

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 617**

51 Int. Cl.:

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (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: **16.02.2010 E 10711603 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2398782**

54 Título: **Derivados de isoxazol-isoxazol y de isoxazol-isotiazol**

30 Prioridad:

19.02.2009 EP 09153162

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

27.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERNANDEZ, MARIA-CLEMENCIA;
JAKOB-ROETNE, ROLAND;
LUCAS, MATTHEW C. y
THOMAS, ANDREW**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 431 617 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

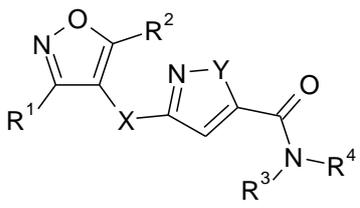
Derivados de isoxazol-isoxazol y de isoxazol-isotiazol

5 La presente invención se refiere a derivados de isoxazol-isoxazol y de isoxazol-isotiazol que tienen afinidad y selectividad para el receptor de GABA A $\alpha 5$, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos para utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como intensificadores cognitivos o para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos cognitivos, como la enfermedad de Alzheimer.

10

Ámbito técnico

En particular, la presente invención se refiere a derivados de isoxazol de la fórmula I



15 en la que los sustituyentes tienen los significados que se definen a continuación.

Los receptores del principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores de GABA A, que pertenecen al grupo más amplio de canales iónicos controlados por ligandos y (2) los receptores de GABA B, que pertenecen al grupo de receptores unidos a la proteína G. El complejo de receptor de GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ .

20

Antecedentes de la invención

25 Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α , β y γ) para construir los receptores de GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores de 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 α y γ . 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.

30

McNamara y Skelton han publicado en *Psychobiology* 21, 101-108, 1993, que el agonista inverso β -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el β -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 de GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor de GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores de 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 de 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 de GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

45

Se ha publicado bibliografía técnica que establece un vínculo entre las subunidades GABA A $\alpha 5$ y el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de varias enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo *Neuroscience Letts.* 381, 108-13, 2005; *Neuropsychobiology* 43(3), 141-44, 2001; *Amer. J. Med. Genetics* 131B, 51-9, 2004; *Autism* 11(2), 135-47, 2007; *Investigación Clínica* 48, 529-41, 2007; *Nature Neuroscience* 10, 411-13, 2007; *Neuroscience Letts.* 433, 22-7, 2008; y *Cell* 135, 549-60, 2008.

50

La WO 2007/137954 A1 describe compuestos de aril-4-etinil-isoxazol con afinidad y selectividad para sitios de unión de receptor GABA A $\alpha 5$.

55 Descripción detallada de la invención

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I de por sí, el uso de los compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al trata-

- miento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades relacionadas con un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A $\alpha 5$, su obtención, los medicamentos basados en compuesto según la invención y su producción así como los compuestos de la fórmula I para uso en el control o prevención de enfermedades, tales como los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.
- 15 Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son los trastornos cognitivos, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Las indicaciones especialmente preferidas son la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Es particularmente preferido el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Alzheimer.
- 20 La invención incluye además todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes, los isómeros ópticos y/o los tautómeros así como sus hidratos, solvatos y análogos marcados con isótopos radiactivos.
- A menos que se indique otra cosa, los términos siguientes empleados en la presente solicitud, incluida la descripción y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se establecen a continuación. Hay que señalar que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una”, “el” o “la”, incluyen también a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.
- 25 El término “sustituido” indica que el grupo o resto especificado puede llevar 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. Si un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se aporta un gran número de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia entre sí y no necesariamente serán el mismo. El término “sin sustituir” indica que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” indica que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre el grupo de los sustituyentes posibles.
- 30 El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo, que puede ser lineal o ramificado, que tenga una ramificación única o múltiple, con lo cual el grupo alquilo contendrá de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo) y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos de 1 a 4 átomos de carbono. Son especialmente preferidos el metilo, el etilo, el isopropilo y el n-butilo.
- 35 Los términos “alquilo inferior sustituido por halógeno” y “halógeno-alquilo inferior” indican un resto alquilo inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo los grupos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, CHF_2CF_2 y similares. Los grupos preferidos son CF_3 - y CF_3CH_2 -.
- 40 Los términos “alquilo inferior sustituido por carboxi” y “(alquilo inferior)-C(=O)OH” indica un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más carboxi, por ejemplo los grupos siguientes: carboximetilo-, 2-carboxietilo- o 2-carboxiopropilo-. Es preferido el grupo 2-carboxietilo-.
- 45 Los términos “alquilo inferior sustituido por hidroxí” e “hidroxí-alquilo inferior” indican un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más hidroxí, por ejemplo los grupos siguientes: hidroximetilo-, 2-hidroxietilo-, 2-hidroxí-1-metil-etilo- o 2-hidroxipropilo-. Son preferidos los grupos hidroxí-metilo, 2-hidroxí-1-metil-etilo- o 2-hidroxietilo-.
- 50 Los términos “alquilo inferior sustituido por ciano” y “ciano-alquilo inferior” indican un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más ciano, por ejemplo los grupos siguientes: cianometilo-, 2-cianoetilo-, 2-ciano-1-metil-etilo- o 2-cianopropilo-.
- 55 Los términos “alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior” y “alcoxi inferior-alquilo inferior” indican un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más restos alcoxi inferior, por ejemplo los grupos siguientes: MeO-Me-, 2-MeO-Et-, 2-EtO-1-MeO-Et- o 2-EtO-propilo-.
- 60 El término “alquilo inferior sustituido por halógeno-alcoxi inferior” indica un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo los grupos siguientes: Cl-MeO-Me-, F-MeO-Me- o Cl-MeO-Et-.
- 65 El término “(alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más (alquilo inferior)-C(=O)O, por ejemplo el grupo siguiente: Me-C(=O)O-Me-.

El término “(alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶” indica un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más -CO-NR⁵R⁶, por ejemplo el grupo siguiente: NH₂-CO-Me-.

5 El término “(alquilo inferior)-NR⁵R⁶” indica un grupo alquilo inferior sustituido por uno o más -NR⁵R⁶, por ejemplo el grupo siguiente: NH₂Me-.

El término “-CO-alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior unido a través de un CO, por ejemplo el grupo siguiente: Me-CO-.

10 El término “-C(=O)O-alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior unido a través de un -C(=O)O-, por ejemplo el grupo siguiente: Me-C(=O)O-.

15 El término “-SO₂-alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior unido a través de un -SO₂, por ejemplo el grupo siguiente: Me-SO₂-.

20 El término “alcoxi inferior” indica un resto “-O-alquilo” que puede ser lineal o ramificado, con una ramificación única o múltiple, el grupo alquilo contiene en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el metoxi (OMe), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (tert-butoxi) y similares. Los grupos alcoxi preferidos son los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son especialmente preferidos el metoxi, etoxi, propoxi y n-butoxi.

El término “halógeno-alcoxi inferior” indica un grupo alcoxi inferior sustituido por uno o más halógenos, por ejemplo el grupo siguiente: F-MeO-.

25 El término “halógeno” indica el cloro (Cl), el yodo (I), el flúor (F) o el bromo (Br). El halógeno preferido es el flúor.

30 El término “arilo” indica un grupo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, con preferencia de 6 a 10, y que está formado por lo menos por un anillo aromático o por varios anillos fusionados, de los que por lo menos un anillo es aromático, por ejemplo fenilo (Ph), bencilo, naftilo, bifenilo o indanilo. El grupo arilo preferido es el fenilo.

35 El término “arilo sustituido por” indica un arilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, siempre que sea posible realizar la sustitución sobre un átomo concreto del anillo, elegidos entre carboxi, halógeno, hidroxil y alquilo inferior. Los sustituyentes preferidos son F, Cl, Me o CF₃. El “arilo sustituido” preferido es el 4-fluor-fenilo.

40 El término “heteroarilo” indica un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo único de 4 a 8 eslabones o múltiples anillos fusionados que tienen de 6 a 14 átomos en el anillo, con preferencia de 6 a 10 y contienen por lo menos un heteroátomo elegido entre N, O y S, dentro de por lo menos un anillo, el número de átomos de N se sitúa en 0, 1, 2 ó 3 y el número de átomos de O y S será en cada caso 0, 1 ó 2; en dicho grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen al pirrolilo, tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzotiazinilo, benzotienilo y similares. El grupo heteroarilo preferido es el piridinilo.

45 El término “heteroarilo sustituido por” indica un heteroarilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, suponiendo que sea posible la sustitución sobre un átomo concreto del anillo, elegidos entre carboxi, halógeno, hidroxil y alquilo inferior. Los sustituyentes preferidos son F o Me. El “heteroarilo sustituido” preferido es el 3-fluor-piridinilo.

50 Los términos “heterociclilo” o “anillo heterocíclico” indica un anillo heterocíclico de 4 a 8 eslabones que tiene por lo menos un heteroátomo, por ejemplo N, O o S, el número de átomos de N es de 0, 1 2 ó 3 y el número de átomos de O y S será en cada caso 0, 1 ó 2, dicho anillo puede formar parte de un sistema de múltiples anillos fusionados, en el que algunos anillos pueden ser aromáticos. Los ejemplos de tales grupos cicloheteroalquilo incluyen al pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirilo, azetidino, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y similares. Los grupos cicloheteroalquilo preferidos son el morfolinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirilo pirrolidinilo y piperidinilo.

55 El término “heterociclilo sustituido por” indica un heterociclilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, suponiendo que la sustitución sea posible sobre un átomo concreto del anillo, elegidos entre carboxi, halógeno, hidroxil y alquilo inferior.

60 El término “cicloalquilo” indica un anillo carbocíclico de 3 a 8 eslabones, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

65 El término “cicloalquilo sustituido por” indica un cicloalquilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, suponiendo que sea posible la sustitución sobre un átomo concreto del anillo, elegidos entre carboxi, halógeno, hidroxil y alquilo inferior.

El término “hidroxi” indica el grupo –OH.

El término “ciano” indica el grupo –C≡N.

5

El término “carboxi” indica el grupo C-(C=O)-O-.

El término “feniloxi” indica el grupo –O–C₆H₅.

10 Los términos “sales farmacéuticamente aceptables” y “sales farmacéuticamente activas” indica las sales que son apropiadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores, sin que provoquen toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similares, no deseadas, y conllevan una relación razonable de beneficio-riesgo. Los ejemplos de sales idóneas de ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a: ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluor-acético y similares.

20 Los términos “ésteres farmacéuticamente aceptables” y “ésteres farmacéuticamente activos” indican un compuesto esterificado convencionalmente que tiene un grupo carboxilo, dichos ésteres conservan la eficacia biológica y las propiedades de los correspondientes compuestos de la fórmula I y se descomponen “in vivo” (en el organismo) para generar el correspondiente ácido carboxílico activo. Los ejemplos de grupos éster, que se descomponen (en este caso se hidrolizan) “in vivo” para generar los correspondientes ácidos carboxílicos son aquellos, en los que el hidrógeno eliminado se reemplaza por un alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por heterociclilo, cicloalquilo, etc. Los ejemplos de ésteres sustituidos por alquilo inferior son aquellos en los que el alquilo inferior está sustituido por pirrolidina, piperidina, morfolina, N-metilpiperazina, etc. Además, el término “ésteres farmacéuticamente aceptables” indica un compuesto esterificado de modo convencional, que tiene un grupo hidroxi, dichos ésteres conservan la eficacia biológica y las propiedades de los correspondientes compuestos de la fórmula I y se descomponen “in vivo” (en el organismo) para generar el correspondiente compuesto de la fórmula I. Los compuestos hidroxi pueden convertirse en los ésteres correspondiente por acción de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico y similares, dichos ácidos no son tóxicos para los organismos vivos.

35 La conversión en ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I que llevan un grupo carboxi puede realizarse p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi adecuado con un alcohol idóneo, empleado p.ej. un reactivo que facilite la condensación, p.ej. el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), la N,N-diciclohexil-carbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluor-borato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en medio ácido, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. La conversión en ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I que lleven un grupo hidroxi puede realizarse con ácidos adecuados por métodos similares.

45 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

50 El término “solvato” indica un complejo del compuesto en cuestión, que contiene cantidades estequiométrica o no estequiométricas de un disolvente, que ha quedado integrado en la estructura con una proporción molar definida. Para los fines de la invención, tales disolventes no interfieren en la actividad biológica del soluto. Los “solvatos” se llaman “hidratos” en el caso de que el disolvente integrado sea el agua. El compuesto de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden presentarse en forma de hidrato o de solvato y dicho hidrato o solvato está también contemplado en la presente invención. Los ejemplos incluyen a los hidratos, los diclorhidratos dihidratados y similares.

55 El término “comprenden” y variaciones de este término, por ejemplo “comprender” y “comprende” se emplean sin intención de excluir otros aditivos, componentes, números enteros ni pasos.

60 Los términos “vehículo farmacéuticamente aceptable” y “sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable” indican vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes que sean compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no sean nocivos para los receptores de la composición.

65 El término “mamífero” indica cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los humanos, los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a las aves y similares. Los mamíferos preferidos son los humanos.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por ello, adoptar la forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes existentes en la molécula. Cada centro asimétrico puede dar lugar con independencia dos isómeros ópticos y dentro de esta invención se incluyen todos los isómeros ópticos posibles, todos los diastereómeros en forma de mezclas o de compuestos puros o parcialmente purificados. La presente invención abarca todas las formas isómeras de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se realizan por métodos ya conocidos de la técnica, mediante la oportuna modificación de la metodología que aquí se describe.

La esteoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos derivatizados, si fuera necesario, con un reactivo que contenga un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse con el fin de aislar los enantiómeros individuales. La separación puede efectuarse por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica y posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, por ejemplo la cristalización fraccionada o la cromatografía.

En las formas de ejecución, en las que se obtengan enantiómeros ópticamente puros, el término "enantiómero ópticamente puro" indica que el compuesto contiene > 90 % en peso del isómero deseado, con preferencia > 95 % en peso del isómero deseado o con mayor preferencia > 99 % en peso del isómero deseado, dicho porcentaje en peso se refiere al peso total del o de los isómeros del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos pueden obtenerse por síntesis quiralmente selectiva o por separación de los enantiómeros. La separación de enantiómeros puede efectuarse en el producto final o, como alternativa, en un compuesto intermedio apropiado. La separación de los enantiómeros puede realizarse por cromatografía en una fase estacionaria quiral, p.ej. en una columna Chiralcel OD o Chiralpak AD, con un eluyente compatible con la fase estacionaria, por ejemplo un hidrocarburo del tipo pentanos, hexanos o heptanos mezclado con un alcohol inferior, por ejemplo etanol, n-propanol o isopropanol; son preferidas las mezclas heptano/isopropanol o heptano/etanol.

Los compuestos de la fórmula I marcados con isótopos radiactivos, incluidos los compuestos de la fórmula I marcados con isótopos radiactivos detectables por PET o SPECT, se incluyen también dentro del alcance de la invención. Lo mismo se aplica a los compuestos de la fórmula I marcados con $[C^{13}]$, $[C^{14}]$, $[H^3]$, $[F^{18}]$, $[I^{125}]$ o con otros átomos enriquecidos con isótopos radiactivos, idóneos para fijarse sobre el receptor o para estudios del metabolismo.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas así como cualquier producto que se obtenga directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. Con preferencia abarca un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que contiene ingredientes inertes, así como cualquier producto que se obtenga directa o indirectamente por combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes, o por disociación de uno o más ingredientes o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

En la siguiente tabla se recoge una lista de abreviaturas que se emplean en el presente documento.

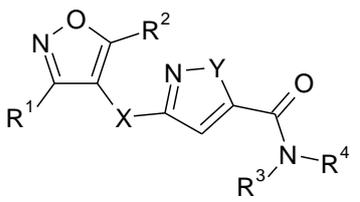
salmuera	agua saturada con cloruro sódico
BuLi	butil-litio
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMF	N,N-dimetilformamida
EI	ionización de electrones
HCl	clorhidrato
KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂	cloruro potásico, cloruro cálcico, cloruro magnésico
LiOH, NaOH	hidróxido de litio, hidróxido sódico
Me ₃ Al	trimetilaluminio
MeOH, EtOH	metanol, etanol
EM	espectro de masas
NMO	N-metilmorfolina-N-óxido
on	durante una noche
PCC	clorocromato de piridinio
PET	tomografía computerizada de emisión de positrones
rt, t.amb.	temperatura ambiente
sal de Seignette	tartrato sódico-potásico
SPECT	tomografía computerizada de emisión de fotones individuales
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)-aminometano

Tabla 1: abreviaturas

5 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos antes mencionados.

Todas las formas de ejecución individuales pueden combinarse.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I



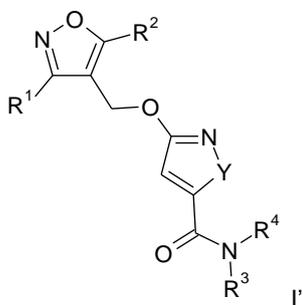
10 en la que
 R¹ es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno-alcoxi inferior; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶,
 15 alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-NR⁵R⁶, cicloalquilo, feniloxi o fenilo,
 R² es alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno-alcoxi inferior,
 20 R³ es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno o hidroxilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo está opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior; o -NR⁷R⁸,
 R⁴ es H o alquilo inferior,
 o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico,
 25 R⁵ es H o alquilo inferior,
 R⁶ es H o alquilo inferior,
 R⁷ es H o alquilo inferior,
 R⁸ es H o alquilo inferior,
 Y es O o S,
 X es CH₂-O- o -CH=CH-,
 30 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que Y es O.

35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que Y es S.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que X es -CH₂-O-.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula I'



40 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que X es -CH=CH-.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R² es alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno-alcoxi inferior.

45 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R² es alquilo inferior sustituido por halógeno.

- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior sustituido por ciano.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo.
- 5 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior sustituido por alcoxi inferior.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior sustituido por halógeno-alcoxi inferior.
- 10 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior sin sustituir.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es Me.
- 15 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es hidroxil-alquilo inferior.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es alquilo inferior o hidroxil-alquilo inferior.
- 20 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^2 es Me o hidroxil-Me.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxil, alcoxi inferior o halógeno-alcoxi inferior; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxil, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶, alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-N R⁵R⁶, cicloalquilo, feniloxil o fenilo.
- 25 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, arilo, arilo sustituido por halógeno, heteroarilo, o heteroarilo sustituido por halógeno, en especial en los que R^1 es alquilo inferior, arilo, heteroarilo, o heteroarilo sustituido por halógeno.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es n-butilo, Ph, 4-fluor-Ph, piridinilo o 3-fluor-piridinilo, en especial en los que R^1 es n-butilo, Ph, piridinilo o 3-fluor-piridinilo.
- 35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxil, alcoxi inferior o halógeno-alcoxi inferior.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por halógeno.
- 40 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por ciano.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por hidroxil.
- 45 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por alcoxi inferior.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por halógeno-alcoxi inferior.
- 50 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior, sustituido por halógeno-alcoxi inferior.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es alquilo inferior sin sustituir.
- 55 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es n-butilo.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es arilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxil, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶, alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-N R⁵R⁶, cicloalquilo, feniloxil o fenilo.
- 60 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es arilo sustituido por halógeno.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^1 es 4-fluor-Ph.
- 65

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es arilo sin sustituir.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es Ph.

5 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es heteroarilo, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶, alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶,
10 alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-N R⁵R⁶, cicloalquilo, fenilo o fenilo.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es heteroarilo sustituido por halógeno.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es 3-fluor-piridinilo.

15 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es heteroarilo sin sustituir.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es piridinilo.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶,
20 alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-N R⁵R⁶, cicloalquilo, fenilo o fenilo.

25 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es cicloalquilo sin sustituir.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es heterociclilo, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, ciano-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, (alquilo inferior)-C(=O)OH, (alquilo inferior)-C(=O)O-alquilo inferior, (alquilo inferior)-CO-NR⁵R⁶, (alquilo inferior)-NR⁵R⁶,
30 alcoxi inferior-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo inferior, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, -SO₂-alquilo inferior, -SO₂-N R⁵R⁶, cicloalquilo, fenilo o fenilo.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R¹ es heterociclilo sin sustituir.

35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es alquilo inferior, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior; o -NR⁷R⁸, siendo R⁷, R⁸ en cada caso alquilo inferior o H; o R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.

40 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con carboxi, alquilo inferior sustituido con halógeno, heterociclilo; o -NR⁷R⁸, en el que R⁷, R⁸ son alquilo inferior.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es 2,2,2-trifluor-etilo-, 2-carboxi-etilo-, 2-hidroxilo-1-metil-etilo-, 2-hidroxilo-etilo-, 3-tetrahidrofuranilo-, 4-tetrahidropiranilo-, isopropilo-, (CH₃)₂N-, piperidinilo, pirrolidinilo o morfolino, en especial en los que R³ es 2,2,2-trifluor-etilo-, 2-carboxietilo-, 2-hidroxilo-1-metil-etilo-, 2-hidroxilo-etilo-, 3-tetrahidro-furanilo-, isopropilo-, (CH₃)₂N-, piperidinilo, pirrolidinilo o morfolino.

50 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ y R⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

55 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es heterociclilo sin sustituir.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es 3-tetrahidrofuranilo-.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es 4-tetrahidropiranilo-.

60 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es piperidinilo.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es pirrolidinilo.

65 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R³ es morfolino.

- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 5 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es 2,2,2-trifluoro-etilo-.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es 2-carboxietilo-.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es 2-hidroxilo-1-metil-etilo-.
- 10 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es 2-hidroxilo-etilo-.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es alquilo inferior sin sustituir.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es isopropilo-.
- 15 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es metilo.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es arilo, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 20 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es arilo sin sustituir.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es heteroarilo, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 25 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es heteroarilo sin sustituir.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es cicloalquilo, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 30 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es cicloalquilo sin sustituir.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es heterociclilo, opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior.
- 35 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es $-NR^7R^8$, siendo R^7 , R^8 con independencia entre sí alquilo inferior o H.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es $-NR^7R^8$, siendo R^7 , R^8 con independencia entre sí H.
- 40 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es $-NR^7R^8$, siendo R^7 , R^8 con independencia entre sí alquilo inferior.
- 45 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^3 es $(CH_3)_2N-$.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^4 es H.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^4 es alquilo inferior.
- 50 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R es metilo.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R es etilo.
- 55 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^5 es H.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^6 es H.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^7 es Me.
- 60 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos, en los que R^8 es Me.
- Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por:
- 65 (2-hidroxilo-etilo)-amida del ácido 3-[(E)-2-(3-butilo-5-metil-isoxazol-4-il)-vinilo]-isoxazol-5-carboxílico, isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenilo-isoxazol-4-il-metoxilo)-isoxazol-5-carboxílico,

- (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 acetato de 2-[[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-etilo,
 5 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 10 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 15 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 20 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 25 isopropilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 30 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 35 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 {3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 40 isopropilamida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico y
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.
- 45 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por:
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 50 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 acetato de 2-[[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-etilo,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 55 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 60 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 65 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 5 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 10 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 15 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico, y
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 20 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 25 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 30 morfolin-4-il-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 35 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 40 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butyl-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

45 Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por:
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 50 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico
 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

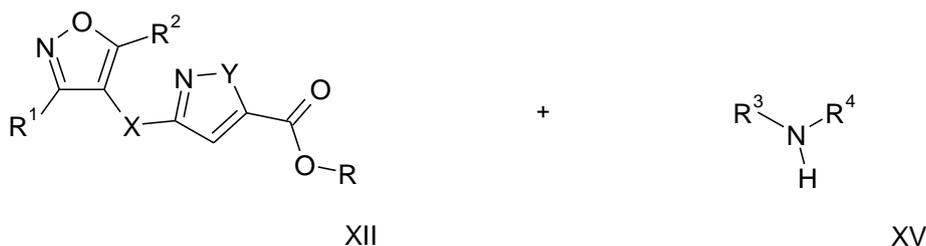
Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

55 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 acetato de 2-[[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-etilo,
 60 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 65 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,

(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico, isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico y (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico, o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos elegidos entre el grupo formado por: (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico, (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico, (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, piperidin-1-ilamida 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico y (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico, o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

Otra forma de ejecución de la invención es un proceso de obtención de un compuesto definido en una cualquiera de las formas de ejecución, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto fórmula XII con un compuesto de la fórmula XV



en las que R es alquilo inferior y R¹, R², R³, R⁴, X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las formas de ejecución.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución, si se obtiene por el proceso recién descrito.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el uso como medicamento.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A α5, o que puede tratarse mediante la modulación del receptor de GABA A α5.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia

causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.

Otra forma de ejecución de la invención es un medicamento que contiene un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución.

Otra forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica, que contiene un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A $\alpha 5$, o que puede tratarse mediante la modulación del receptor de GABA A $\alpha 5$.

Otra forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica, que contiene un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para uso en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A $\alpha 5$, o que puede tratarse mediante la modulación del receptor de GABA A $\alpha 5$.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.

Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A $\alpha 5$, o que puede tratarse mediante la modulación del receptor de GABA A $\alpha 5$.

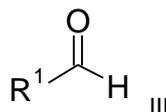
Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de

déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos.

5 Otra forma de ejecución de la invención es un compuesto para uso en un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el receptor de GABA A $\alpha 5$, o que puede tratarse mediante la modulación del receptor de GABA A $\alpha 5$, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de los trastornos neurológicos crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de la alucinación, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones a las drogas, los trastornos locomotores, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos de deficiencia cognitiva, la demencia de infarto múltiple, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la psicosis, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, el dolor neuropático, la apoplejía y los trastornos de atención o para el uso como intensificadores cognitivos, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las formas de ejecución a un mamífero, en particular a un ser humano.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas siguientes. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtener por métodos ya conocidos. Los restos y variables definidos previamente continúan conservando el significado definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

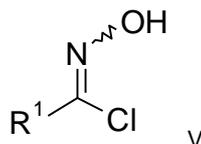
25 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol y agua, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, formándose un compuesto de la fórmula IV:



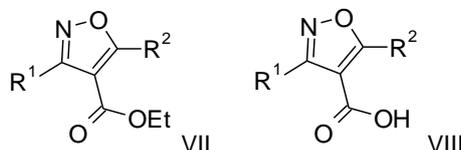
b) se hace reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un agente clorante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF, formándose un compuesto de la fórmula V:



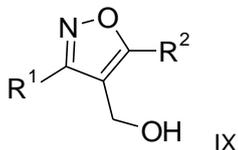
c) y después se hace reaccionar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI:



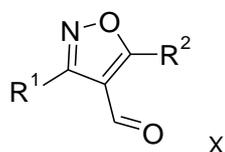
para obtener un compuesto de la fórmula VII:



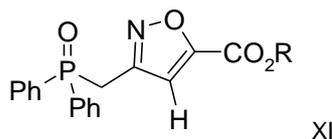
- 5 d) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, formándose un compuesto de la fórmula XV o se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un agente hidrolítico, por ejemplo el NaOH o LiOH, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, MeOH o EtOH, agua, generándose un compuesto de la fórmula VIII y después se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VIII con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o cloroforniato de etilo en presencia de borhidruro sódico en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o agua, obteniéndose un compuesto de la fórmula IX;



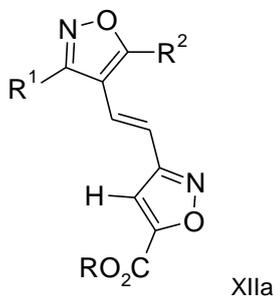
- 10 e) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un agente oxidante, por ejemplo el dióxido de manganeso o PCC en un disolvente adecuado, por ejemplo el diclorometano, formándose un compuesto de la fórmula X:



- f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula



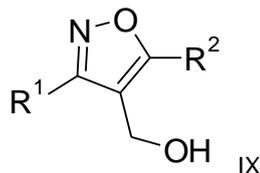
para obtener un compuesto de la fórmula XIIa



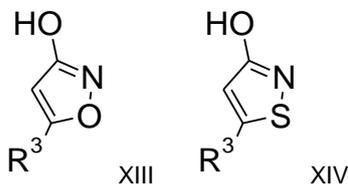
- 15 g) y después se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XIIa por métodos estándar para obtener los compuestos de la fórmula I.

20 En otra forma de ejecución, los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables puede obtenerse por un proceso que consta de los pasos siguientes:

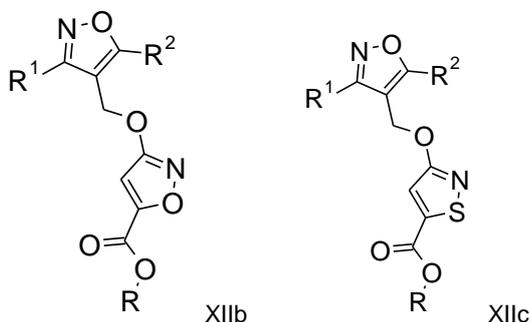
- a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX



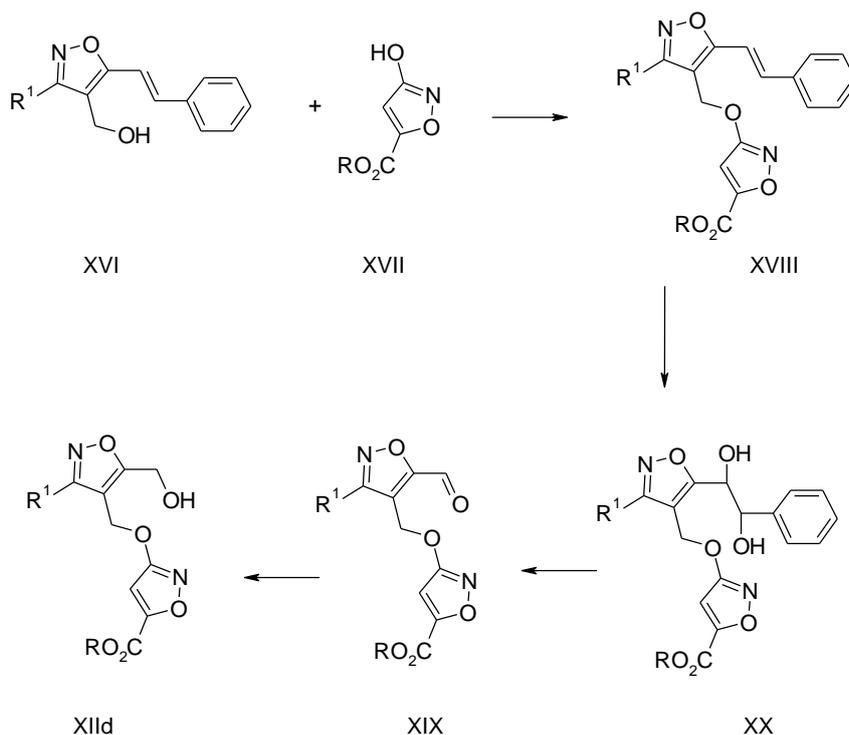
- b) con un compuesto de la fórmula XIII o XIV en las condiciones de la reacción de Mitsunobu con un alcohol apropiado



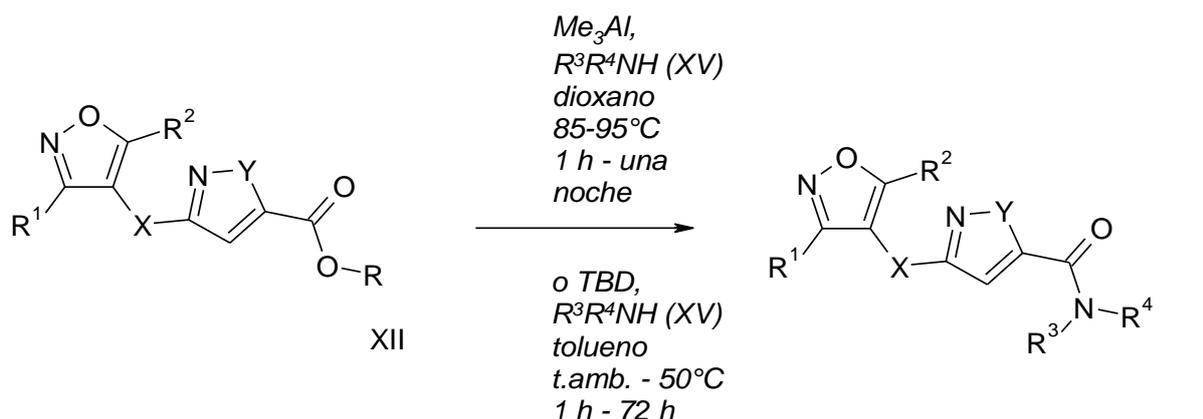
c) para obtener un compuesto de formulas XIIb y XIIc respectivamente y convertirlos en los compuestos de la fórmula I por métodos estándar.



- 5 Los compuestos de la fórmula XVI pueden reaccionar con un compuesto del tipo XVII en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (o azodicarboxilato de diisopropilo), en un disolvente adecuado, por ejemplo THF para obtener un compuesto de la fórmula XVIII y después se hace reaccionar con un agente oxidante, por ejemplo el óxido de osmio (VIII) en presencia de NMO para obtener un compuesto bishidroxilado de la fórmula XX. El compuesto XX puede oxidarse p.ej. con metaperyodato sódico para obtener el correspondiente aldehído XIX, que después puede tratarse con un agente reductor, por ejemplo el borhidruro de litio, para obtener un compuesto de la fórmula XII d.
- 10



- 15 Según el esquema 1, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse aplicando métodos estándar a partir de compuestos de la fórmula XII, es decir, XIIa, XIIb, XIIc y XII d.



Esquema 1: Obtención de compuestos de la fórmula I

Ensayos farmacológicos

- 5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores de GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y, por consiguiente, son útiles para la terapia cuando se persigue una mejora del conocimiento.
- 10 Los compuestos se investigan con arreglo al de ensayo que se describe seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

- 15 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) sobre 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 $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

- 20 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 $4^\circ C$ (50.000 g; 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 $-80^\circ C$.

- 25 Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 μl (placas de 96 hoyos) que contienen 100 μl de membranas celulares, flumazenilo[H^3] en una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ y 0,5 nM para las subunidades $\alpha 5$ y el compuesto a ensayar en un intervalo de $10 \cdot 10^{-3}$ x 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 $4^\circ C$ 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.

- 35 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 100 nM o menos. Son más preferidos los compuestos que tienen un valor K_i (nM) de <35 . 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 $\alpha 3$. En la tabla siguiente se recogen los resultados representativos de este ensayo.

ejemplo	hKi GABA A $\alpha 5$ [nM]	ejemplo	hKi GABA A $\alpha 5$ [nM]
1	28,6	24	22,2
3	7,5	25	27,7
4	4,4	26	22,7
5	8	27	38
6	8,8	28	24,6
7	16,8	29	8,5
8	13,5	30	6,5

ejemplo	hKi GABA A α 5 [nM]	ejemplo	hKi GABA A α 5 [nM]
9	23,1	31	2,8
10	22,2	32	56,8
11	13,8	33	10,4
12	18,5	34	28
13	2,8	35	35
14	2,5	36	15
15	3	37	17,6
16	1,4	38	11,8
17	2,3	39	13
18	8,9	40	3,8
19	2	41	28,9
20	6	42	9,8
21	7,8	43	8,8
22	1,7	44	2,8
23	2,2	45	10,0

Tabla 2: valores ki (hKi) humanos

Preparaciones farmacéuticas

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

20 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.

25 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características indivi- duales de cada caso particular. En el caso de administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, o de la cantidad correspondiente de una sal o un éster farmacé- úticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrar de una vez o dividirse en varias subdosis y, 30 además, el límite superior mencionado podrá rebasarse, si se considera indicado.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse para cualquier vía de administración, por ejem- plo la oral, sublingual, bucal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), rectal, tópica, intranasal y por inhalación o insuflación y contienen por lo menos un compuesto de la fórmula I o una sal o sus sales farmacéuti- camente aceptables del mismo, junto con cualquier ingrediente, excipiente, soporte, adyuvante o vehículo farmacéuti- camente idóneo.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitarla.

Ejemplo A

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

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

Tabla 3: posible composición de tableta

15 Procedimiento de fabricación:

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
- 20 3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

Ejemplo B

25 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

Tabla 4: posible composición de cápsula

35 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Se añade el elemento 4 y se mezcla durante 3 minutos.
 - 40 3. Se envasa en una cápsula apropiada.
- En primer lugar se mezclan la sustancia activa, la lactosa y el almidón en una mezcladora y después en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla mecánicamente en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

Procedimiento de fabricación

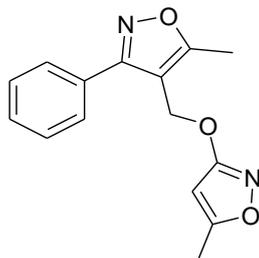
- 55 En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado,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

Parte experimental

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

Compuesto intermedio 1

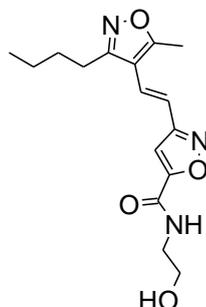
5-metil-4-(5-metil-isoxazol-3-iloximetil)-3-fenil-isoxazol



5 A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (378 mg, 2,0 mmoles) en THF (7 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el 3-hidroxi-5-metil-isoxazol (200 mg, 2,0 mmoles) y la trifenilfosfina (629 mg, 2,0 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,1 ml, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 6:4 a 0:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (214 mg, 40%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 271,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 1

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxílico



15 a) 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

15 A una suspensión de la N-clorosuccinimida (16,1 g, 121 mmoles) en cloroformo (250 ml) se le añade a temperatura ambiente la piridina (0,95 g, 12,0 mmoles) y después por goteo a temperatura ambiente durante 20 min una solución de pentanal-oxima (12,2 g, 121 mmoles) en cloroformo (250 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se le añade por goteo una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (22,1 g, 121 mmoles) en cloroformo (120 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y se le añade por goteo una solución de trietil-amina (12,2 g, 121 mmoles) en cloroformo (120 ml). Pasadas 15 h se enfría la mezcla reaccionante y se extrae con agua y ácido cítrico (solución acuosa al 10 % p/p). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (10,9 g, 43%) en forma de líquido amarillo pálido. EM: m/e = 232,2 [M+H]⁺.

25 b) (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol

30 A una solución agitada del 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (9,8 g, 46,3 mmoles) en THF (100 ml) se le añade a 0°C y en atmósfera de argón el hidruro de litio y aluminio (2,03 g, 53,4 mmoles) en cinco porciones. Pasada 1 h se trata por goteo la mezcla reaccionante con una solución de sal de Seignette. Se filtra la mezcla reaccionante y se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución de sal de Seignette, se secan, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:6) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,5 g, 95%) en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

35 c) 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído

40 A una solución agitada de PCC (4,96 g, 23 mmoles) y sulfato de magnesio anhidro (7,40 g, 61 mmoles) en DCM (60 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón una solución del (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (2,6 g, 15 mmoles) en DCM (60 ml). Pasadas 3 h se diluye la mezcla reaccionante con éter (100 ml), se filtra a través de un lecho de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice heptano:acetato de etilo = 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,15 g, 84%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

45 d) (difeníl-fosfinoil)-acetaldehído

A una solución del óxido de la metildifenilfosfina (2,0 g, 9,0 mmoles) en THF (60 ml) se le añade a 0°C el BuLi (1,6 M en hexano, 6,94 ml, 11,0 mmoles), pasadas 2 h a 0°C se enfría la mezcla a -78°C y se le añade la DMF (0,85 ml, 11

mmoles). Pasadas 2 h a -78°C se trata la mezcla con HCl (1 N, 25 ml) y se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se usa el producto en bruto (aceite blanco mate, 2,41 g) directamente en el paso siguiente. EM: m/e = 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

5 e) (E)- y/o (Z)-(difenil-fosfinoil)-acetaldehído-oxima
 A una suspensión del (difenil-fosfinoil)-acetaldehído del ejemplo 1d (2,4 g, 9,0 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (0,68 g, 10,0 mmoles) en etanol (50 ml) y agua (100 ml) se le añade por goteo a 0°C durante un período de 10 min una solución acuosa de hidróxido sódico (al 50%, 5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se acidifica la mezcla resultante con HCl (4 N). Se extrae la mezcla con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera y se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,75 g, 98%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e (EI) = 260,0 $[\text{M}]$.

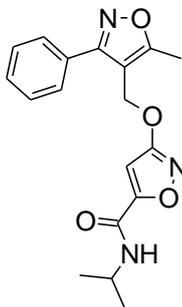
15 f) 3-(difenil-fosfinoilmetil)-isoxazol-5-carboxilato de etilo
 Se añade en una porción una solución de la (E)- y/o (Z)- (difenil-fosfinoil)-acetaldehído-oxima 1f (3,7 g, 9,0 mmoles) en cloroformo (7 ml) que contiene piridina (3 gotas) a una suspensión de la N-clorosuccinimida (1,14 g, 9,0 mmoles) en cloroformo (7 ml), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h y se calienta a 50°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se añade el propionato de etilo (1,05 ml, 10,0 mmoles) y pasados 15 min se le añade por goteo la trietilamina (1,42 ml, 10,0 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante una noche, se extrae con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (420 mg, 14%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

25 g) 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxilato de etilo
 A una solución a -78°C del 3-(difenil-fosfinoilmetil)-isoxazol-5-carboxilato de etilo (410 mg, 1,2 mmoles) en THF (10 ml) se le añade el BuLi (1,6 M en hexano, 0,79 ml, 1,3 mmoles), se calienta la mezcla a 0°C durante 1 h, se añade una solución del 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (193 mg, 1,2 mmoles) en THF (5 ml) y se agita durante 2 h. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (75 mg, 21%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 305,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

35 h) (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxílico
 A una solución del 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxilato de etilo (70 mg, 0,23 mmoles) y la etanolamina (28 mg, 0,46 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añade el 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (10 mg, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de argón. Se añade el gel de sílice (1 g), se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 9:1 a 7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (20 mg, 27%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 320,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

40 Ejemplo 3

isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



45 a) 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo
 Se obtiene con arreglo a Synthesis 1100, 1985. A una solución agitada de la N-hidroxiurea (3,80 g, 50 mmoles) y el 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (8,37 g, 55 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade por goteo con enfriamiento (baño de hielo) durante 20 min el etinodicarboxilato de dimetilo (7,11 g, 50 mmoles). Aparece un color rojo oscuro que se disipa al añadir cada una de las gotas hasta que finalmente se forma una solución anaranjada/roja transparente. Pasados 20 min más se concentra la mezcla, formándose un aceite rojo que se acidifica a pH 1 con HCl (conc.) enfriando en un baño de hielo/agua. Se extrae la mezcla amarilla resultante con éter de dietilo (3 x 40 ml), se satura la fase acuosa con salmuera y se extrae con éter (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,89 g, 40%) en forma de cristales blancos después de la recristalización en cloroformo. EM: m/e = 143,8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

55

b) 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo

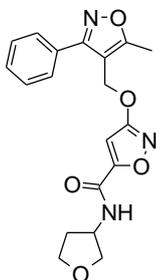
De la forma descrita para el compuesto intermedio 1 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (1,0 g, 5,3 mmoles), empleando el 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo (756 mg, 5,3 mmoles) en vez del 3-hidroxi-5-metilisoxazol, en el compuesto epigrafiado (1,04 g, 63%), que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 0:1). EM: m/e = 315,0 [M+H]⁺.

c) isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,27 ml, 2,6 mmoles) a una solución de la isopropil-amina (220 µl, 2,6 mmoles) en dioxano (6 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (230 mg, 0,73 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 85-90°C durante 30 min, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 0:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (184 mg, 74%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 342,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

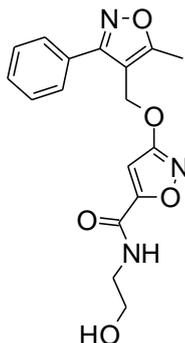
(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



A una solución del 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (298 mg, 0,95 mmoles) y la tetrahidrofuran-3-ilamina (99 mg, 1,14 mmoles) en tolueno (1,5 ml) se le añade el 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno (40 mg, 0,28 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante una noche en atmósfera de argón. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (87 mg, 25%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

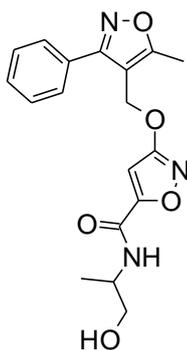
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



Tal como se ha descrito en el ejemplo 4 se convierte el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (242 mg, 0,77 mmoles), empleando la 2-hidroxi-etilamina (56 mg, 0,92 mmoles) en vez de la tetrahidrofuran-3-ilamina, en el compuesto epigrafiado (86 mg, 33%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 7:3 a 0:1). EM: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

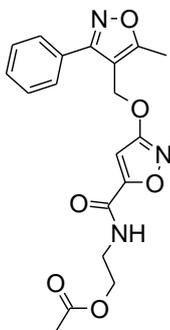
(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



5 Tal como se ha descrito en el ejemplo 4 se convierte el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (263 mg, 0,84 mmoles), empleando la 1-hidroximetiletilamina (75 mg, 1,0 mmoles) en vez de la tetrahydrofuran-3-ilamina, en el compuesto epigrafiado (192 mg, 64%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 7:3 a 0:1). EM: m/e = 358,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

acetato de 2-[[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-etilo

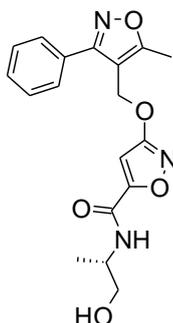


10 Tal como se ha descrito en el ejemplo 4 se convierte el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (242 mg, 0,77 mmoles), empleando la 2-hidroxietilamina (56 mg, 0,92 mmoles) en vez de la tetrahydrofuran-3-ilamina, en el compuesto epigrafiado (77 mg, 26%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 7:3 a 0:1). EM: m/e = 386,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 8

(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (R o S)-3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

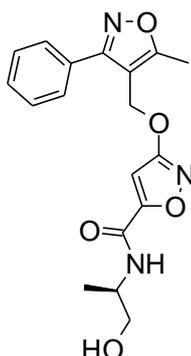


20 Se separan los estereoisómeros de la (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (ejemplo 6, 98 mg) en etanol:heptano (1:2, 6 ml) empleando una columna Chiralpak AD de 5 x 50 cm, a temperatura ambiente mediante una fase móvil de isopropanol:heptano (2:8) y detección UV a 220 nm. Se obtiene el componente menos polar (signo de rotación -ve) en forma de sólido blanco (35 mg). EM: m/e = 358,2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 9

(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido (S o R)-3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

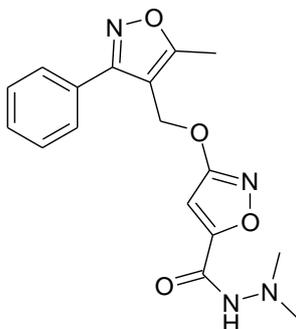


Se separan los estereoisómeros de la (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico (ejemplo 6, 98 mg) en etanol:heptano (1:2, 6 ml) empleando una columna Chiralpak AD de 5 x 50 cm a temperatura ambiente mediante una fase móvil de isopropanol:heptano (2:8) con detección UV a 220 nM.

5 Se obtiene el componente menos polar (signo de rotación +ve) en forma de sólido blanco (35 mg). EM: m/e = 358,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

10 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

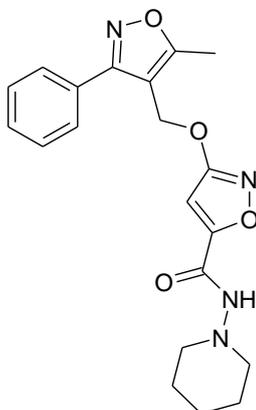


Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,6 ml, 1,3 mmoles) a una solución de la N,N-dimetilhidrazina (76 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 85-90°C durante 4 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 9:1 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (24 mg, 22%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 343,3 [M+H]⁺.

15

20 Ejemplo 11

pipеридин-1-il-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,6 ml, 1,3 mmoles) a una solución de la 1-aminopiperidina (127 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (3 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución del 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) en dioxano (2 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85-90°C durante 4

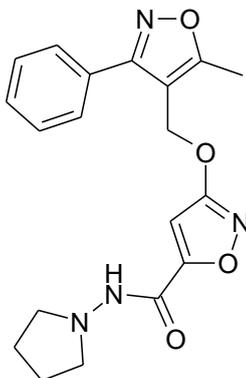
25

h, se enfría a temperatura ambiente, se agita durante una noche, se vierte sobre sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 9:1 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (100 mg, 82%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 383,3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 12

pirrolidin-1-il-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



10 a) ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

A una solución del 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (209 mg, 0,66 mmoles) en dioxano (5 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (2 N, 2 ml). Después de calentar a reflujo durante 1 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se acidifica con HCl (4 N, 2 ml). Se obtiene el compuesto epigrafiado (187 mg, 94%) mediante la purificación por filtración y secado en forma de sólido blanco. EM: m/e = 299,1 [M-H]⁻.

15

b) pirrolidin-1-il-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

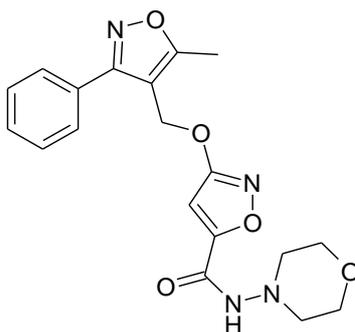
A una solución del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (120 mg, 0,4 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden el tetrafluorborato del 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (192 mg, 0,6 mmoles), la N,N-diisopropil-etil-amina (340 µl, 2,0 mmoles) y la N-aminopirrolidina-HCl (64 mg, 0,52 mmoles). Se deja la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 4:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (108 mg, 73%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 369,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 13

25

morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



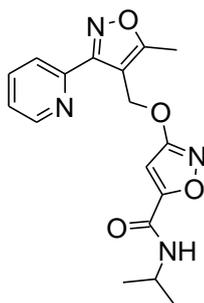
Tal como se ha descrito en el ejemplo 12b se convierte el ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (65 mg, 0,22 mmoles), empleando la 4-amino-morfolina (29 mg, 0,28 mmoles) en vez de la N-aminopirrolidina HCl, en el compuesto epigrafiado (58 mg, 70%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 385,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 14

35

isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



a) (E)- y/o (Z)-piridina-2-carbaldehído-oxima

A una suspensión del 2-piridinacarboxaldehído (53,6 g, 500 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (38,2 g, 544 mmoles) en etanol (36 ml) y agua (69 ml) se le añade hielo (205 g). Se añade por goteo durante en período de 10 min una solución acuosa de hidróxido sódico (32%, 115 ml, 1,24 moles) (la temperatura sube de -8°C a +7°C), con lo cual se disuelve la mayor parte del sólido. Pasada 1 h se agita a temperatura ambiente la mezcla resultante y se acidifica con HCl (5 N). Se extrae la mezcla con diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (47,7 g, 78%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 123,3 [M+H]⁺.

b) 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de la N-clorosuccinimida (6,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (20 ml) se le añaden a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,26 ml, 3,3 mmoles) y una solución del (E)- y/o (Z)-piridina-2-carbaldehído-oxima (4,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (103 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, se le añade una solución del (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (6,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (4 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se añade por goteo durante un período de 1 h una solución de la trietilamina (12 ml, 86 mmoles) en cloroformo (10 ml). Se continúa la agitación a 50°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 30 h. Se lava la solución marrón oscuro con agua (100 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 8:2 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (4,43 g, 58%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 233,3 [M+H]⁺.

c) (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol

A una solución del 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (4,1 g, 18 mmoles) en THF (229 ml) se le añade a 0°C el hidruro de litio y aluminio (367 mg, 10 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade cuidadosamente agua (1,9 ml), después el hidróxido sódico acuoso (15 %, 1,9 ml) y agua (0,54 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 15 min y se filtra con Hyflo[®]. Por concentración y trituración con heptano, se obtiene el compuesto epigrafiado (2,88 g, 86%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 191,3 [M+H]⁺.

d) 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo

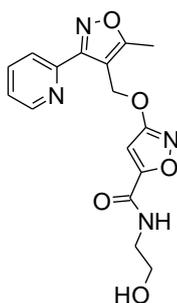
A una solución del (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (465 mg, 2,44 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de argón el 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 2,45 mmoles) y la trifenilfosfina (769 mg, 2,93 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,23 ml, 2,68 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 4:1 a 1:4), se obtiene el compuesto epigrafiado (443 mg, 57%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 316,2 [M+H]⁺.

e) isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

A una solución del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) y la isopropil-amina (22 mg, 0,37 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añade el 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (26 mg, 0,19 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 h en atmósfera de argón. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 4:1 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (95 mg, 83%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 343,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 15

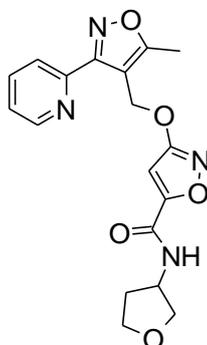
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



5 Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la etanolamina (23 mg, 0,38 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 82%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 1:0 a 9:1). EM: m/e = 345,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

(tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

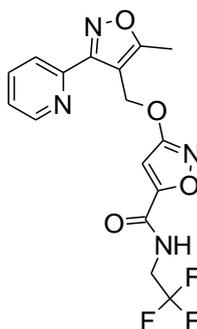


10 Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano (33 mg, 0,38 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 13%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 4:1 a 1:4). EM: m/e = 371,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 17

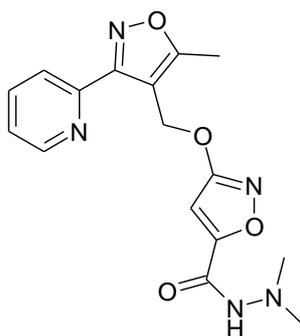
(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



20 Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la 2,2,2-trifluoretilamina (38 mg, 0,38 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (77 mg, 64%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 4:1 a 1:4). EM: m/e = 383,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

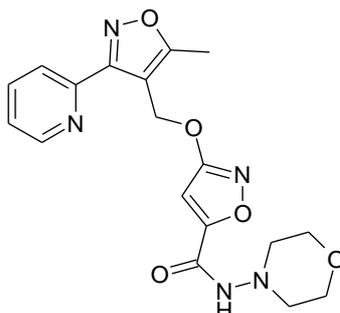
N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,6 ml, 1,3 mmoles) a una solución de la N,N-dimetilhidrazina (76 mg, 1,3 mmoles) en dioxano (3 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución de 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) en dioxano (2 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85-90°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo que se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 9:1 a 7:3), se obtiene el compuesto epigrafiado (86 mg, 79%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

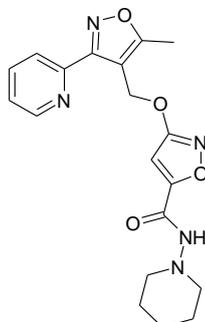
morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



Tal como se ha descrito en el ejemplo 18, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmoles), empleando la 4-aminomorfolina (136 mg, 1,3 mmoles) en vez de la N,N-dimetilhidrazina, en el compuesto epigrafiado (91 mg, 71%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 9:1 a 7:3). EM: m/e = 386,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

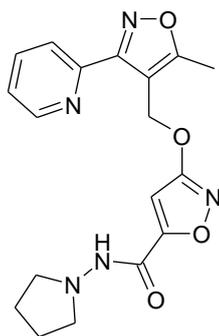
piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



Tal como se ha descrito en el ejemplo 18, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,33 mmoles), empleando la 1-aminopiperidina (127 mg, 1,27 mmoles) en vez de la N,N-dimetilhidrazina, en el compuesto epigrafiado (83 mg, 68%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 9:1 a 7:3). EM: m/e = 384,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



a) ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

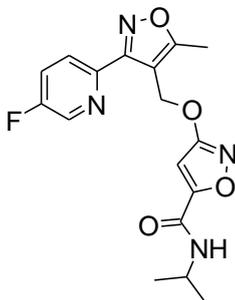
5 A una solución del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (450 mg, 1,43 mmoles) en dioxano (5 ml) se le añade el hidróxido sódico acuoso (2 N, 3 ml). Después de calentar a reflujo durante 1 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se acidifica con HCl (4 N, 2 ml). Se obtiene el compuesto epigrafiado (400 mg, 93%) mediante la purificación por filtración y secado, obteniéndose en forma de sólido blanco. EM: m/e = 300,1 [M-H]⁻.

b) pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

10 A una solución del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (100 mg, 0,33 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden el tetrafluorborato del 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (160 mg, 0,5 mmoles), la N,N-diisopropil-etil-amina (280 µl, 1,7 mmoles) y la N-aminopirrolidina HCl (61 mg, 0,50 mmoles). Se deja la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = 1:0 a 8,5:1,5), se obtiene el compuesto epigrafiado (70 mg, 57%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 370,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico



20 a) 5-fluor-piridina-2-carbaldehído oxima

25 A una solución de la 5-fluor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (3,06 g, 44 mmoles) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se le añade hielo (18,6 g). Se añade por goteo durante 10 min una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en agua (4,6 ml) manteniendo la temperatura entre -5°C y 5°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade HCl (4 N) para acidificar la mezcla, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua, se obtiene el compuesto epigrafiado (4,41 g, 79%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 141,0 [M+H]⁺.

30 b) 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

35 A una suspensión de la N-clorosuccinimida (4,63 g, 35 mmoles) en cloroformo (21 ml) se le añaden a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,28 ml, 3,5 mmoles) y una solución del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído oxima (4,86 g, 35 mmoles) en cloroformo (110 ml). Después de agitar durante 30 min a esta temperatura, se añade una solución del (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (6,36 g, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se añade por goteo durante un período de 30 min una solución de la trietilamina (4,83 ml, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se continúa la agitación a 50°C durante 1,5 h y se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la solución con hielo-agua (200 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose un aceite marrón oscuro. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 20:80), se obtiene el compuesto epigrafiado (5,83 g, 67%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 251,1 [M+H]⁺.

40 c) [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

A una solución del 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 10 mmoles) en THF seco (34 ml), enfriado a 0°C, se le añade el hidruro de litio y aluminio (209 mg, 2,3 mmoles) en partes racionales. Después se

deja calentar a temperatura ambiente durante 1 h, se enfría la mezcla a 0°C y se añade cuidadosamente agua (0,2 ml), después el hidróxido sódico acuoso (15%, 0,2 ml) y agua (0,6 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se filtra con Hyflo[®]. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,47 g, 71%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 209,1 [M+H]⁺.

d) 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

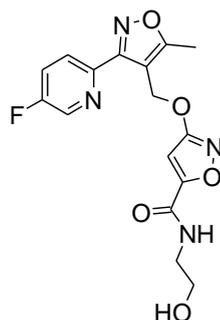
A una solución del [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (438 mg, 2,1 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 2,1 mmoles) y la trifenilfosfina (658 mg, 2,1 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,1 ml, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 4:1 a 1:4) se obtiene el compuesto epigrafiado (431 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 334,2 [M+H]⁺.

e) isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico

Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando la isopropil-amina (21 mg, 0,36 mmoles), en el compuesto epigrafiado (95 mg, 88%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 361,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

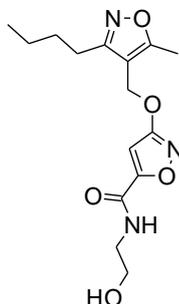
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico



Tal como se ha descrito en el ejemplo 22e, se convierte el 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmoles), empleando la etanolamina (22 mg, 0,36 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 70%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 363,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



a) 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo

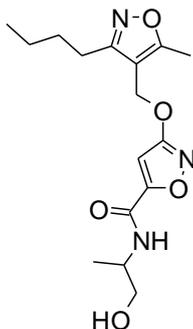
A una solución del 3-butil-5-metil-4-isoxazolil-metanol (1,5 g, 8,9 mmoles) en THF (30 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de argón el 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo (1,27 g, 8,9 mmoles) y la trifenilfosfina (2,79 g, 10,6 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 4,25 ml, 9,8 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (1,44 g, 55%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 295,0 [M+H]⁺.

b) (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

5 Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (201 mg, 0,68 mmoles) en vez del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando la etanolamina (50 mg, 0,82 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (103 mg, 47%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 1:1 a 0:1). EM: m/e = 324,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

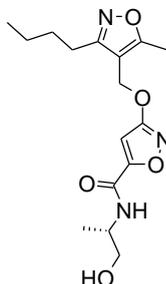


10 Tal como se ha descrito en el ejemplo 24b, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (201 mg, 0,68 mmoles), empleando la 1-hidroximetiletilamina (62 mg, 0,82 mmoles) en vez de la etanolamina, en el compuesto epigrafiado (142 mg, 62%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 1:1 a 0:1). EM: m/e = 338,5 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 26

(S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

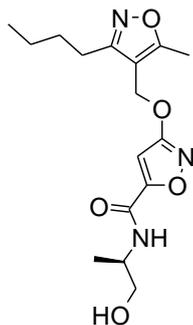


20 Tal como se ha descrito en el ejemplo 24b, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (199 mg, 0,68 mmoles), empleando la (S)-1-hidroximetiletilamina (61 mg, 0,81 mmoles) en vez de de la etanolamina, en el compuesto epigrafiado (148 mg, 65%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 1:1 a 0:1). EM: m/e = 338,4 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 27

(R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

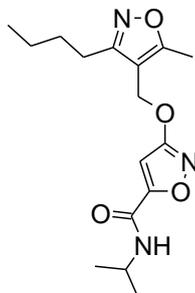


30 Tal como se ha descrito en el ejemplo 24b, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (199 mg, 0,68 mmoles), empleando la (R)-1-hidroximetiletilamina (61 mg, 0,81 mmoles) en vez

de de la etanolamina, en el compuesto epigrafiado (137 mg, 60%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 1:1 a 0:1). EM: m/e = 338,5 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 28

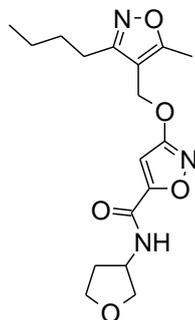
isopropilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



10 Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,02 ml, 2,0 mmoles) a una solución de la isopropil-amina (121 mg, 2,0 mmoles) en dioxano (6 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,68 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 70°C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre sal de Seignette, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 4:1), se obtiene el
15 compuesto epigrafiado (204 mg, 93%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 322,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

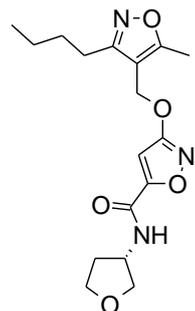
(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



20 Tal como se ha descrito en el ejemplo 28, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (377 mg, 1,28 mmoles), empleando el 3-aminotetrahidrofurano (335 mg, 3,84 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (368 mg, 82%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 4:1). EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.
25

Ejemplo 30

(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (R o S)-3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



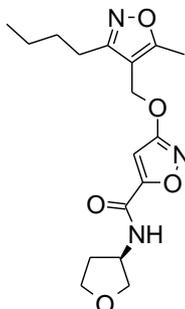
30 Se separan los estereoisómeros de la (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (ejemplo 29, 296 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD de

5 x 50 cm a temperatura ambiente empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (1,5:8,5) con detección UV a 220 nM. Se obtiene el componente menos polar (signo de rotación -ve) en forma de sólido blanco (100 mg).

Ejemplo 31

5

(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S o R)-3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



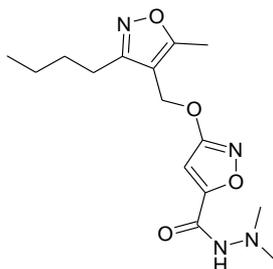
Se separan los estereoisómeros de la (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico (ejemplo 29, 296 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD de 5 x 50 cm a temperatura ambiente con una fase móvil de isopropanol:heptano (1,5:8,5) y detección UV a 220 nM. Se obtiene el componente más polar (signo de rotación +ve) en forma de goma incolora (116 mg).

10

Ejemplo 32

15

N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico

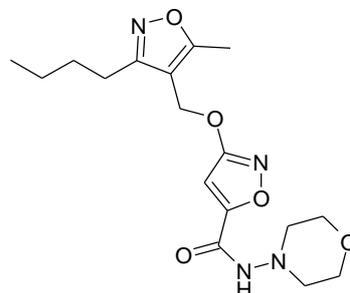


Tal como se ha descrito en el ejemplo 28, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,37 mmoles), empleando la N,N-dimetilhidrazina (90 mg, 1,5 mmoles) en vez de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 99%) que se obtiene en forma de aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 323,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 33

morfolin-4-ilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico



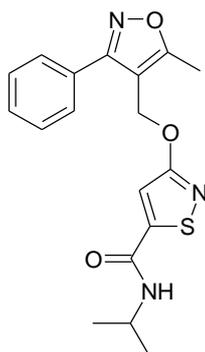
25

Tal como se ha descrito en el ejemplo 28 se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo (110 mg, 0,37 mmoles), empleando la 4-aminomorfolina (153 mg, 1,5 mmoles) en vez de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (83 mg, 61%) que se obtiene en forma de aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 365,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 34

isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico



a) 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo

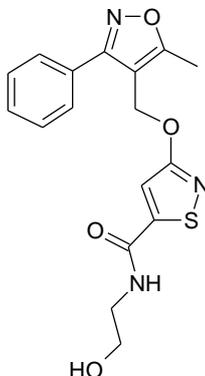
A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (350 mg, 2,2 mmoles) en THF (30 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de argón el 3-hidroxi-isotiazol-5-carboxilato de metilo (416 mg, 2,2 mmoles) y la trifenilfosfina (692 mg, 2,4 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,05 ml, 2,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 9:1 a 0:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (567 mg, 78%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 331,1 [M+H]⁺.

10 b) isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico

Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e se convierte el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmoles) en vez del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando la isopropil-amina (21 mg, 0,36 mmoles), en el compuesto epigrafiado (74 mg, 68%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 358,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

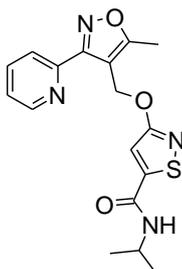
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico



20 Tal como se ha descrito en el ejemplo 34 se convierte el 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmoles), empleando la etanolamina (21 mg, 0,34 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 58%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 360,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 36

isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico



30 a) 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo

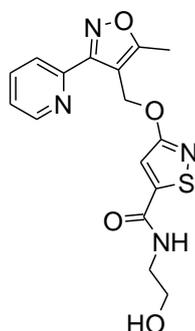
A una solución del (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (360 mg, 1,9 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de argón el 3-hidroxi-isotiazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,9 mmoles) y la trifenilfosfina (594 mg, 1,9 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 0,95 ml, 1,9 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 1:4), se obtiene el compuesto epigrafiado (350 mg, 56%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 332,2 [M+H]⁺.

b) isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico

Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles) en vez del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando la isopropil-amina (22 mg, 0,37 mmoles), en el compuesto epigrafiado (95 mg, 83%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 1:4). EM: m/e = 343,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

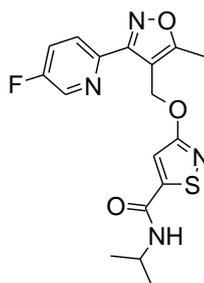
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico



Tal como se ha descrito en el ejemplo 36b, se convierte el 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la etanolamina (23 mg, 0,38 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 82%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 345,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico



a) 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-isotiazol-5-carboxilato de metilo

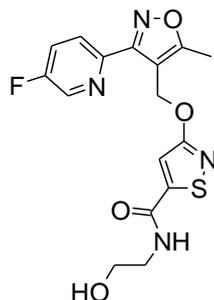
A una solución del [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (458 mg, 2,2 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C y en atmósfera de argón el 3-hidroxi-isotiazol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 1,9 mmoles) y la trifenilfosfina (692 mg, 2,6 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,05 ml, 2,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 0:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (488 mg, 64%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 350,1 [M+H]⁺.

b) isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico

Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e se convierte el 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,34 mmoles) en vez del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando la isopropil-amina (24 mg, 0,41 mmoles), en el compuesto epigrafiado (99 mg, 77%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 1:4). EM: m/e = 377,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

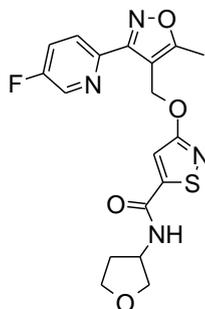
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico



5 Tal como se ha descrito en el ejemplo 38b, se convierte el 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,34 mmoles), empleando la etanolamina (25 mg, 0,41 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (91 mg, 70%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 97,5:2,5 a 9:1). EM: m/e = 379,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

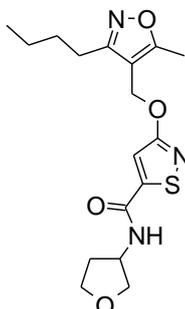
10 (tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico



15 Tal como se ha descrito en el ejemplo 38b, se convierte el 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,34 mmoles), empleando el 3-aminotetrahydrofurano (36 mg, 0,41 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en el compuesto epigrafiado (38 mg, 27%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 75:25 a 25:75). EM: m/e = 405,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

20 (tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico



25 a) 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo
A una solución del 3-butil-5-metil-4-isoxazolil-metanol (367 mg, 2,2 mmoles) en THF (10 ml) se le añaden a 0°C en atmósfera de argón el 3-hidroxi-isotiazol-5-carboxilato de metilo (345 mg, 2,2 mmoles) y la trifenilfosfina (622 mg, 2,4 mmoles). Se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,04 ml, 2,4 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 9:1 a 0:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (518 mg, 77%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 311,2 [M+H]⁺.

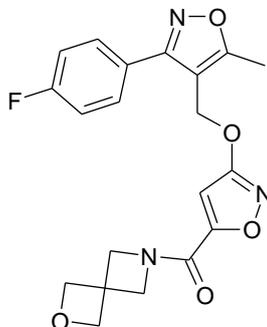
30 b) (tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico
Tal como se ha descrito en el ejemplo 14e, se convierte el 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxilato de metilo (165 mg, 0,53 mmoles) en vez del 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxilato de metilo, empleando el 3-aminotetrahydrofurano (56 mg, 0,64 mmoles) en vez de la isopropil-amina, en

el compuesto epigrafiado (32 mg, 16%) que se obtiene en forma de goma incolora después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 0:1). EM: m/e = 366,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

5

{3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona



a) 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

10 A una solución del [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (1,0 g, 4,8 mmoles) en THF (70 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-carboxilato de metilo (0,69 g, 4,8 mmoles) y la trifetilfosfina (1,65 g, 6,3 mmoles). Se añade a 4°C el azodicarboxilato de dietilo (2,7 ml, 6,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 7:3), se obtiene el compuesto epigrafiado (958 mg, 60%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 333,2 [M+H]⁺.

15

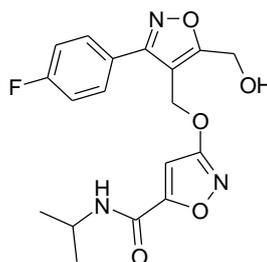
b) {3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona

20 Se añade lentamente a 0°C el trimetilaluminio (1,0 ml de una solución 2 M en hexano, 2 mmoles) a una solución de la sal de oxalato 2-oxa-6-azonia-espiro[3.3]heptano (100 mg, 0,53 mmoles) en tolueno (2 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade por goteo una solución del 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (200 mg, 0,6 mmoles) en tolueno (8 ml) y se calienta la mezcla resultante a 110°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente y separar mediante extracción (acetato de etilo/solución acuosa saturada de sal de Seignette), se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se filtra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 95:5 a 7:3), se obtiene el compuesto epigrafiado (19 mg, 8%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 400,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 43

isopropilamida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico



30 a) ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

35 A una solución del 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (20,0 g, 80,2 mmoles) y el benzaldehído (8,19 ml, 80,2 mmoles) en etanol (113 ml) se le añade el etóxido sódico (2,71 M, 32,5 ml, 88,3 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. Se añade ácido clorhídrico (1 N, 96,3 ml) y se extrae la mezcla resultante con tolueno. Se destila el disolvente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (19,1 g, 77%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 308,0 [M-H]⁻.

b) [3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

40 A una solución del ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (19,0 g, 61,4 mmoles) y la trietilamina (8,6 ml, 61,4 mmoles) en THF (475 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloroformiato de etilo (5,97 ml, 61,4 mmoles) en THF (55 ml). Pasada 1 h se filtra la sal clorhidrato de la trietilamina y se lava con una pequeña cantidad de THF. Se añade la mezcla a una solución del borhidruro sódico (6,05 g, 154 mmoles) en agua (55 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 180 ml). Se extrae con éter de metilo y tert-butilo, se elimina el disolvente por destilación y se cromato-

grafía el residuo (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (11,4 g, 63%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 296,2 [M+H]⁺.

c) 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

5 Se añade a 5°C una solución del 3-hidroxi-5-isoxazol-carboxilato de metilo (4,2 g, 28,8 mmoles) en THF (314 ml) a una solución del [3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (8,5 g, 28,8 mmoles) en THF (349 ml) que contiene la trifenilfosfina (10,1 g, 37,4 mmoles) y se añade por goteo el DIAD (7,89 ml, 37,4 mmoles) a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla y después se cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = 1:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,84 g, 57%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 479,0 [M+OAc]⁻.

d) 3-[5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-2-fenil-etil)-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

15 Se añaden a temperatura ambiente el óxido de osmio (VIII) (65,1 ml, 6,4 mmoles), la N-metilmorfolina-N-óxido (1,93 g, 16 mmoles) y agua desionizada (16,8 ml) a una solución del 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (6,73 g, 16 mmoles) en dioxano (67,3 ml) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo y tiosulfato sódico, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (3,81 g, 52%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 453,0 [M+H]⁺.

e) 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-formil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

25 Se añade a 0°C el (meta)periyodato sódico (2,68 g, 8,4 mmoles) a una solución del 3-[5-((1S,2R)-1,2-dihidroxi-2-fenil-etil)-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (3,8 g, 8,4 mmoles) en THF (21 ml) y agua desionizada (4,3 ml) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,9 g, 100%) en forma de aceite incoloro, que se usa directamente en el paso siguiente. EM: m/e = 405,1 [M+OAc]⁻.

f) 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo

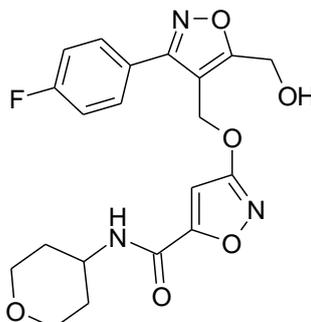
30 Se añade el borhidruro de litio (762,5 mg, 19,4 mmoles) a una solución del 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-formil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (2,9 g, 8,4 mmoles) en metanol (168 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade el ácido cítrico (al 10%, 100 ml) y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = de 1:4 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (1,63 g, 48%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 407,2 [M+AcO]⁻.

g) isopropilamida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxílico

40 Se añade lentamente el trimetilaluminio (0,57 ml de una solución 2 M en hexano, 1,15 mmoles) a una solución de la isopropilamina (68,2 mg, 1,15 mmoles) en dioxano (5,0 ml) y se agita a 80°C durante 1 h. Se añade por goteo una solución del 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles) en dioxano (5,0 ml). Se agita la mezcla a 85°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente y posterior separación por extracción (acetato de etilo/solución acuosa saturada con sal de Seignette), se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se filtra. Por purificación mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = de 3:7 a 1:1), se obtiene el compuesto epigrafiado (50 mg, 46%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 373,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 44

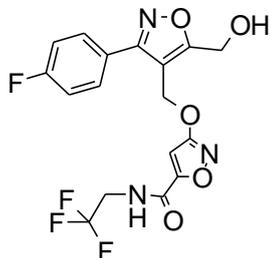
(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxílico



50 Tal como se ha descrito en el ejemplo 43g, se convierte el 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il-metoxi]-isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en vez de la isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (55 mg, 46%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purificación por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 416,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 45

(2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico

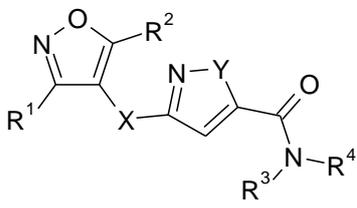


5 Tal como se ha descrito en el ejemplo 43g, se convierte el 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-
isoxazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la 2,2,2-trifluoretilamina en vez de la isopropila-
mina, en el compuesto epigrafiado (25 mg, 21%) que se obtiene en forma de sólido blanco después de la purifica-
ción por cromatografía (gel de sílice, diclorometano:metanol = de 1:0 a 9:1). EM: m/e = 414,0 [M-H].

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I, en la que

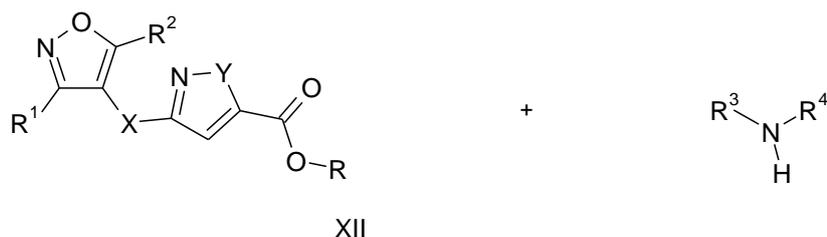


- 5 R^1 es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 o halógeno-alcoxi C_1-C_6 ; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halógeno-alquilo C_1-C_6 , ciano-alquilo C_1-C_6 , hidroxilo-alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)- $C(=O)OH$, (alquilo C_1-C_6)- $C(=O)O$ -alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)- $CO-NR^5R^6$, (alquilo C_1-C_6)- NR^5R^6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , - CO -alquilo C_1-C_6 , - $C(=O)OH$, - $C(=O)O$ -alquilo C_1-C_6 , - $CONR^5R^6$, - NR^5R^6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno-alcoxi C_1-C_6 , - SO_2 -alquilo C_1-C_6 , - $SO_2-NR^5R^6$, cicloalquilo, feniloxi o fenilo,
- 10 R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 o halógeno-alcoxi C_1-C_6 , R^3 es alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno o hidroxilo; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo; cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo está opcionalmente sustituido por carboxi, halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_6 ; o $-NR^7R^8$,
- 15 R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ,
o R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico,
 R^5 es H o alquilo C_1-C_6 ,
 R^6 es H o alquilo C_1-C_6 ,
 R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ,
20 R^8 es H o alquilo C_1-C_6 ,
Y es O o S,
X es CH_2-O- o $-CH=CH-$,
o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.
- 25 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Y es O.
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que X es $-CH_2-O-$.
4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que X es $-CH=CH-$.
- 30 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que R^2 es alquilo C_1-C_6 o hidroxilo-alquilo C_1-C_6 .
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R^1 es arilo, arilo sustituido por halógeno, heteroarilo, o heteroarilo sustituido por halógeno.
- 35 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en los que R^4 es H.
8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en los que R^3 es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido con carboxi, alquilo C_1-C_6 sustituido con halógeno, heterociclilo, o $-NR^7R^8$, en el que R^7 , R^8 son alquilo C_1-C_6 ;
- 40 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R^3 y R^4 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.
- 45 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, elegidos entre el grupo formado por:
(2-hidroxilo-etil)-amida del ácido 3-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-isoxazol-5-carboxílico,
isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
(tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
50 (2-hidroxilo-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
(2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
acetato de 2-[[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carbonil]-amino]-etilo,
((S)-2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
((R)-2-hidroxilo-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
55 N,N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-isoxazol-5-carboxílico,

isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 5 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 pirrolidin-1-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 10 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 15 isopropilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 N',N'-dimetil-hidrazida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 20 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 25 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isotiazol-5-carboxílico,
 {3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 30 isopropilamida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-piran-4-il)-amida 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroxi-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico y
 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

35 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, elegidos entre el grupo formado por:
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropilamida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isoxazol-5-carboxílico,
 40 (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 isopropil-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3(S)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 45 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isotiazol-5-carboxílico,
 (tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida 3-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico y
 (tetrahidro-furan-3(R)-il)-amida del ácido 3-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isoxazol-5-carboxílico,
 50 o sus sales o ésteres farmacéuticamente activos.

12. Un compuesto de obtención de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto fórmula XII con un compuesto de la fórmula XV



en las que

55 R es alquilo i C₁-C₆ y R¹, R², R³, R⁴, X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso como medicamento.

5 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso según la reivindicación 13 en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o estado patológico mediado por el sitio de fijación del receptor de GABA A $\alpha 5$ o que puede tratarse mediante la modulación del sitio de fijación del receptor de GABA A $\alpha 5$.

15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.