\alpha 5$  y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ .

5 Andosova et al., Pharm. Chem. Jour. (1978) 12:1019-1022 describe varios 1,3,4-oxadiazoles 2- y 2,5-sustituidos. La US 2003/055085 describe derivados de 1,2,4-oxadiazol disustituido. La US 2004/0006226 revela indeno[1,2-c]pirazoles sustituidos por grupos de isoxazol-4-ilo. La GB 2.336.589 describe compuestos de bencisoxazol.

10 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos recién mencionados para el control o la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

15 La indicación más preferida con arreglo a la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Las definiciones siguientes de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican a los términos en cuestión con independencia de si aparecen solos o en combinación.

20 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-7 átomos de carbono, con preferencia 1 - 4, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

25 El término "alcoxi inferior" denota un grupo alquilo inferior, ya definido, unido a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi inferior son metoxi y etoxi así como aquellos restos que se ilustran específicamente en los ejemplos de compuestos de la invención que se describen a continuación.

30 El término "alquilo o alcoxi inferior sustituido por halógeno" significa un resto alquilo o alcoxi inferior, ya definidos antes, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, con preferencia por uno, dos o tres átomos de flúor. Los ejemplos son  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , así como aquellos restos que se ilustran específicamente en los ejemplos de compuestos de la invención que se describen a continuación.

35 El término "alquilsulfonilo inferior" significa un resto alquilo inferior, ya definido antes, unido mediante un grupo  $-\text{S}(\text{O})_2-$ . Son ejemplos de restos alquilsulfonilo inferior el metilsulfonilo y etilsulfonilo así como aquellos restos que se ilustran específicamente en los ejemplos de compuestos de la invención que se describen a continuación.

40 El término "heterociclilo" significa un anillo monocíclico o bicíclico que, como eslabones del anillo, contiene de 1 a 9 átomos de carbono, los demás eslabones del anillo se eligen entre uno o más átomos O, N y S. Los restos heterociclilo preferidos son restos heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones. Son ejemplos de ello la piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, tetrahidrofurano, tiomorfolina, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, 1-H-benzoimidazol, 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, tetrahidro-pirano o 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, así como aquellos restos que se ilustran específicamente en los ejemplos de compuestos de la invención que se describen a continuación.

45 El término "arilo" significa un anillo carbonado insaturado, por ejemplo un resto fenilo, bencilo o naftilo. Un grupo arilo preferido es el fenilo.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

50 El término "cicloalquilo" denota un anillo alquilo cíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

55 El término "heteroarilo" denota un anillo de uno o dos ciclos, en el que por lo menos en un ciclo es de naturaleza aromática, que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de tales restos heteroarilo aromáticos el quinolilo, indolilo, piridinilo, triazolilo, benzotriazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, benzoimidazolilo, dihidrobenzimidazolil-2-ona, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o pirazinilo así como aquellos restos que se ilustran específicamente en los ejemplos de compuestos de la invención que se describen a continuación.

60 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

65 Son preferidos los compuestos, que tienen una actividad de fijación (hKi) inferior a 400 nM y son selectivos de las subunidades GABA A  $\alpha 5$  y están relativamente exentos de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ . Son más preferidos los compuestos que tienen una actividad de fijación (hKi) inferior a 35 nM en la subunidad GABA A  $\alpha 5$ .

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo inferior, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior y las demás definiciones son las que se han indicado anteriormente, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65
- 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(3-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(4-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2-etoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
  - 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
  - 2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
  - (4-[5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina,
  - ciclopropilmetil-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,
  - 4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenilamina,
  - N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-bis-metanosulfonil-amina,
  - N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanosulfonamida,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico,
  - 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - 1,1-dióxido de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidin-4-ol,
  - 2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(3-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(4-imidazol-1-il-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
  - 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - 1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - 1-óxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - (2S\*,6R\*)-2,6-dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
  - 2-(2-difluormetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(3-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(2-benciloxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,
  - 2-(2-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(4-difluormetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 1-óxido de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
  - 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzonitrilo,
  - 2-[2-metoxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,
  - {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina,
  - 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperazina,
  - 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-4-metil-piperazina,
  - 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
  - 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
  - 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo,

- {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-dimetil-amina,  
 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2,4-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 5 N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,  
 N-ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,  
 {4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,  
 {4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 10 2-(2,5-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2,3-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 15 {4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-ilmetil}-metil-amina,  
 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,  
 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propionamida,  
 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 {4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-metanol,  
 20 4-(4-{3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-{4-[5-(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 25 4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,  
 4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,  
 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 30 {4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina,  
 4-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 35 etil-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina,  
 4,4-difluor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrilo,  
 40 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-trifluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-(5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 45 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 (2-metoxi-etil)-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanosulfonil-etil)-amina,  
 1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona,  
 50 rac-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol,  
 rac-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,  
 1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona,  
 55 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-formamida o  
 N'-(2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es hetero-  
 arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno,  
 60 ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por  
 halógeno, C(O)O-alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi,  
 heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo inferior, o es heteroarilo opcionalmente  
 sustituido por alquilo inferior y las demás definiciones son las que se han indicado antes, por ejemplo los  
 compuestos siguientes:

65 2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,

- 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,  
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 5 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,  
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 10 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol,  
 2-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 15 2,6-dimetoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-3-il-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,  
 20 2-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,  
 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina,  
 {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,  
 1,1-dióxido de 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina o  
 25 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo inferior, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior, heterociclilo o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados definidos antes, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 40 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,  
 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,  
 2-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 45 2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2,6-dimetoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,  
 [5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,  
 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina,  
 50 {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,  
 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina 1,1-dióxido o  
 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es quinolinilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

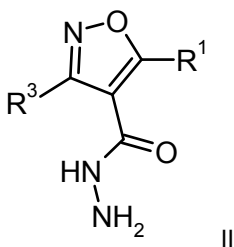
- 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina y  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos, en los que R<sup>2</sup> es 1-H-benzoimidazol-5-ilo, 1,3-dihidro-benzimidazol-2-on-5-ilo o 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-ilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

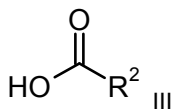
5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona y  
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

5 Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación; un proceso consiste en:

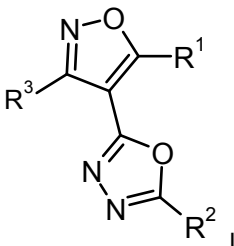
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



10 con un compuesto de la fórmula III



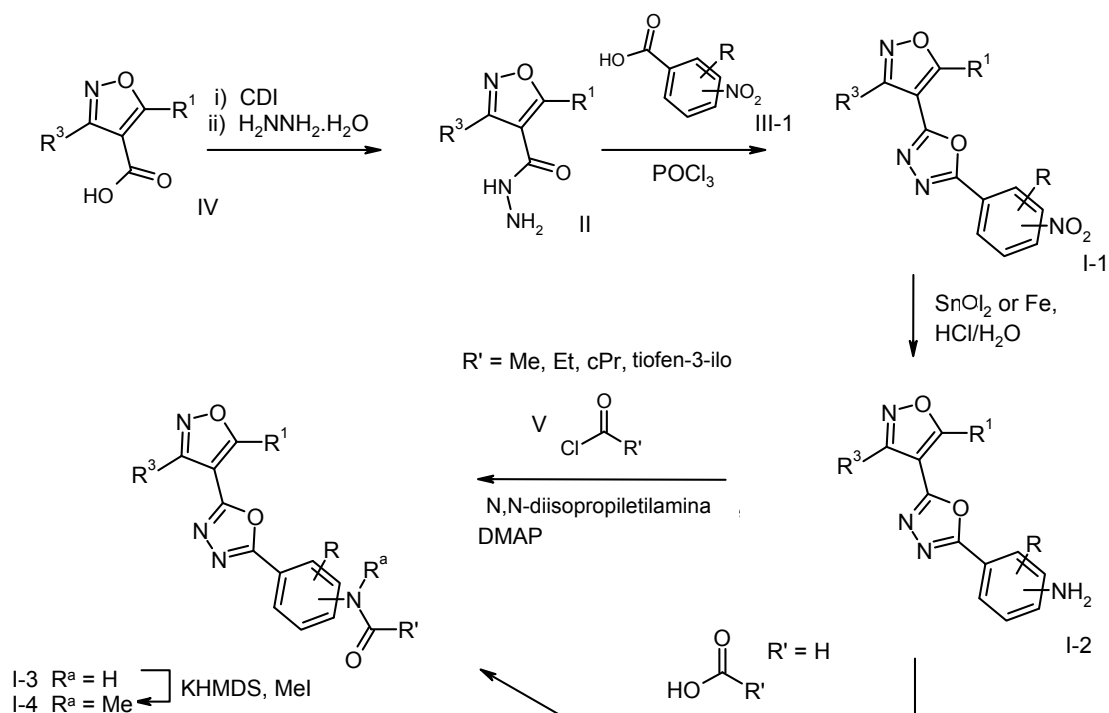
en presencia de oxiclورو de fósforo para obtener un compuesto de la fórmula



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos antes, y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

20 En los siguientes esquemas se describen con más detalle los procesos para la obtención de compuestos de la fórmula I. Todos los materiales de partida son compuestos conocidos o que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 1



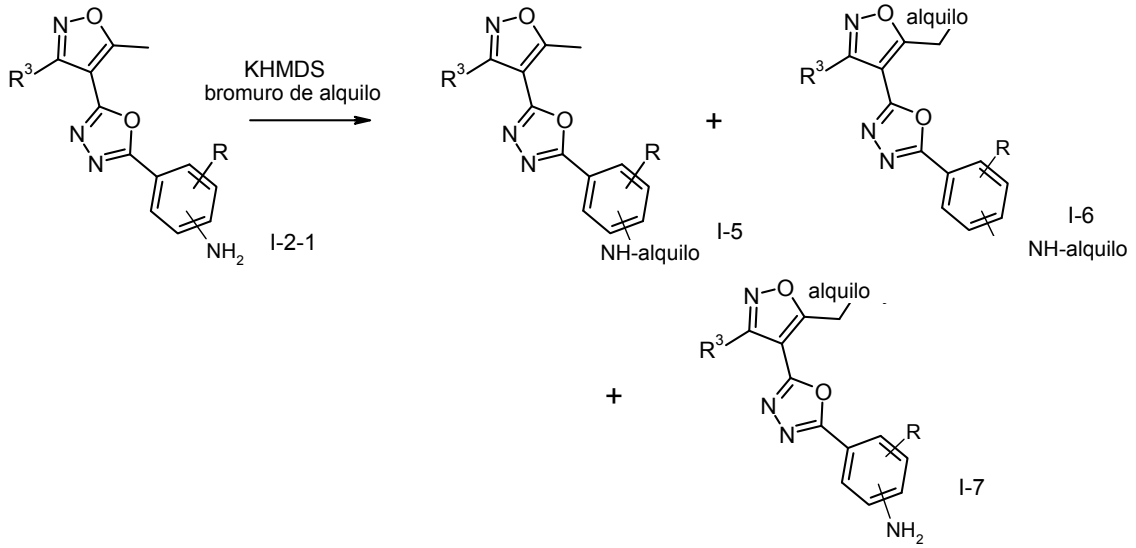
5 R es halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, alquilo inferior sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo inferior, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

10 Con arreglo al esquema 1 puede obtenerse un compuesto de la fórmula I del modo siguiente: se calienta el ácido carboxílico IV un disolvente idóneo, por ejemplo THF, con 1,1'-carbonil-diimidazol y después se añade a 0°C la hidrazina monohidratada. La hidrazida del ácido carboxílico II resultante se calienta con un ácido correspondiente III-1 en oxocloruro de fósforo, obteniéndose el oxadiazol I-1, que después se transforma con cloruro de estaño (II) o polvo de hierro en una mezcla de etanol y HCl acuoso a temperatura elevada para obtener las correspondientes fenil-aminas I-2. Las amidas I-3 pueden obtenerse por agitación de las fenilaminas I-2 con N,N-diisopropiletilamina, DMAP y el correspondiente cloruro de ácido carboxílico V en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, a temperatura ambiente o elevada o pueden obtenerse por calentamiento con un ácido correspondiente, por ejemplo ácido fórmico. La alquilación de las amidas para obtener el compuesto I-4 se realiza por desprotonación de las amidas I-3 con KHMDS en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, y posterior adición de yoduro de metilo a temperatura ambiente.

20



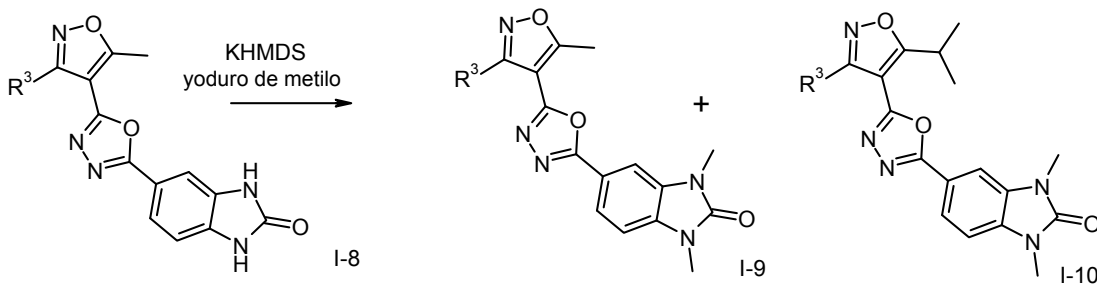
Esquema 2



R tiene el significado definido para el esquema 1 y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

- 5 Con arreglo al esquema 2 se trata una fenil-amina I-2 con KHMDS y un bromuro de alquilo apropiado, por ejemplo yoduro de ciclopropilmetilo, en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, para obtener los compuestos de la fórmula I-5, I-6 y I-7.

Esquema 3

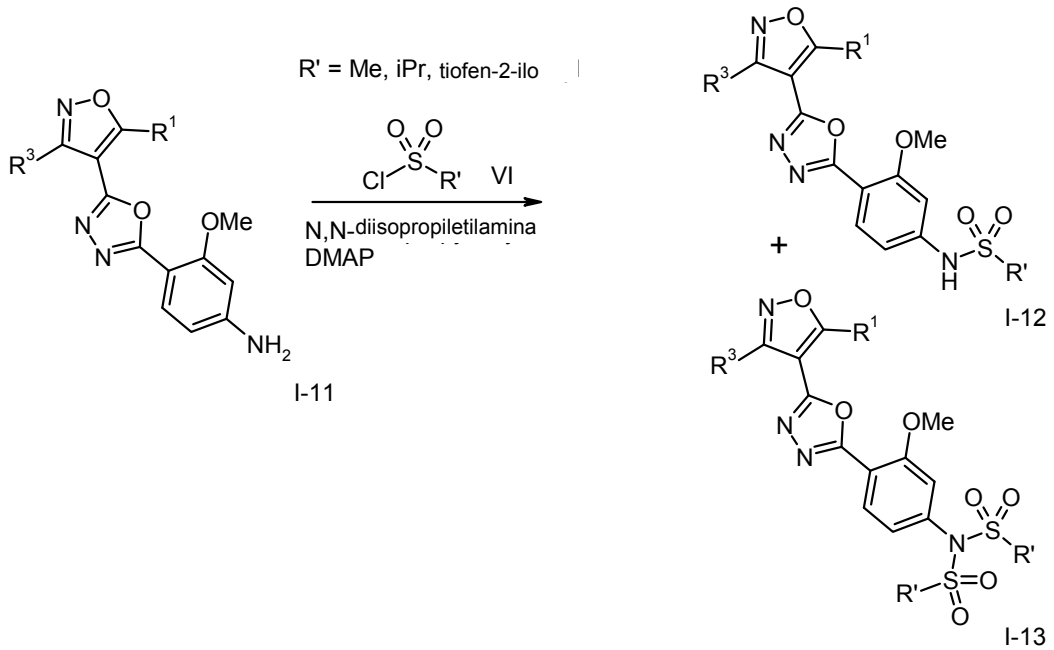


10

Con arreglo al esquema 3 se trata la benzoimidazolona I-8 con KHMDS e yoduro de metilo en un disolvente idóneo, por ejemplo DMF, a temperatura ambiente, para obtener los compuestos de la fórmula I-9 y I-10.

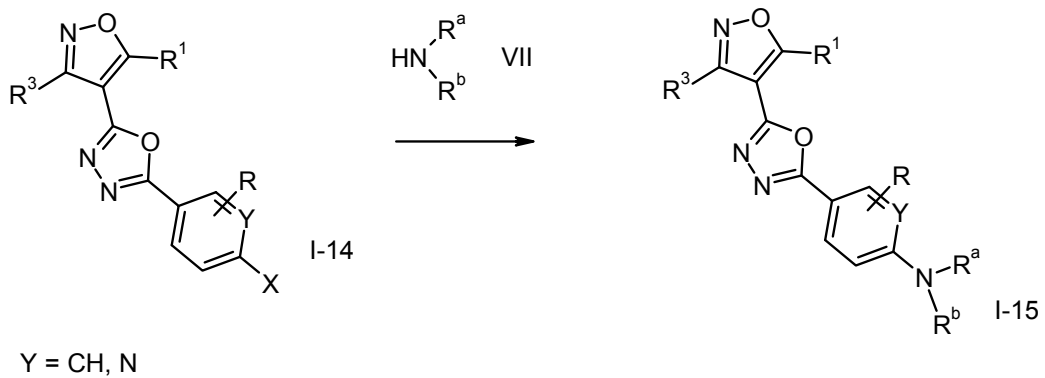
15

Esquema 4



5 Con arreglo al esquema 4 se trata la fenil-amina I-11 con el correspondiente cloruro de sulfonilo VI en presencia de N,N-diisopropiletilamina y DMAP en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, a una temperatura elevada para obtener los compuestos de la fórmula I-12 y I-13.

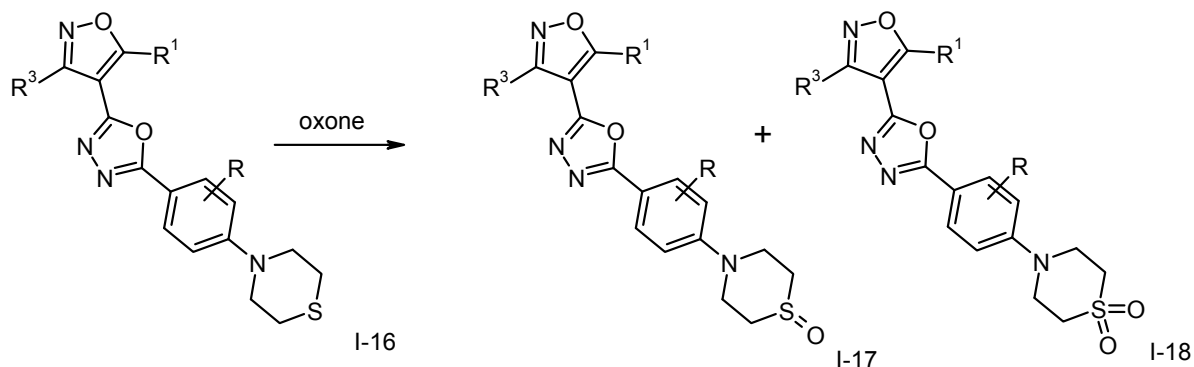
Esquema 5



R tiene el significado definido para el esquema 1 y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

10 Con arreglo al esquema 5 se trata el fluoruro de fenilo o la cloro-piridina I-14 con la correspondiente amina VII en un disolvente idóneo, por ejemplo DMSO, a una temperatura elevada, para obtener los compuestos de la fórmula I-15.

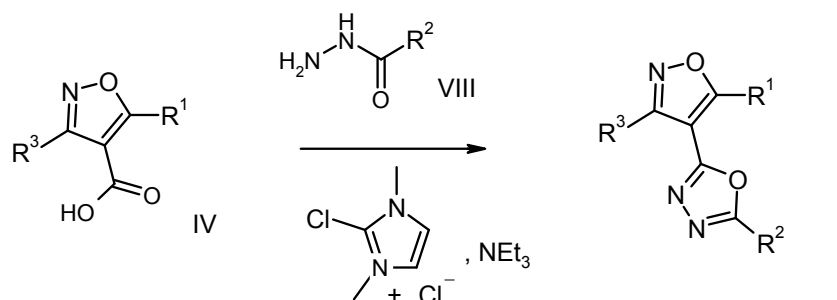
Esquema 6



R tiene el significado definido para el esquema 1 y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

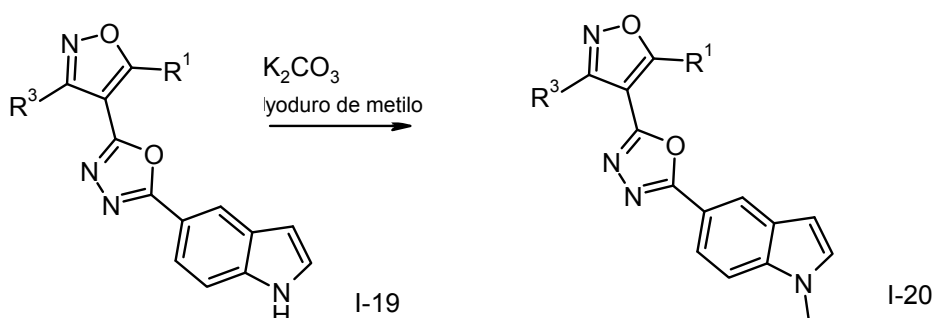
- 5 Con arreglo al esquema 6 se trata la timorfolina I-16 con el correspondiente agente oxidante, por ejemplo Oxone o monopersulfato potásico, en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano, a una temperatura elevada, para obtener los compuestos de la fórmula I-17 y I-18.

Esquema 7



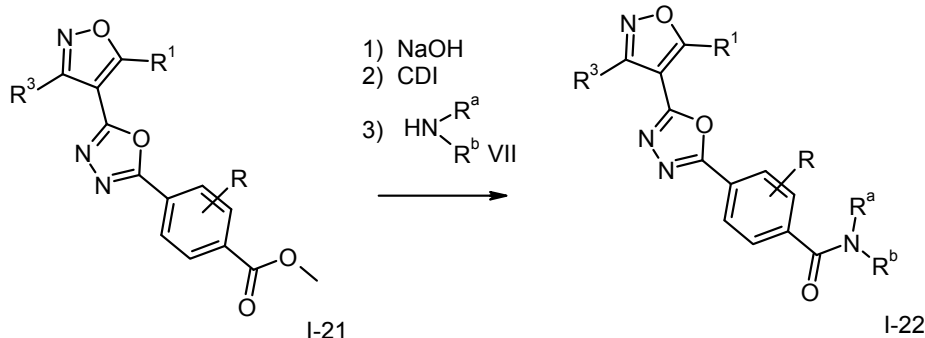
- 10 Con arreglo al esquema 7 se trata el ácido carboxílico IV con la correspondiente hidrazida de ácido carboxílico VIII en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo el cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio, en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente, para obtener los compuestos de la fórmula I.
- 15

Esquema 8



- 20 Con arreglo al esquema 8 se trata el indol I-19 con carbonato potásico e yoduro de metilo en un disolvente idóneo, por ejemplo DMF, a temperatura ambiente para obtener un compuesto de la fórmula I-20.

Esquema 9

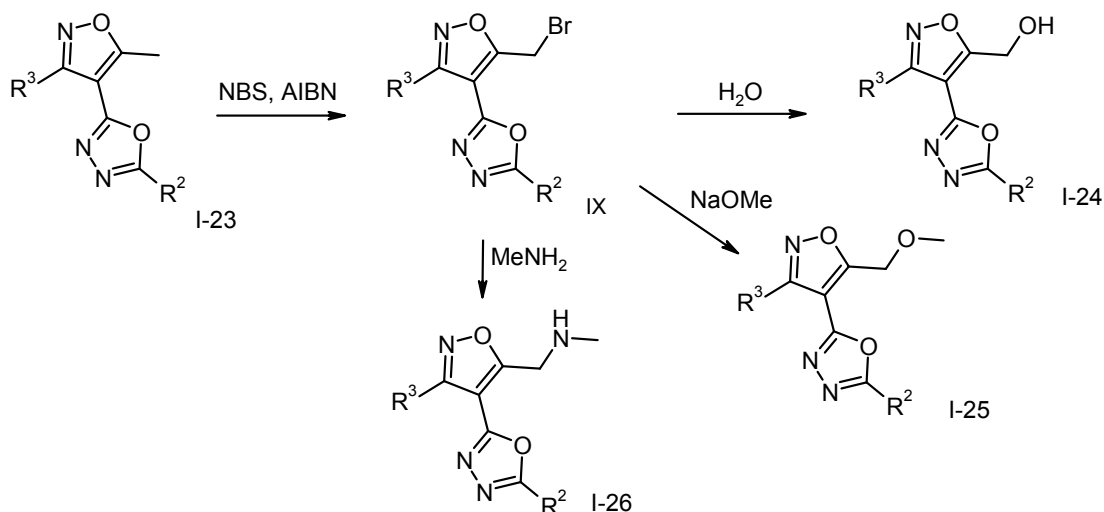


R tiene el significado definido para el esquema 1 y las demás definiciones son las indicadas anteriormente.

- 5 Con arreglo al esquema 9 se hidroliza el éster de ácido carboxílico I-21 en condiciones estándar y se activa el ácido carboxílico resultante con un agente idóneo, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol antes de tratarlo con la amina correspondiente VII en un disolvente idóneo, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, para obtener amidas de la fórmula I-22.

10

Esquema 10

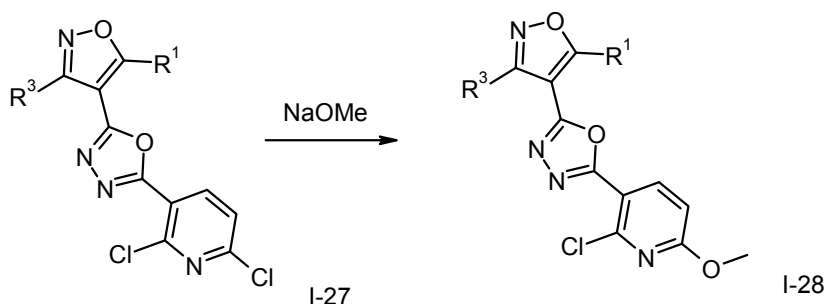


15

Con arreglo al esquema 10 se halogena el metil-isoxazol I-23 para obtener un compuesto de la fórmula IX en condiciones estándar, empleando N-bromosuccinimida y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) y después se trata con agua en un disolvente idóneo, por ejemplo DMSO, a una temperatura elevada para obtener los alcoholes de la fórmula I-24 o con metanolato sódico en un disolvente idóneo, por ejemplo metanol, a temperatura ambiente, para obtener los éteres de la fórmula I-25 o con aminas, por ejemplo metilamina, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente idóneo, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, para obtener las aminas de la fórmula I-26.

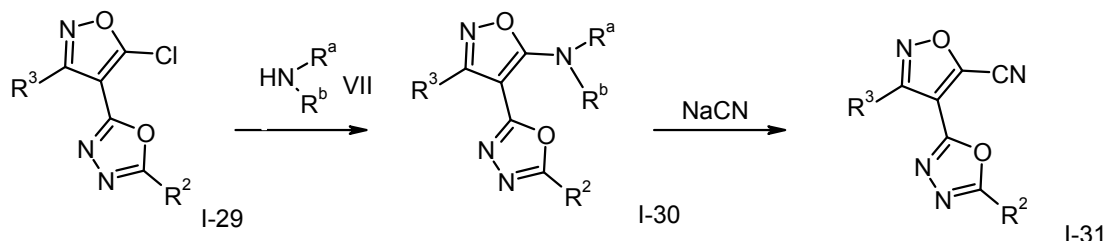
20

Esquema 11



Con arreglo al esquema 11 se trata la dicloropiridina I-27 con metanolato sódico en un disolvente idóneo, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, para obtener los compuestos de la fórmula I-28.

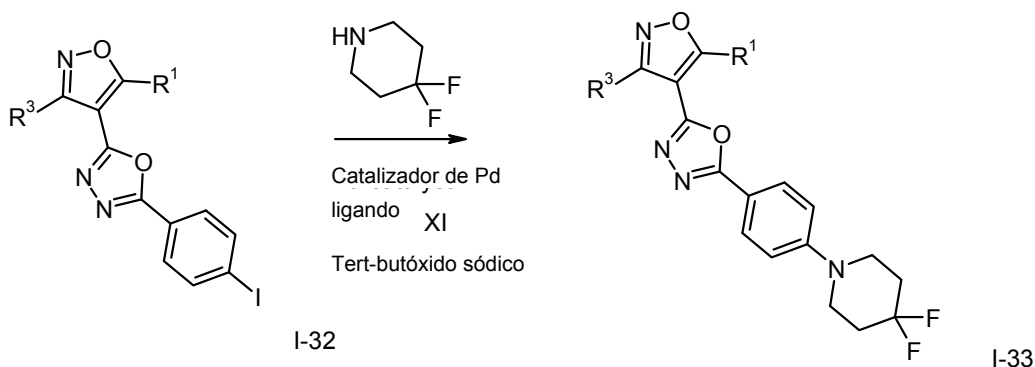
Esquema 12



5 Con arreglo al esquema 12 se trata el 5-cloroisoxazol I-29 con las correspondientes aminas VII con o sin una base, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente idóneo, por ejemplo DMSO, a temperatura ambiente, para obtener los compuestos de la fórmula I-30 y con cianuro sódico en un disolvente idóneo, por ejemplo DMF, a temperatura ambiente, para obtener los 5-ciano-isoxazoles de la fórmula I-31.

10

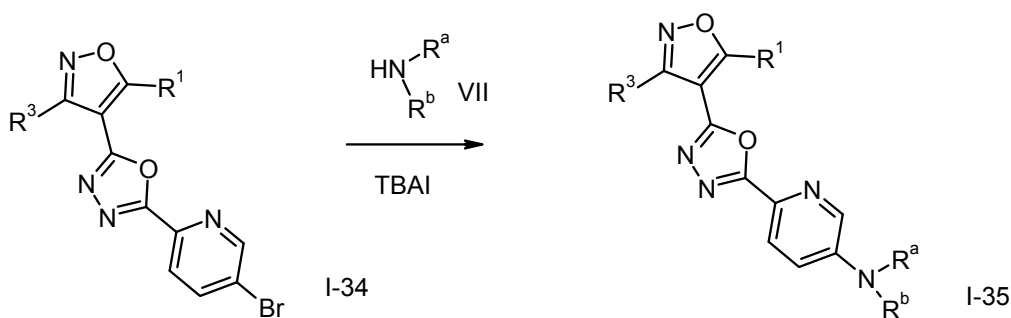
Esquema 13



15 Con arreglo al esquema 13 se trata el yoduro de fenilo I-32 con 4,4-difluoropiperidina en presencia de un complejo de tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) - cloroformo/2-(diciclohexilfosfina)bifenilo (XI) y, como base, el tert-butóxido sódico, en un disolvente idóneo, por ejemplo tolueno, a una temperatura elevada, para obtener compuestos de la fórmula I-33.

15

Esquema 14



20 Con arreglo al esquema 14 se trata la bromo-piridina I-34 con la correspondiente amina VII en presencia de yoduro de tetrabutilamonio a una temperatura elevada, para obtener los compuestos de la fórmula I-33.

20

25 Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad  $\alpha 5$  y, por consiguiente, son útiles para la terapia en la que se requiere una mejora del conocimiento.

25

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se describen seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[ $H^3$ ] (85 Ci/mmol; Roche) con las células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ .

Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM  $CaCl_2$ , 1,2 mM  $MgCl_2$ , 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneizan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4 °C (50.000 rpm; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneizan en el Polytron durante unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml de que se almacenan a -80 °C.

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200  $\mu$ l (placas de 96 hoyos) que contienen 100  $\mu$ l de membranas celulares, flumazenilo[ $H^3$ ] en una concentración de 1 nM para las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  y 0,5 nM para las subunidades  $\alpha 5$  y el compuesto a ensayar en un intervalo de  $10^{-10}$  a  $3 \times 10^{-6}$  M. Se define la fijación no específica con diazepam  $10^{-5}$  M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida. Los valores  $K_i$  se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor  $K_i$  de desplazamiento de flumazenilo[ $H^3$ ] de las subunidades  $\alpha 5$  del receptor GABA A de la rata de 400 nM o menos. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad  $\alpha 5$  frente a las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ .

Ejemplo	$K_i$ [nM] $h\alpha 5$	Ejemplo	$K_i$ [nM] $h\alpha 5$	Ejemplo	$K_i$ [nM] $h\alpha 5$	Ejemplo	$K_i$ [nM] $h\alpha 5$
1	400	41	32,5	81	86,0	121	114,6
2	234	42	141	82	3,7	122	139,5
3	391	43	131	83	162,8	123	14,4
4	16,4	44	88,9	84	224,8	124	8,2
5	31,1	45	100	85	20,6	125	26,8
6	146	46	255	86	4,8	126	4,5
7	40,6	47	46,9	87	43,8	127	1,7
8	58,2	48	38,9	88	338,8	128	4,2
9	286	49	39,7	89	4,6	129	2,5
10	31,7	50	250	90	4,8	130	10,5
11	171	51	128	91	111,6	131	21,2
12	106	52	58,9	92	293,0	132	8,6
13	7,5	53	2,3	93	22,8	133	12,8
14	31,0	54	88,4	94	19,3	134	5,8
15	14,8	55	324	95	44,5	135	9,4
16	7,7	56	2,2	96	15,3	136	15,3
17	48,8	57	84,2	97	105,0	137	24,5
18	124	58	13,9	98	49,0	138	31,0
19	11,6	59	30,7	99	95,8	139	16,4
20	20,5	60	96,0	100	24,0	140	23,5
21	85	61	17,7	101	14,5	141	17,7
22	6,1	62	42,8	102	146,3	142	17,2
23	18,3	63	42,8	103	47,6		
24	39,6	64	4,2	104	12,1		
25	30,9	65	15,3	105	27,1		
26	10,2	66	13,4	106	164,8		
27	22,1	67	15,5	107	31,1		
28	3,2	68	4,2	108	11,3		
29	6,0	69	8,1	109	2,2		
30	226	70	262,2	110	19,5		
31	199	71	289,1	111	4,9		
32	240	72	12,0	112	31,2		
33	7,5	73	11,9	113	7,4		
34	7,9	74	134,3	114	6,0		

Ejemplo	Ki[nM] h $\alpha$ 5	Ejemplo	Ki[nM] h $\alpha$ 5	Ejemplo	Ki[nM] h $\alpha$ 5	Ejemplo	Ki[nM] h $\alpha$ 5
35	31,2	75	128,9	115	131,0		
36	134	76	189,5	116	4,5		
37	22,9	77	2,1	117	2,0		
38	19,7	78	42,1	118	149,0		
39	16,7	79	234,8	119	24,3		
40	179	80	468,6	120	13,5		

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

15 Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

20 Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

25 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsio- nantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o anti- oxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse, si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

35 Ejemplo A

Se fabrican por un método usual tabletas de la composición siguiente:

		mg/tableta
40	sustancia activa	5
	lactosa 45	
	almidón de maíz	15
	celulosa microcristalina	34
	estearato magnésico	1
45	peso de la tableta	100

45 Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

		mg/cápsula
50	sustancia activa	10
	lactosa 155	
	almidón de maíz	30
	talco	5
55	peso envasado en la cápsula	200

En una mezcladora se mezclan en primer lugar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después se pasan a una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla con una máquina en cápsulas de gelatina dura.

## 5 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	mg/sup.
10 sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total	1300

15 En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moles y se envasan individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

20 Los siguientes ejemplos 1 - 142 se facilitan a título ilustrativo de la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

## 20 Ejemplo 1

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol

### 25 a) hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

A una solución de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 24,6 mmoles) en THF (50 ml) se le añade en una porción el 1,1'-carbonil-diimidazol (4,39 g, 27,1 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min se calienta la solución a 70 °C y se agita a esta temperatura durante 30 min. Después de enfriar la solución a 0 °C se le añade hidrazina monohidratada (2,4 ml, 49,0 mmoles) durante un período de 2 min, mientras la temperatura se eleva a 15 °C. Se agita la suspensión resultante a 0°C durante 30 min. Después de añadir 20 ml de heptano se agita la suspensión a 0°C durante 15 min y se filtra. Se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,52 g, 85%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 218,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 35 b) 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol

A una solución de clorhidrato de bencimidato de etilo (376 mg; 2,03 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade a 0 °C el etóxido sódico (2,72 M en etanol, 355 µl, 0,99 mmoles) y se agita durante 15 min. Se filtra la suspensión, se añade la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles) y se agita a 70°C durante 90 h. Se suspende la mezcla reaccionante en dioxano (4 ml) y se calienta en el microondas a 180°C durante 30 min. Por concentración y después purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 60:40) se obtiene el compuesto epigrafiado (163 mg, 29%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2

### 45 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol

A una suspensión de hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles) en oxiclورو de fósforo (1,68 ml, 18,4 mmoles) se le añade ácido o-toluico (188 mg, 1,38 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se calienta la suspensión a 90°C durante 2 h, después de lo cual se vuelve homogénea. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte sobre una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Entonces se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa de carbonato sódico y salmuera. Por concentración y trituración en éter de metilo y tert-butilo (3 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (99 mg, 34%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 318,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

2-(3-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

60 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 3-metoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 205 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 334,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65



## Ejemplo 4

2-(2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

5 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-metoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 50:50, 170 mg, 55%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 334,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 5

2-(4-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

15 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 4-metoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 0:100, 192 mg, 63%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 334,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 6

2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

25 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-metoxi-nicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50, 64 mg, 21%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

30 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina

35 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido quinolina-8-carboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50, 160 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 355,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

2-(2-Etoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

40 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-etoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50, 135 mg, 42%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 348,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 9

2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

50 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-picolínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 43 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 305,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 10

2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

60 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2,4-dimetoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50, 207 mg, 62%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 364,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 65 Ejemplo 11

2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmoles), empleando el ácido 2-metoxi-4-nitro-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (2,92 g, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 379,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 12

2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

a) 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

10 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmoles), empleando el ácido 2-nitro-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (2,52 g, 79%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 349,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

15 A una suspensión de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (2,20 g, 63,2 mmoles) en etanol (100 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno HCl acuoso (1 M, 7,6 ml, 76 mmoles) y cloruro de estaño (II) dihidratado (7,13 g, 31,6 mmoles). Después se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y acetato de etilo (100 ml), se agita durante 1 h y se filtra a través de Hyflo<sup>®</sup>. Después se lava el Hyflo<sup>®</sup> con acetato de etilo (500 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (564 mg, 28%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 319,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### 25 Ejemplo 13

3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

A una suspensión de 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmoles) en etanol (2 ml) se le añade hierro en polvo (148 mg, 2,64 mmoles) y HCl acuoso (1 M, 0,53 ml, 0,53 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y entonces se agita durante 1 h. Después de la filtración con Hyflo<sup>®</sup> se realiza un lavado del Hyflo<sup>®</sup> con acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (80 mg, 43%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 349,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

35

#### Ejemplo 14

2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

40 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-metoxi-4-metil-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 75:5:20 a 60:20:20, 155 mg, 48%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 348,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

#### Ejemplo 15

2-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

50 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2,5-dimetoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 75:5:20 a 60:20:20, 176 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 364,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 55 Ejemplo 16

{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

A una solución de la 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF (2 ml) se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (68 µl, 0,75 mmoles). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 h y después se extrae con una mezcla de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de

60

etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 10:70:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (226 mg, 95%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 417,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 17

{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

A una solución de la {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (138 mg, 0,33 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 0,44 ml, 0,40 mmoles). Después de agitar la solución de color marrón oscuro durante 15 min se le añade yodometano (25 µl, 0,40 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h en un matraz cerrado. Después se extrae con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml), se concentran, se disuelven en acetato de etilo (3 ml) y se tratan con heptano (3 ml). Se filtra la suspensión resultante y se lava con acetato de etilo:heptano 1:1 (3 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (83 mg, 58%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 431,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

(4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina

A una suspensión de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF (2 ml) se le añaden N,N-diisopropil-etil-amina (128 µl, 0,75 mmoles) y bromometil-ciclopropano (61 µl, 0,63 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la adición de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 0,82 ml, 0,75 mmoles) se continúa la agitación durante 15 min y se añade más bromometil-ciclopropano (78 µl, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se añade más bromometil-ciclopropano (0,12 ml, 1,2 mmoles) y se continúa la agitación a esta temperatura durante 24 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por concentración y después purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (27 mg, 10%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 457,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 19

ciclopropilmetil-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina

A una suspensión de la 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (128 µl, 0,75 mmoles) y bromometil-ciclopropano (61 µl, 0,63 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la adición de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 0,82 ml, 0,75 mmoles) se continúa la agitación durante 15 min y se añade más bromometil-ciclopropano (78 µl, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se añade más bromometil-ciclopropano (0,12 ml, 1,2 mmoles) y se continúa la agitación a esta temperatura durante 24 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por concentración y después purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 15%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 403,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenilamina

A una suspensión de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (128 µl, 0,75 mmoles) y bromometil-ciclopropano (61 µl, 0,63 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la adición de la bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 0,82 ml, 0,75 mmoles) se continúa la agitación durante 15 min y se añade más bromometil-ciclopropano (78 µl, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se añade más bromometil-ciclopropano (0,12 ml, 1,2 mmoles) y se continúa la agitación a esta temperatura durante 24 h. Se extrae la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por concentración y después purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (28 mg, 12%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 403,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 21

N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-bis-metanosulfonil-amina

5 A una solución de la 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF (2 ml) se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (53 µl, 0,69 mmoles). Después se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade más N,N-diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (54 µl, 0,689 mmoles) y se continúa la agitación a 50°C durante 24 h. Se extrae la mezcla reaccionante con HCl acuoso (1 M, 15 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (semisaturada, 20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (205 mg, 71%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 505,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo 22

N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanosulfonamida

20 A una solución de la 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en THF (2 ml) se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (53 µl, 0,69 mmoles). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade más N,N-diisopropil-etil-amina (0,15 ml, 0,86 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (54 µl, 0,689 mmoles) y se continúa la agitación a 50°C durante 24 h. Entonces se extrae la mezcla reaccionante con HCl acuoso (1 M, 15 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (semisaturada, 20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 14%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 427,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

30

## Ejemplo 23

{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico

35 A una solución de ácido 3-tiofenocarboxílico (162 mg, 1,26 mmoles) en diclorometano (4 ml) se le añade el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (242 mg, 1,26 mmoles). Después de agitar durante 2 min se añade la 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (400 mg, 1,15 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 3 d. Se extrae la mezcla reaccionante con HCl acuoso (1 M, 15 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (268 mg, 51%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 24

45

2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmoles), empleando el ácido 4-fluor-2-metoxi-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 1,59 g, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 352,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## Ejemplo 25

55 6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzotriazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 5-carboxi-benzotriazol en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:20:10 a 20:70:10, 125 mg, 39%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60

## Ejemplo 26

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

65

A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añade la tiomorfolina (0,29 ml, 2,85 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 170°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (semisaturada, 20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (164 mg, 66%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 435,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (400 mg, 1,84 mmoles), empleando el ácido bencimidazol-5-carboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 70:20:10:0 a 0:80:10:10, 33 mg, 5%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 28

1,1-dióxido de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A una solución de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (156 mg, 0,36 mmoles) en diclorometano (2 ml) y metanol (2 ml) se le añade Oxone (331 mg, 0,54 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y después a 50°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade Oxone (331 mg, 0,54 mmoles) y se agita a 50°C durante 18 h y entonces se enfría a temperatura ambiente y se le añade una solución de bisulfito sódico (38%, 1,5 ml) y se agita durante 15 min. Después de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) se extrae la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa de carbonato sódico (20 ml). Después del secado con sulfato sódico se disuelve el residuo concentrado en diclorometano (5 ml) y se diluye con éter de metilo y tert-butilo (20 ml). Se elimina el diclorometano por destilación y se filtra la suspensión resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado (116 mg, 69%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 467,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 29

1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidin-4-ol

Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando la 4-hidroxi-piperidina en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, diclorometano:metanol = de 100:0 a 90:10, 197 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 30

2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 4-(metanosulfonil)-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 50:30:20 a 20:60:20, 36 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 31

2-(3-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 3-(metilsulfonil)-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 50:30:20 a 20:60:20, 44 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 32

5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,21 mmoles), empleando el ácido 4-nitro-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (1,59 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 349,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 33

2-(4-imidazol-1-il-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

5 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando imidazol en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 82 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 400,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 34

10 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

a) 5-(imidazol-1-carbonil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

15 A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (11,7 g, 72,3 mmoles) en THF (500 ml) se le añade ácido 3,4-diamino-benzoico (5,00 g, 32,9 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentra la mezcla reaccionante y se agita en agua (100 ml) a 80°C durante 30 min. Después se enfría la suspensión resultante a temperatura ambiente, se filtra la mezcla y se lava con agua (2 x 50 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,94 g, 66%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 229,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 b) 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

A una suspensión de la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles) en cloro-benceno (2 ml) se le añade la 5-(imidazol-1-carbonil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (315 mg, 1,38 mmoles) y se agita a 100°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añade oxocloruro de fósforo (126 µl, 1,38 mmoles) y se agita la suspensión a 100°C durante 4 h. Entonces se enfría a temperatura ambiente y se le añade agua (2 ml), se agita durante 15 min, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua (5 ml) y éter de metilo y tert-butilo (5 ml). Por recristalización en etanol se obtiene el compuesto epigrafiado (257 mg, 78%), en forma de sólido ligeramente gris. EM: m/e = 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35

30 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

35 Del modo descrito en el ejemplo 13 se convierte el 5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,49 g, 4,27 mmoles) en lugar del 2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol en el compuesto epigrafiado (por recristalización en éter de metilo y tert-butilo, 580 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 319,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 36

40 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

45 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 23,0 mmoles), empleando el ácido 4-fluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (por recristalización en éter de metilo y tert-butilo, 2,98 g, 40%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 322,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 37

50 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

55 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,24 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 309 mg, 61%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 405,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 38

1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

60 A una suspensión de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (239 mg, 0,59 mmoles) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añade Oxone (545 mg, 0,89 mmoles) y se agita a 60°C durante 18 h y a 50°C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se le añade más Oxone (331 mg, 0,54 mmoles) y se agita a 50°C durante 18 h. Se enfría a temperatura ambiente y entonces se le añade bisulfito sódico acuoso (38%, 1,5 ml) y se agita durante 15 min. Después de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) se extrae la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante

cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:50:10:0 a 0:90:0:10) se obtiene el compuesto epigrafiado (75 mg, 29%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 39

5

1-óxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A una suspensión de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (239 mg, 0,59 mmoles) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añade Oxone (545 mg, 0,89 mmoles) y se agita a 60°C durante 18 h y a 50°C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se le añade más Oxone (331 mg, 0,54 mmoles) y se agita a 50°C durante 18 h. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade bisulfito sódico acuoso (38%, 1,5 ml) y se agita durante 15 min. Después de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) se extrae la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:50:10:0 a 0:90:0:10) se obtiene el compuesto epigrafiado (50 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 421,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 40

20

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido isonicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 57 mg, 20%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 305,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 41

30

rac-(2S,6R)-2,6-dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Se calienta a 200°C durante 30 min (microondas) una suspensión de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmoles) en 2,6-dimetilmorfolina (2,00 ml, 16,0 mmoles), después se agita con reflujo suave a 160°C durante 18 h. Después de la adición de DMSO (2 ml) y 2,6-dimetilmorfolina (0,50 ml, 4,00 mmoles) se agita la solución a 160°C durante 24 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae la mezcla reaccionante con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (61 mg, 24%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 417,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 42

2-(2-difluorometoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-(difluorometoxi)-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 294 mg, 86%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 370,0 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## Ejemplo 43

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluorometoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-(trifluorometoxi)-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 134 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 388,0 [M+H]<sup>+</sup>.

60

## Ejemplo 44

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido quinolina-4-carboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 50:30:20 a 20:60:20, 75 mg, 23%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 355,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 45

## 2-(3-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

5 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,21 mmoles), empleando el ácido 3-fluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 1,75 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 322,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 46

## 2-(2-benciloxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

15 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-benciloxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 109 mg, 29%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 47

## 1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

25 A una solución de 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añade piperidina (307 µl, 3,11 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 170°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (semisaturada, 20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 80:0:20 a 50:30:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (192 mg, 80%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 48

## 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina

35 A una suspensión de ácido 6-aminonicotínico (191 mg, 1,38 mmoles) en clorobenceno (2 ml) se le añade el 1,1'-carbonil-diimidazol (224 mg, 1,38 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 90°C durante 2 h. Después se enfría la suspensión a temperatura ambiente, se le añade la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles) y se agita a 90°C durante 1 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se le añade oxiclورو de fósforo (0,84 ml, 9,20 mmoles) y se continúa la agitación a 90°C durante 4 h. Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante enfriada sobre una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la fase acuosa, se extrae con acetato de etilo (20 ml) y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (27 mg, 9%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 320,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 49

## 2-(2-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

50 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-metoxi-4-trifluormetil-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 185 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 50

## 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

60 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 4-trifluormetil-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 114 mg, 33%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 372,0 [M+H]<sup>+</sup>.

65



## Ejemplo 51

1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

- 5 Se calienta la 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (200 mg, 0,56 mmoles) en DMF (2 ml) hasta que la suspensión se convierte en solución. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente se le añade yodometano (38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a esta temperatura durante 18 h. Se diluye la suspensión resultante con DMF (2 ml) y se calienta hasta que la mezcla reaccionante se convierte en homogénea. Se añade una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 673  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega más yodometano (38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se continúa la agitación durante 18 h más. Se agrega más bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 673  $\mu$ l, 0,61 mmoles), se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se trata con yodometano (0,38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a esta temperatura durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 10:70:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (29 mg, 13%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 52

20 2-(4-difluorometoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 4-difluorometoxi-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 85 mg, 25%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 369,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 53

30 5-[5-(5-Isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

- 35 Se calienta la 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (200 mg, 0,56 mmoles) en DMF (2 ml) hasta que la suspensión se convierte en solución. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente se le añade yodometano (38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a esta temperatura durante 18 h. Se diluye la suspensión resultante con DMF (2 ml) y se calienta hasta que la mezcla reaccionante se vuelve homogénea. Se añade una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 673  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agrega más yodometano (38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se continúa la agitación durante 18 h más. Se añade más bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 673  $\mu$ l, 0,61 mmoles), se agita a temperatura ambiente durante 15 min, se trata con yodometano (0,38  $\mu$ l, 0,61 mmoles) y se agita a esta temperatura durante 5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 10:70:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (38 mg, 16%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 416,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 54

2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,92 mg, 8,83 mmoles), empleando el ácido 2-cloroisonicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 1,41 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 55

4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina

- 60 A una solución de 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añade morfolina (257  $\mu$ l, 2,95 mmoles) y se agita en atmósfera de argón a 170°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se extrae la solución resultante, de color marrón oscuro, con acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (166 mg, 72%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 390,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 56

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina 1-óxido

5 A una solución de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (660 mg, 1,52 mmoles) en diclorometano (7 ml), metanol (7 ml) y agua (0,1 ml) se le añade Oxone (1,87 g, 3,04 mmoles) y se agita a 60°C durante 8 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade una solución acuosa de bisulfito sódico (38%, 5 ml) y se agita durante 1 h. Después de la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico (30 ml) se extrae la mezcla con diclorometano (30 ml) y se lava con una solución acuosa de carbonato sódico (semisaturada, 30 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (102 mg, 15%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 451,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57

15 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzonitrilo

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,09 mg, 5,00 mmoles), empleando el ácido 4-cianobenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50, 490 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 329,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 58

25 2-[2-metoxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (190 mg, 0,54 mmoles), empleando 2-metil-imidazol en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 20:70:10:10 a 0:90:0:10, 27 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 414,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59

35 2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 47 se convierte el 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmoles), empleando 2-metil-imidazol en lugar de piperidina, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido ceroso de color ligeramente marrón. EM: m/e = 384,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 60

2-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

45 A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,00 g, 2,85 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade a temperatura ambiente el hexametildisilazano potásico (0,91 M en tetrahidrofurano, 3,44 ml, 3,13 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 1 h. Después de la adición de yodometano (0,20 ml, 3,13 mmoles) se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 20 h. Se añade más hexametildisilazano potásico (0,91 M en tetrahidrofurano, 3,44 ml, 3,13 mmoles) e yodometano (0,20 ml, 3,13 mmoles) y se continúa la agitación durante 1,5 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (14 mg, 1%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 61

55 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

60 A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,00 g, 2,85 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade a temperatura ambiente el hexametildisilazano potásico (0,91 M en tetrahidrofurano, 3,44 ml, 3,13 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 1 h. Después de la adición de yodometano (0,20 ml, 3,13 mmoles) se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 20 h. Se añade más hexametildisilazano potásico (0,91 M en tetrahidrofurano, 3,44 ml, 3,13 mmoles) e yodometano (0,20 ml, 3,13 mmoles) y se continúa la agitación durante 1,5 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrae con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (146 mg, 14%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 62

{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

- 5 A una solución de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añaden la N,N-diisopropilamina (111 mg, 0,86 mmoles), la 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmoles) y el cloruro de tiofenosulfonilo (126 mg, 0,69 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 d. Se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 50:30:20 a 20:60:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (95 mg, 33%) en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 495,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 63

- 15 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico

- A una solución de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 0 °C la bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en tetrahidrofurano, 1,51 ml, 1,38 mmoles). Después de agitar a esta temperatura durante 15 min se añade el cloruro de isopropilsulfonilo (319 mg, 2,24 mmoles) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 76 h. Se añade más cloruro de isopropilsulfonilo (107 mg, 0,75 mmoles) y piridina (454 mg, 5,74) y se continúa la agitación durante 24 h. Se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 50:30:20 a 20:60:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (29 mg, 11%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 64

- 30 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

- Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano (173 mg, 1,71 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (147 mg, 1,14 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 73 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 65

- 40 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

- Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando 1-metilpiperidin-4-amina (195 mg, 1,71 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (147 mg, 1,14 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 56 mg, 22%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 446,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 66

- 50 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperazina

- Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando piperazina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, diclorometano:(diclorometano:metanol:amoníaco = 70:27:3) = de 92:2 a 50:50, 40 mg, 17%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 418,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 67

- 60 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-4-metil-piperazina

- Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando 1-metilpiperazina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, diclorometano:(diclorometano:metanol:amoníaco = 70:27:3) = de 92:2 a 80:20, 117 mg, 48%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 432,4 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 68

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando morfolina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 132 mg, 55%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 69

2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

a) 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

- 15 A una solución de cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoilo (Tetrahedron Letters 47(9), 1457-1460, 2006; 500 mg, 3,21 mmoles) y ciclopropil-propionato de etilo (Organic Syntheses 66, 173-179, 1988, 515 mg, 3,21 mmoles) en éter de dietilo (5 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 2 min la trietilamina (0,54 ml, 3,86 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 3 d. Se diluye la suspensión resultante con éter de metilo y tert-butilo (5 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (10 ml) y se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 98:2 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (414 mg, 50%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 258,1[M+H]<sup>+</sup>.

b) ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

- 25 A una solución de 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (408 mg, 1,58 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (1 N, 3,17 ml, 3,17 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 3 h. Se elimina el etanol por destilación, se diluye el residuo con agua (5 ml) y se acidifica con HCl acuoso (1N) hasta pH = 1. Se filtra la suspensión resultante y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (314 mg, 86%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 230,3[M+H]<sup>+</sup>.

c) 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

- 35 A una suspensión de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (236 mg, 1,03 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la 2-metoxibenzhidrazida (205 mg, 1,24 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (383 mg, 2,26 mmoles) y trietilamina (0,52 ml, 5,15 mmoles) a temperatura ambiente. Se agita la suspensión resultante a esta temperatura durante 18 h, después se diluye con diclorometano (20 ml) y se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se extraen las fases acuosas con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (121 mg, 33%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 360,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 70

2-ciclohexil-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido ciclohexanocarboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 233 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 362,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 50 Ejemplo 71

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,21 mmoles), empleando tereftalato de mono-metilo en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (1,98 mg, 60%), que se obtiene en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 310,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 72

- 60 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-dimetil-amina

- 65 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando clorhidrato de dimetilamina (232 mg, 2,85 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (294 mg, 2,28 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 8 mg, 4%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 377,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 73

2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

5 a) hidrazida del ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico  
Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,69 g, 24,8 mmoles) en lugar del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (6,13 mg, 99%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 244,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 b) 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol  
Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,32 g, 5,43 mmoles), empleando el ácido 4-fluor-2-metoxi-benzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 631 mg, 31%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 319,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 74

5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol

20 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,30 mmoles), empleando el ácido indol-5-carboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 430 mg, 55%), que se obtiene en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 343,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 75

1-metil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol

30 A una solución de 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol (150 mg, 0,44 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade carbonato potásico (121 mg, 0,88 mmoles) e yodometano (0,04 ml, 0,66 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante en un frasco de fondo redondo, cerrado, a temperatura ambiente durante 3 d. Se extrae la mezcla con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa de carbonato sódico (semisaturada, 20 ml) y salmuera (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (136 mg, 87%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 357,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 76

40 2-(2,4-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

45 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2,4-difluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 199 mg, 64%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 77

50 4-{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

55 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, utilizando morfolina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 138 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 445,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 78

60 N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

a) ácido 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico  
A una solución de 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo (1,95 g, 5,47 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (1 M, 11 ml, 11 mmoles) y se agita la mezcla a 70°C durante 3 h. Después de la concentración se diluye el residuo con agua (20 ml) y se acidifica la suspensión resultante con HCl acuoso (1 N) hasta pH = 1. Por filtración y lavado con agua se obtiene el compuesto epigrafiado (1,90 g, 99%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 348,1[M+H]<sup>+</sup>.

b) imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona

A una suspensión del ácido 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico (1,90 g, 5,48 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade el 1,1'-carbonil-diimidazol (978 mg, 6,03 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 0,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la suspensión resultante sobre agua (100 ml), se agita a temperatura ambiente durante 15 min y se filtra. Por lavado con agua y secado se obtiene el compuesto epigrafiado (1,51 g, 69%), en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

c) N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

A una suspensión de imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade la ciclopropilamina (37 mg, 0,65 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra la suspensión resultante. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (149 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 387,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 79

N-ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 78c se convierte la imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 88 mg, 44%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 80

{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 78c se convierte la imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmoles), empleando morfolina en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 196 mg, 94%), que se obtiene en forma de espuma incolora. EM: m/e = 417,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 81

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 78c se convierte la imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 100 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 431,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 82

{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando 4-aminotetrahidropirano (161 mg, 1,59 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (137 mg, 1,06 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 84 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 459,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 83

2-(2,5-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2,5-difluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 211 mg, 68%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 84

2-(2,3-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2,3-difluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 108 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Ejemplo 85

2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

10 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando 1H-1,2,3-triazol (197 mg, 2,84 mmoles) y carbonato potásico (47 mg, 0,34 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 20:60:20, 34 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo 86

2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

20 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando 1H-1,2,3-triazol (197 mg, 2,84 mmoles) y carbonato potásico (47 mg, 0,34 mmoles) en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 20:60:20, 56 mg, 25%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 87

2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

30 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 4,5-difluor-2-metoxibenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 0:80:20, 168 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 88

{4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-ilmetil}-metil-amina

40 A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (241 mg, 0,69 mmoles) en tetracloruro de carbono (2 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (122 mg, 0,69 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (11 mg, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 18 h. Se diluye con diclorometano (10 ml) y se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 N, 10 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano y se seca con sulfato sódico. Se suspende el material en bruto resultante en una solución de metilamina (2 M en THF, 2,0 ml, 4,0 mmoles) y se le añade carbonato potásico (110 mg, 0,80 mmoles).  
45 Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml), se lava dos veces con una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:40:20:0 a 0:75:20:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (119 mg, 46%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 381,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## Ejemplo 89

N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

55 A una solución de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en tetrahydrofurano (4 ml) se le añade N,N-diisopropilamina (111 mg, 0,86 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de acetilo (59 mg, 0,75 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h. Se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y concentración se obtiene el compuesto epigrafiado (162 mg, 72%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 391,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

## Ejemplo 90

N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propionamida

65

A una solución de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añaden la N,N-diisopropilamina (111 mg, 0,86 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmoles) y cloruro de propionilo (69 mg, 0,75 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 22 h. Después de calentar a 50 °C durante 26 h más se extrae la suspensión resultante con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y concentración se obtiene el compuesto epigrafiado (206 mg, 89%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 405,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91

2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,95 g, 5,56 mmoles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añaden la N-bromo-succinimida (990 mg, 5,56 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (46 mg, 0,28 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 h. Se añade más 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (46 mg, 0,28 mmoles) y se continúa la agitación a 70°C durante 14 h más. Se añade N-bromo-succinimida (378 mg, 2,12 mmoles) y se agita la mezcla durante a 90°C durante 4 h más. Después de enfriar la mezcla reaccionante a 0 °C se filtra la suspensión y se lava con diclorometano (30 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 N). Se extrae con diclorometano y se seca con sulfato sódico, obteniéndose un material en bruto (1,66 g). Se disuelve una parte de este sólido de color ligeramente marrón (200 mg) en tetrahidropirano (2 ml), se le añade metóxido sódico (al 30% en metanol, 0,43 ml, 2,32 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa (saturada) de cloruro amónico. Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (25 mg, 14%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 92

{4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-metanol

A una solución de 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,95 g, 5,56 mmoles) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añade la N-bromo-succinimida (990 mg, 5,56 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (46 mg, 0,28 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 h. Se añade más 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (46 mg, 0,28 mmoles) y se continúa la agitación a 70°C durante 14 h más. Se añade N-bromo-succinimida (378 mg, 2,12 mmoles) y se agita la mezcla durante a 90°C durante 4 h más. Después de enfriar la mezcla reaccionante a 0 °C se filtra la suspensión y se lava con diclorometano (30 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 N). Se extrae con diclorometano y se seca con sulfato sódico, obteniéndose un material en bruto (1,66 g). Se suspende una parte de este sólido de color ligeramente marrón (200 mg) en agua (0,5 ml) y DMSO (2,0 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se diluye la solución resultante con acetato de etilo (10 ml) y se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 20:60:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (57 mg, 33%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 93

2-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 2-metoxinicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 163 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 335,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 94

4-(4-{5-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-morfolina

A una solución de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,85 mmoles) en diclorometano (4 ml) se le añade la hidrazida del ácido 2-metoxi-4-morfolin-4-il-benzoico (266 mg, 0,85 mmoles) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (313 mg, 1,85 mmoles). Después se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 min, durante un período de 2 min se le añade la trietilamina (0,59 ml, 4,21 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 18 h. Se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (235 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 453,1 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 95

4-{3-metoxi-4-[5-(3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (Polish Journal of Chemistry 56(2), 257-266, 1982; 200 mg, 1,06 mmoles) en lugar del ácido de 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 29 mg, 8%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 405,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 96

4-{4-[5-(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3,5-difenil-isoxazol-4-carboxílico (Heterocycles 29(4), 667-677, 1989; 200 mg, 0,75 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 168 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 481,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 97

4-(4-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,84 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 227 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 453,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 98

- 30 4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

- 35 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (WO 2001/ 029015; 200 mg, 0,90 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 33 mg, 9%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 99

2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

- 40 a) 2,6-dicloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina  
Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (400 mg, 1,84 mmoles), empleando el ácido 2,6-dicloronicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 40:60, 240 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 373,0/375,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- b) 2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina  
A una solución de 2,6-dicloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (316 mg, 0,85 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 41 mg, 0,93 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluye la suspensión resultante con diclorometano (10 ml) y se lava con salmuera (semisaturada, 10 ml). Se extraen las fases acuosas con diclorometano (10 ml) y se secan con sulfato sódico. Se trata el líquido filtrado con éter de metilo y tert-butilo (20 ml) y se elimina el diclorometano por destilación. Se agita la suspensión resultante durante 5 min, se filtra y se lava con éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (51 mg, 16%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 100

2,6-dimetoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,30 mmoles), empleando el ácido 2,6-dimetoxinicotínico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 40:60, 204 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 365,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 101

4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-morfolina

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (132 mg, 0,60 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 120 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 102

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-piridin-3-il-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (122 mg, 0,60 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 147 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 420,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 103

4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina

- 25 a) ácido 3-(4-trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico  
Del modo descrito en el ejemplo 69b se convierte el 3-(4-trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (Journal of Agricultural and Food Chemistry 43(1), 219-228, 1995; 329 mg, 1,10 mmoles) en lugar del 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo en el compuesto epigrafiado (239 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 270,4 [M-H]<sup>-</sup>.

- 30 b) 4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina  
Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(4-trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (162 mg, 0,60 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 0:80:20, 202 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 487,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 104

4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (Journal of the Chemical Society, 5838-5845, 1963; 130 mg, 0,60 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 67 mg, 26%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 105

4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (Journal of Organic Chemistry 51(6), 945-947, 1986; 610 mg, 2,73 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 60:40 a 0:100, 582 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 106

55 {4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina

- 60 A una suspensión de 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmoles) en DMSO (1 ml) se le añade el clorhidrato de la dimetilamina (93 mg, 1,14 mmoles) y carbonato potásico (158 mg, 1,14 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye con agua (5 ml) y se agita la suspensión resultante a esta temperatura durante 15 min. Por filtración y lavado con agua (5 ml) y éter de metilo y tert-butilo (5 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (80 mg, 78%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 448,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 107

65 4-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina

Del modo descrito en el ejemplo 106 se convierte la 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmoles), empleando morfolina en lugar del clorhidrato de dimetilamina y carbonato potásico, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 90%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 490,3 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 108

4-(4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

10 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (Journal of the Chemical Society, 5838-5845, 1963; 94 mg, 0,43 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (92 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 109

4-(4-{5-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina

20 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (23 mg, 0,10 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 24 mg, 55%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 453,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 110

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

30 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 5-metil-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico (Journal of the Chemical Society, 5838-5845, 1963; 200 mg, 0,96 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 157 mg, 39%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 111

35 etil-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina

40 Del modo descrito en el ejemplo 106 se convierte la 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmoles) empleando la etilamina en lugar del clorhidrato de dimetilamina y carbonato potásico en el compuesto epigrafiado (88 mg, 86%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 448,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 112

45 4,4-difluor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

a) 2-(4-yodo-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

50 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,00 g, 4,60 mmoles), empleando el ácido 4-yodobenzoico en lugar del ácido o-tolúico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 70:10:20 a 40:40:20, 1,21 g, 62%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 430,2 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 4,4-difluor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

55 A una solución de 2-(4-yodo-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,47 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno el 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (15 mg, 0,04 mmoles), el complejo de tris(dibencilidenoacetona)di-paladio(0)-cloroformo (15 mg, 0,01 mmoles), tert-butóxido sódico (107 mg, 1,12 mmoles) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (88 mg, 0,56 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h y se extrae con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (138 mg, 70%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 423,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Ejemplo 113

65 4-{3-metoxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Del modo descrito en el ejemplo 106 se convierte la 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmoles) empleando pirazol en lugar de clorhidrato de dimetilamina en el compuesto epigrafiado (85 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 471,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 114

4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

10 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (153 mg, 0,41 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando morfolina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:metanol = de 60:40:0 a 0:95:5, 20 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 437,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 115

4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrilo

20 A una suspensión de 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina (145 mg, 0,33 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade cianuro sódico (18 mg, 0,36 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se trata la suspensión resultante, de color verde amarillento, con agua (15 ml) y se enfría a 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 15 min se filtra la suspensión y se lava dos veces con agua enfriada con hielo (5 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (119 mg, 84%), en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 430,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 116

4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

30 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,08 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol en el compuesto epigrafiado (460 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 117

1,1-dióxido de 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

40 A una suspensión de 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (400 mg, 0,88 mmoles) en metanol (6 ml) y agua (0,3 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno el monopersulfato potásico, sal triple (1,09 g, 1,77 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade bisulfito sódico (al 38% en agua, 3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se extrae la suspensión resultante con diclorometano (20 ml) y se lava con una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 10:70:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (228 mg, 53%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 485,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 118

50 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-trifluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,18 g, 19,2 mmoles), empleando el ácido 2,4,5-trifluorbenzoico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (3,16 g, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 119

4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

60 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(2,4,5-trifluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,12 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol en el compuesto epigrafiado (348 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 120

65 4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina 1,1-dióxido

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte la 4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (208 mg, 0,47 mmoles) en lugar de la 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 40:40:20 a 10:70:20, 129 mg, 58%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 473,3 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Ejemplo 121

## 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol

10 A una suspensión del ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (357 mg, 1,76 mmoles) en diclorometano (7 ml) se le añade la hidrazida del ácido tiofeno-2-carboxílico (250 mg, 1,76 mmoles) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (654 mg, 3,87 mmoles). Después se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 min, se le añade a 0°C la trietilamina (1,2 ml, 8,79 mmoles) y se agita la suspensión ligeramente marrón durante 18 h, dejando que se caliente a temperatura ambiente. Se lava con agua (25 ml) y una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico (25 ml). Se extraen las fases acuosas con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 70:30) se obtiene el compuesto epigrafiado (233 mg, 43%) en forma de semisólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 310,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

## Ejemplo 122

## 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-3-il-[1,3,4]oxadiazol

25 Del modo descrito en el ejemplo 121 se convierte el ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (357 mg, 1,76 mmoles), empleando la hidrazida del ácido tiofeno-3-carboxílico en lugar de la hidrazida del ácido tiofeno-2-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 60:40, 207 mg, 38%), que se obtiene en forma de semisólido amarillo. EM: m/e = 310,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 123

30

## 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

## a) 5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo

35 Del modo descrito en el ejemplo 69a se convierte el cloruro de N-hidroxi-tiofeno-3-carboximidoilo (Organic Letters 8(17), 3679-3680, 2006; 11,4 g, 69,6 mmoles) en lugar del cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoilo, empleando el 2-butinoato de etilo en lugar del de ciclopropil-propinoato de etilo, en el compuesto epigrafiado (15,0 g, 91%), que se obtiene en forma de líquido marrón oscuro. EM: m/e = 238,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## b) ácido 5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico

40 Del modo descrito en el ejemplo 69b se convierte el 5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,73 g, 11,5 mmoles) en lugar del 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo en el compuesto epigrafiado (1,60 g, 67%), que se obtiene en forma de sólido marrón. EM: m/e = 210,1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## c) 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

45 Del modo descrito en el ejemplo 94 se convierte el ácido 5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,96 mmoles) en lugar del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo:diclorometano = de 10:90 a 30:70, 35 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 378,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 124

50

## (2-metoxi-etil)-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina

55 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmoles), empleando la 2-metoxietilamina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100, 78 mg, 34%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 407,4 [M+H]<sup>+</sup>.

55

## Ejemplo 125

60

## 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol

65 Del modo descrito en el ejemplo 2 se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmoles), empleando el ácido 1H-benzoimidazol-4-carboxílico en lugar del ácido o-toluico, en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, diclorometano:metanol:amoníaco = 95:5:0) = de 100:0 a 80:20, 32 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 126

{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (300 mg, 0,81 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la 2-(metiltio)etilamina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (273 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 127

{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanosulfonil-etil)-amina

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte la {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina (200 mg, 0,45 mmoles) en lugar de la 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:metanol = de 50:50:0 a 0:95:5, 140 mg, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 128

1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la 1-(2-amino-etil)-pirrolidin-2-ona en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (231 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 478,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 129

- 30 2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol
- 35 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la etanolamina en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 130

- 40 rac-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la rac-tetrahidrofurfurilamina en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (129 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 131

- 50 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la 2-(aminoetil)piridina en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (188 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 458,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 132

- 60 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

- 65 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la 1-(2-aminoetil)pirrolidina en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (145 mg, 58%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 464,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 133

1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (203 mg, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 479,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 134

N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-formamida

- 15 Se agita a 90 °C durante 2 h una mezcla de 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmoles) y ácido fórmico (2,1 ml, 55,6 mmoles). Después de la concentración y purificación del residuo por cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo:metanol = de 50:50:0 a 0:95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (21 mg, 10%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 377,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 135

N'-(2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 26 se convierte el 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmoles) en lugar del 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol, empleando la N,N-dimetiletilenodiamina en lugar de la tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (202 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 438,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 136

## 30 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina

a) 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

- 35 A una solución de la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 23,0 mmoles) en diclorometano (100 ml) se le añade el ácido 6-cloronicotínico (4,71 g, 29,9 mmoles) y el cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (8,56 g, 50,6 mmoles). Después se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 15 min, se enfría a 0 °C y se le añade lentamente la N,N-diisopropil-etil-amina (19,7 ml, 115 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h, dejando que se caliente a temperatura ambiente. Se lava con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico y se extraen las fases acuosas con diclorometano. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,78 g, 61%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina

- 45 A una solución de la 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añade la morfolina (257 mg, 2,95 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 160°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico y agua. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 70:30) se obtiene el compuesto epigrafiado (162 g, 70%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 390,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 50 Ejemplo 137

2-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 136b se convierte la 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando etanolamina en lugar de morfolina, en el compuesto epigrafiado (126 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 364,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 138

## 60 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina

- Del modo descrito en el ejemplo 136b se convierte la 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (400 mg, 1,18 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de morfolina, en el compuesto epigrafiado (126 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 406,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 139

{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina

5 Del modo descrito en el ejemplo 136b se convierte la 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de morfolina, en el compuesto epigrafiado (117 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 404,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 140

10 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol

Del modo descrito en el ejemplo 136b se convierte la 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando la 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina, en el compuesto epigrafiado (17 mg, 7%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 404,5 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo 141

1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina

20 Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte la 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina (200 mg, 0,49 mmoles) en lugar de la 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina en el compuesto epigrafiado (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100, 157 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 438,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 142

4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina

a) 5-bromo-2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

30 Del modo descrito en el ejemplo 137a se convierte la hidrazida del ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,14 g, 19,0 mmoles), empleando la 5-bromo-2-carboxi-piridina en lugar del ácido 6-cloronicotínico, en el compuesto epigrafiado (2,83 g, 39%), que se obtiene en forma de sólido marrón. EM: m/e = 385,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina

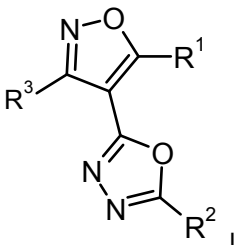
35 Se calienta a 160°C por irradiación con microondas durante 1,5 h una mezcla de 5-bromo-2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,52 mmoles), morfolina (455 µl, 5,22 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (41 mg, 0,10 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye la suspensión resultante con acetato de etilo (15 ml) y se agita a esta temperatura durante 15 min. Se filtra y se lava con agua (2 ml) y con acetato de etilo (1 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (95 mg, 47%), en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 390,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40



## REIVINDICACIONES

1. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula



5 en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH;

n es el número 0, 1 ó 2;

R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

10 R<sup>2</sup> es cicloalquilo, arilo, un heteroarilo elegido del grupo de quinolinilo, indolilo, piridinilo, triazolilo, benzotriazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoimidazolilo, dihidrobencimidazolil-2-ona, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo y piracinilo,

o heterociclilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>;

15 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son con independencia hidrógeno, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, heteroarilsulfonilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CO)-R', en la que R' es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heteroarilo;

20 R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 2. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R<sup>2</sup> es arilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son las demás definiciones son como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. Los derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 2, que se eligen entre el grupo formado por:

35 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(3-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
40 2-(4-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(2-etoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(2,4-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,  
45 3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,  
2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
2-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,  
{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,  
50 (4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina,  
ciclopropilmetil-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,  
4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenilamina,  
N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-bis-metanosulfonil-amina,  
N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanosulfonamida,  
55 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico,  
2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidin-4-ol,  
 2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 5 2-(3-metanosulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(4-imidazol-1-il-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,  
 2-(4-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 10 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1-óxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 (2S\*,6R\*)-2,6-dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 2-(2-difluormetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 15 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluormetoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(3-fluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2-benciloxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,  
 2-(2-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 20 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluormetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(4-difluormetoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 1-óxido de 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzonitrilo,  
 2-[2-metoxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 25 2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico,  
 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida del ácido propano-2-sulfónico,  
 30 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina,  
 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperazina,  
 1-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-4-metil-piperazina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 35 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo,  
 {3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-dimetil-amina,  
 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2,4-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 40 4-{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,  
 N-ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,  
 {4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,  
 45 {4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 2-(2,5-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2,3-difluor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(2-metoxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 50 2-(4,5-difluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 {4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-ilmetil}-metil-amina,  
 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,  
 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propionamida,  
 2-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,  
 55 {4-[5-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-metanol,  
 4-(4-{3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il}-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-{4-[5-(3-difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-morfolina,  
 60 4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metoxi-fenil)-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,  
 4-(3-metoxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,  
 65 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 {4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina,

4-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-(4-{5-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metoxi-fenil}-morfolina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 5 etil-{4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina,  
 4,4-difluor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,  
 4-{3-metoxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 4-[5-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrilo,  
 10 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-trifluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 1,1-dióxido de 4-{2,5-difluor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,  
 15 4-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,  
 (2-metoxi-etil)-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanosulfonil-etil)-amina,  
 1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona,  
 20 2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol,  
 rac-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina,  
 {2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,  
 1-(2-{2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona,  
 25 N-{3-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-formamida y  
 N'-(2-fluor-5-metoxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina.

4. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>2</sup> es heteroarilo, elegido del grupo de quinolinilo, indolilo, piridinilo, triazolilo, benzotriazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoimidazolilo, dihidrobencimidazolil-2-ona, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo y piracínilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, bencloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1.

5. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 4, que se eligen entre el grupo formado por:

2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,  
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 45 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,  
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona,  
 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-[4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-morfolina,  
 50 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol,  
 2-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2,6-dimetoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 55 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-2-il-[1,3,4]oxadiazol,  
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofen-3-il-[1,3,4]oxadiazol,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,  
 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,  
 2-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,  
 60 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina,  
 {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,  
 1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina y  
 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

65

6. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>2</sup> es heterociclilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo,enciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

7. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R<sup>2</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, heterociclilo o NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, en los que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

8. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 7, que se eligen entre el grupo formado por:

2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,  
 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-[4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-morfolina,  
 2-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2-cloro-6-metoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 2,6-dimetoxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,  
 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-morfolina,  
 [5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,  
 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina,  
 {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetrahidro-piran-4-il)-amina,  
 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,  
 1,1-dióxido de 4-[5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-tiomorfolina y  
 4-[6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il]-morfolina.

9. Los derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R<sup>2</sup> es quinolinilo.

10. Los derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 9, que se eligen entre el grupo formado por:

8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina y  
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina.

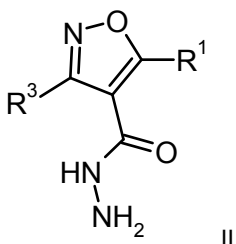
11. Los derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R<sup>2</sup> es 1-H-benzoimidazol-5-ilo, 1,3-dihidro-benzimidazol-2-on-5-ilo o 1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzimidazol-2-on-5-ilo.

12. Los derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de la fórmula I según la reivindicación 11, que se eligen entre el grupo formado por:

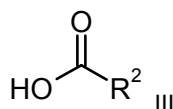
5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol,  
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona,  
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona y  
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona.

13. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula I, definida en la reivindicación 1, cuyo proceso consiste en:

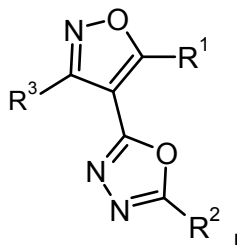
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en presencia de oxiclورو de fósforo para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

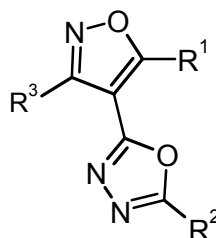
10 14. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 11.

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 16. Un medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento de trastornos cognitivos o apropiado como un mejorador cognitivo.

17. Un medicamento según la reivindicación de 16 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20 18. El uso de un compuesto de formula I



en la que

25 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH;

n es el número 0, 1 ó 2;

R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

30 R<sup>2</sup> es cicloalquilo, arilo, un heteroarilo elegido del grupo de quinolinilo, indolilo, piridinilo, triazolilo, benzotriazolilo, isoxazolilo, tioenilo, benzoimidazolilo, dihidrobencimidazolil-2-ona, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo y piracinilo,

o heterociclilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno, C(O)O-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)-heterociclilo, benciloxi, heterociclilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o es heteroarilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>;

35 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son con independencia hidrógeno, alquilsulfonilo C<sub>1-7</sub>, -C(O)H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, heteroarilsulfonilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-7</sub>, o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CO)-R', en la que R' es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heteroarilo;

40 R<sup>3</sup> es arilo o heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido por halógeno;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos o un medicamento apropiado como un mejorador cognitivo.

- 5 19. El uso de un compuesto de formula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.