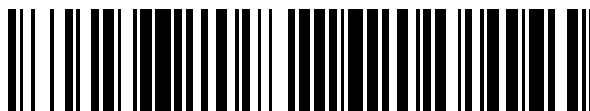


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 482**

51 Int. Cl.:

C07D 249/10 (2006.01)

C07D 277/02 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010 E 10746439 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2401263**

54 Título: **Derivados de oxazol sustituidos, composición farmacéutica que contiene los derivados, y método para tratar la enfermedad de Parkinson utilizando los mismos**

30 Prioridad:

25.02.2009 KR 20090015856

24.02.2010 KR 20100016686

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

13.04.2016

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongro-gu
Seoul 110-110, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, CHEOL-HYOUNG;
MIN, HYE-KYUNG;
LIM, MI-JUNG;
LEE, JI-WON;
CHUNG, JIN-YONG;
RYU, CHOON-HO;
YOON, YEO-JIN;
JI, MI-KYUNG y
PARK, JOO-YOUNG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 566 482 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 oxazol sustituidos, composición farmacéutica que contiene los derivados, y método para tratar la enfermedad de Parkinson utilizando los mismos.

[Campo técnico]

- 5 La presente divulgación se relaciona con un derivado azol sustituido representado por la Fórmula (I) que muestra la eficacia contra la enfermedad de Parkinson, una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva del derivado, y el derivado para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración del derivado para mamíferos.

[Técnica anterior]

- 10 La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo, difícil de tratar, que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, y es social y económicamente problemática debido a que su tasa de incidencia continúa aumentando a medida que se incrementa la población de personas mayores. En la actualidad, se sabe que alrededor de 4 millones de personas en todo el mundo tienen la enfermedad, y se entiende que el número de nuevos casos por año está creciendo en aproximadamente 50 mil en solo EE.UU. La tasa de incidencia de uno en 1,000 es más frecuente en los grupos de mayor edad. Se sabe que el trastorno está asociado principalmente con el envejecimiento, factores ambientales tales como la acumulación de neurotoxina de productos químicos agrícolas, etc., se sabe que el oxígeno activo, factores genéticos (aproximadamente 5% a aproximadamente 10%), etc., tienen efectos sobre la incidencia. Sin embargo, la causa exacta de la incidencia es desconocida. En cuanto a los factores genéticos, mutaciones genéticas, tales como α -sinucleína, Parkin, PINK-1, UCH-L1, DJ-1, etc. son conocidas por estar asociadas con la incidencia.

- 20 Estudios anatómicos muestran que la enfermedad de Parkinson está asociada con un amplio rango de degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, situadas en los ganglios basales del cerebro. Cuando aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de la cantidad de dopamina producida por neuronas de la sustancia negra se daña, ya no puede facilitar el movimiento del sistema del tracto extrapiramidal, dando como resultado de esta manera de los síntomas de Parkinson.

- 25 Puesto que no se ha determinado la causa exacta de la enfermedad de Parkinson, se utilizan usualmente métodos de tratamiento para mejorar los síntomas, en lugar de curas fundamentales. Los agentes terapéuticos utilizados actualmente o en desarrollo son los siguientes. Fármacos que son predominantemente desarrollados y utilizados incluyen precursores de la dopamina, como Levodopa como un suplemento de la dopamina y agonistas del receptor de dopamina tales como Fenofibrato. Además, se están usando inhibidores de la COMT que mantienen la concentración de dopamina en el cerebro mediante la inhibición el metabolismo de la dopamina e inhibidores de MAO-B (monoamino oxidasa B). Tal como un neurotransmisor que potencia el fármaco además de dopamina, se desarrollan y utilizan antimuscarínicos y antagonistas de NMDA, y se están haciendo esfuerzos continuos para usar o desarrollar agentes protectores neuronales, antioxidantes, inhibidores de la apoptosis neuronal, y agonistas de la función cerebral como agentes terapéuticos. Las terapias quirúrgicas tales como la estimulación cerebral profunda se aplican a los pacientes en etapa terminal quienes ya no pueden beneficiarse de las terapias de fármacos.

- 30 La Selegilina (Deprenil) como un inhibidor de MAO-B se ha utilizado como un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y se considera un estándar de oro. Sin embargo, su uso tiene muchas limitaciones debido a la hepatotoxicidad y la producción de metanfetamina como un metabolito. El Azilect (Rasagilina) se introdujo comercialmente por primera vez en Europa en 2005 y aprobado por la FDA de Estados Unidos en 2006 como un nuevo inhibidor de la MAO-B, y surgió como un nuevo agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson que supera las desventajas de la Selegilina. Si las pruebas clínicas pueden verificar que el Azilect tiene efectos protectores neuronales de los que carecen otros agentes terapéuticos, el valor del fármaco como un nuevo agente terapéutico será potenciado grandemente.

- 35 Sin embargo, puesto que tanto la Selegilina como la Rasagilina son inhibidores irreversibles de la MAO-B, pueden inhibir la actividad de la MAO-B hasta que se produce nuevo MAO-B in vivo, incrementando así la posibilidad de efectos colaterales impredecibles. Como alternativa para compensar estos inconvenientes, se espera que un nuevo fármaco demuestre potente actividad inhibidora de la enzima de una manera reversible para ser superior a los inhibidores irreversibles convencionales en términos de seguridad y eficacia. Mientras que se ha desarrollado un inhibidor de la MAO-B reversible llamado Safinamida y está bajo pruebas clínicas (Fase III), aún no se ha desarrollado un inhibidor de la MAO-B reversible excepcional.

- 40 Se proveen aquí diversos derivados de azol sustituidos. Publicaciones anteriores relacionadas con las estructuras relacionadas son GB 924 608 A (ANGELINI); US 3 245 989 A (PALAZZO); WO 98/15541 A1 (GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR); GB 969 813 A (ANGELINI); WO 2008/076356 A1 (ABBOTT LAB); ANTUNES, R. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:3071-3076; SKACANI I et al., Chemickzvesti (1991) 45:807-815; KATRITZKY, A. R. et al., J. Heterocyclic Chem. (2000) 37: 1505-1510; DANNHARDT, G. et al., Drug Res. (1993)

43:441-444; FR 1 386 543 A (SHIONIGI & CO); EP 1 935 892 A1 (TIANJIN INST PHARM RESEARCH); WO 2009/011787 A1 (GENELABS TECH INC); GB 965 925 A (ANGELINI); US 2007/066630 A1 (ANANDAN).

[Divulgación de la invención]

[Problema técnico]

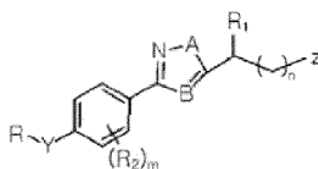
- 5 Así, un aspecto de la presente invención provee composiciones que tienen una eficacia contra la enfermedad de Parkinson y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Un aspecto de la presente invención también provee una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- 10 Se divulga un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto al mamífero.

[Solución al Problema]

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proveen derivados de oxazol sustituidos representados por la Fórmula (I) que tienen eficacia contra la enfermedad de Parkinson y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

- 15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proveen composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo una cantidad efectiva del derivado sustituido de oxazol.

Se divulgan métodos para tratar la enfermedad de Parkinson en un mamífero mediante la administración de una cantidad efectiva derivado sustituido de azol al mamífero.

- 20 De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención proveer el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento adecuado para tratar la enfermedad de Parkinson.

- 25 Los detalles de una o más realizaciones se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción siguiente. Otras características serán evidentes a partir de la descripción y de los dibujos, y de las reivindicaciones.

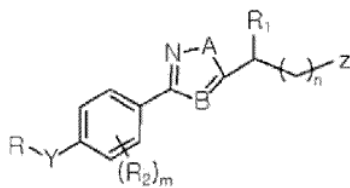
[Efectos ventajosos de la invención]

El compuesto de Fórmula (I) se puede usar como una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la inhibición de la actividad de MAO-B.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

- 30 Se hará referencia ahora en detalle a las realizaciones de la presente divulgación, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos acompañantes.

Una realización de la presente divulgación se relaciona con derivados de azol sustituidos representados por la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

en donde, R se selecciona del grupo que consiste de C₇-C₁₅ arilalquilo y C₄-C₁₅ heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y C₁-C₁₀ alquilo sustituido lineal, ramificado o cíclico;

5 Y se selecciona del grupo que consiste de O y -N-R₁;

R₁ es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de H y C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de H y halógeno;

A se selecciona del grupo que consiste de O y S;

B se selecciona del grupo que consiste de C y N;

10 Z se selecciona del grupo que consiste de anillo heterocíclico sustituido o no sustituido; -OC(=O)NR₃R₄; NR₅R₆;

NHC(=NH)NH₂; y -NHC(=O)NH₂;

15 cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H; C₁-C₅ alquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de NH₂, y NR₇R₈; anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo; o R₃ y R₄ juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 o 7 miembros no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo;

cada uno de R₅ y R₆ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de C₂-C₃ alqueno; C₂-C₃ alquino; y C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de -OH, -C(O)NH₂, C₁-C₃ alcoxi, y carbamato;

cada uno de R₇ y R₈ es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de H y C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado;

20 cada uno de m y n es independientemente 0 o 1.

Más específicamente, un compuesto preferido es un derivado de azol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: en donde,

25 R se selecciona del grupo que consiste de C₇-C₁₅ arilalquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de halógeno, trifluorometilo, trifluoroalcoxi, -NO₂, C(=O)OCH₃, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, C₁-C₆ alcoxi, fenilo, feniloxi, benciloxi, -C(=O)H, -OH, y -CH=N-OH; C₄-C₁₅ heteroarilalquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de halógeno, C(=O)OCH₃, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, C₁-C₆ alcoxi, fenilo, feniloxi, benciloxi, -C(=O)H; C₁-C₁₀ alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de C₄-C₁₅ heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alquiltio, carbamato, (-OC(=O)NH₂), tert-butil-OC(=O)NH-, -NH₃⁺, -NH₂, -OH, -C(=O)OCH₂CH₃, -NHC(=O)NH₂, trifluorometilsufanilo, trifluorometilo, y -CN; si R es C₇-C₁₅ heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de imidazol, clorotiofeno, naftaleno, benzotiazol, piridina, quinolina, benzotriazol, isoxazol, furan, N-oxopiridina, N-metilpiridina y benzo[1,3]dioxol; y si R es C₄-C₁₅ arilalquilo, en donde el grupo arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, feniloxi, benciloxi y naftaleno.

35 Z se selecciona del grupo que consiste de imidazol, pirrolidina, y tetrazol sustituido o no sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, carbamato, C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, halógeno, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -CN, y fenilo; -OC(=O)NR₃R₄; NH₂; NR₅R₆; NHC(=NH)NH₂, y -NHC(=O)NH₂;

cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H; C₁-C₅ alquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de NH₂, y NR₇R₈; y piperidina, piperazina, y

diazepam no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo, o R₃ y R₄ juntos pueden formar piperidina, piperazina, imidazol, pirrolidina, triazol, tetrazol, diazepam o morfolina no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo;

cada uno de R₅ y R₆ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de C₂-C₃ alqueno; C₂-C₃ alquino; y C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de -OH, -C(O)NH₂, C₁-C₃ alcoxi, y carbamato;

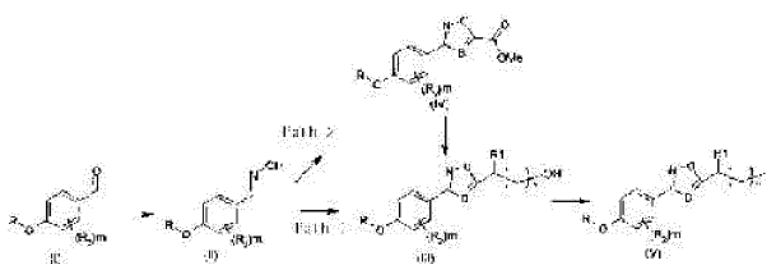
5

cada uno de R₇ y R₈ es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de H y C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado; B, m, n, Y, R₁, A, y R₂ son como se definen más arriba.

Compuestos bien conocidos por los expertos en la técnica, que se puede preparar fácilmente allí a partir de derivados de azol, se pueden usar para preparar un derivado de azol de Fórmula (1). Así, ha de entenderse que la siguiente descripción relacionada con un método de preparación del derivado de azol es solamente ilustrativa de la presente invención y no pretende limitar el alcance de la presente invención puesto que, si es necesario, se pueden realizar modificaciones de forma selectiva en la secuencia de la operación de la unidad.

10

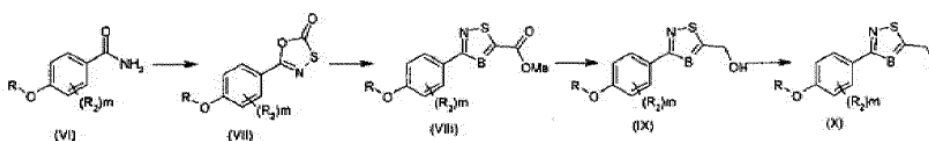
Esquema 1: Sintesis de azol



R es preferiblemente un grupo bencilo, y R₁, R₂, Z, B, m, y n son como se mencionaron más arriba. Un método sintético general es como sigue: Se puede usar un aldehído (I) como material de partida para obtener una oxima (II). Posteriormente, se puede realizar una cicloadición [3+2] del compuesto oxima obtenido con alquino o nitrilo bajo las condiciones de NaOCl para obtener un compuesto de azol (III o IV), seguido por la introducción de un grupo funcional deseado para obtener un compuesto final (V).

15

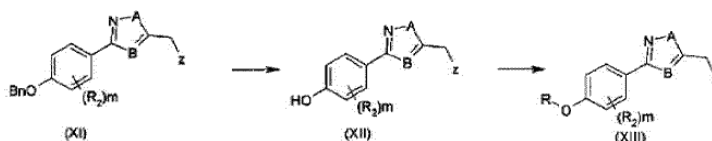
Esquema 2: Sintesis de tiazol



R es preferiblemente un grupo bencilo, y R₂, Z, B, y m son como se mencionaron más arriba. Un método sintético general es como sigue: Se puede utilizar una amida (VI) como material de partida para obtener una oxotiazolona (VII). Subsecuentemente, se puede realizar una cicloadición [3+2] del compuesto oxotiazolona obtenido con alquino o nitrilo bajo las condiciones de NaOCl para obtener un compuesto de tiazol (VIII), seguido por la reducción de este compuesto y la introducción de un grupo funcional para obtener un compuesto final (X).

20

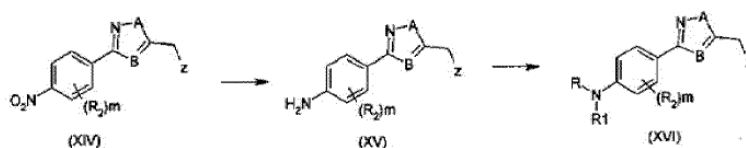
Esquema 3



25

R, R₂, Z, A, m, y B son como se mencionaron más arriba. Un método sintético general es como sigue: Se puede realizar una desbencilación de un compuesto (XI) como material de partida para obtener un derivado de hidroxifenilo (XII), seguido por la introducción de un grupo funcional deseado para obtener un compuesto final (XIII).

Esquema 4



R, R₁, R₂, Z, A, m, y B son como se mencionaron más arriba. Un método sintético general es como sigue: se puede realizar una reducción de un derivado de nitrofenol (XIV) como material de partida para sintetizar un derivado de aminofenol (XV), seguido por aminación reductiva con un aldehído deseado para obtener un compuesto final (XVI).

- 5 Además, el derivado de azol incluye un compuesto representado por la Fórmula (I), así como ácidos farmacéuticamente aceptables o sales de adición de base de los mismos, y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos. Las sales incluyen cualquiera, siempre y cuando mantengan la actividad de un compuesto original en un sujeto al que se administra y no causen ningún efecto adverso.

- 10 Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan específicamente a, sales inorgánicas y orgánicas, y se seleccionan preferiblemente las sales de los siguientes ácidos. Más específicamente, se incluyen ácidos acético, nítrico, aspártico, sulfónico, sulfúrico, maleico, glutámico, fórmico, succínico, fosfórico, ftálico, tánico, tartárico, bromhídrico, propiónico, bencenosulfónico, benzoico, esteárico, esilo, láctico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, oxálico, butírico, edetato de calcio, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, toluenosulfónico, edisílico, esílico, fumárico, glucéptico, pamoico, glucónico, glicoilarsanílico, metilnítrico, poligalacturónico, hexilresorcinoico, malónico, hidrabámico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, lactobiónico, mandélico, estólico, metilsulfúrico, múcico, napsílico, mucónico, p-nitrometanosulfónico, hexámico, pantoténico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, salicílico, sulfámico, sulfanílico, metanosulfónico, teóclico, etc.

- 20 Además, las formas de sal básicas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, y de calcio, sales con base orgánica, por ejemplo, benzatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina, etc.

Por el contrario, las formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base o un ácido apropiado en la base libre o forma de ácido.

El término "sal de adición" tal como se utiliza aquí incluye los solvatos cuyos compuestos de Fórmula (I) así como las sales de los mismos son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.

- 25 Adicionalmente, el término "formas estereoquímicamente isoméricas" de los compuestos de Fórmula (I) tal como se utiliza aquí define todas las posibles compuestos diferentes que los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, las mezclas que contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica.

- 30 En particular, los centros estereogénicos pueden tener una configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener bien sea una configuración cis o trans. Los compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en el doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos representados por la Fórmula (I) están, evidentemente, previstas a ser abarcadas dentro del alcance de esta invención

- 35 Tal como se define en la Fórmula (I), ejemplos de derivados de azol preferidos son como sigue.

- Ejemplos del compuesto, en los que Y es O; Z es carbamato; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se describieron más arriba, incluyen 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]oxatiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-bromofenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4,6-

trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, metil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-benzoico, 3-[4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metoxibenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-tert-butil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-(hidroxiimino-metil)-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-(hidroxiimino-metil)-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-prop-2-iniloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-ciclohexilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, etil éster de ácido [4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-acético, 3-(4-metilsulfanilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-metoximetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, tert-butil éster de ácido {3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil}-carbámico, 3-[4-(3-ureido-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil éster de ácido carbámico, etil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-butírico, 3-[4-(3-aminopropoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-etil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-trifluorometilsulfanilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-ciano-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-metoxi-4,6-dimetil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(benzotriazol-1-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, metil éster de ácido 5-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-furan-2-carboxílico, 1-[3-(4-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-il-etil éster de ácido carbámico, 2-[3-(4-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-il-etil éster de ácido carbámico, 3-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 1-[3-(4-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-il-1-metiletil éster de etil ácido carbámico, 1-[3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil)-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico, yoduro de 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-1-metil-piridinio, 3-(4-ciclopentilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, y 3-[4-(3-(t-butilnitronil)-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.

Ejemplos del compuesto, en los que Y es N-R₁; Z es carbamato; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se describieron más arriba, incluyen 3-(4-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bencil-metilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-diclorobencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3,5-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3,6-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-metil-

bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-isopropil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dimetil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fenoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-benciloxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-{4-[(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-{4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-{4-[(furan-3-ilmetil)-amino]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-{4-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dimetil-4-hidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-di-tert-butil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4,5-trihidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bencil-etil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, y 3-[4-(bencil-propilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.

Ejemplos del compuesto, en los que Y es O; Z es O-C(=O)NR₃R₄; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se describieron más arriba, incluyen 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido imidazol-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dimetil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dietil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido etil-metil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido pirrolidin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperazin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido N',N'-dimetil-hidrazinacarboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (3-amino-propil)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (2-amino-etil)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-il-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (4-metil-piperazin-1-il)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico, y cloruro de 4-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonil]-[1,4]diazepam-1-io.

Ejemplos del compuesto, en los que Y es O; Z es -NR₅R₆; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se describieron más arriba, incluyen [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-prop-2-inil-amina, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol, 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 5-imidazol-1-ilmetil-3-[4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, [3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil]-urea, N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-guanidina, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-acetamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propionamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propionamida, clorhidrato de 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propil éster de ácido carbámico, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-3-hidroxi-propionamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-etanol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-butan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-3-metil-butan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propan-1,3-diol, [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2-metoxi-etil-amina, alil-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amina, 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino-etil éster de ácido carbámico, [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-metil-prop-2-inil-amina, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-bromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-nitro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-nitro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-cloroimidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-bromoimidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2,4,5-tribromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, y 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol.

Una realización de la presente invención provee composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que contiene el derivado de azol sustituido como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la preparación de las composiciones farmacéuticas, un vehículo puede ser seleccionado de acuerdo con una formulación para la preparación y se puede mezclar con el derivado de azol de Fórmula (I) como un ingrediente activo en una relación apropiada para la formulación.

El vehículo se usa típicamente en la preparación, e incluye, pero no está limitado a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa

microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral.

5 Se ha encontrado que la enzima de MAO está involucrada en la degradación de la dopamina, lo que da como resultado daño oxidativo que contribuye a la causa de la enfermedad degenerativa del cerebro tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Más específicamente, se sabe que la MAO-A y la MAO-B sobreexpresadas en las células gliales y astrocitos del cerebro de un paciente con demencia, respectivamente, son responsables por el daño oxidativo.

10 Como se confirma en la Tabla 1 en el Ejemplo 205 siguiente, los derivados de azol de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente útiles de los mismos tienen una potente inhibición de la actividad de la MAO-B, y así el compuesto de Fórmula (I) se puede utilizar solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como un agente terapéutico para la enfermedad del cerebro, incluyendo la enfermedad de Parkinson.

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier ruta adecuada tal como la oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la ruta oral. Cuando se prepara la preparación oral, se pueden usar vehículos farmacéuticos convencionales. Para formas de dosificación líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, vehículos aceptables pueden incluir, por ejemplo, agua, glicol, aceite, alcohol, etc.

20 Para formas de dosificación orales sólidas tales como polvos, píldoras, cápsulas, y tabletas, los vehículos pueden incluir almidón, azúcar, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes de desintegración, etc. La ruta preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto que se va a tratar, de la naturaleza de la condición que se va a tratar, y del ingrediente activo escogido. Para una fácil administración y dosificación uniforme, se prepara preferiblemente en forma de dosificación unitaria.

25 Las composiciones farmacéuticas que se preparan de acuerdo con una realización de la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada, por ejemplo por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pellas, trociscos, grageas, píldoras o comprimidos para deshacer en la boca, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, o emulsiones líquidas de aceite-en-agua o agua en aceite, elixires, jarabes, etc., o por vía parenteral en la forma de soluciones para inyección. Otras composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. También se consideran que las formulaciones inyectables de depósito están dentro del alcance de la presente invención. Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aspersiones, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, etc. Para preparar tales composiciones, se pueden utilizar métodos bien conocidos en la técnica, y se pueden usar cualesquier vehículos, diluyentes, excipientes u otros aditivos farmacéuticamente aceptables, normalmente usados en la técnica.

35 Se divulga un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero mediante la administración de una cantidad efectiva del derivado de azol sustituido al mamífero.

40 El término "cantidad efectiva" significa una cantidad de ingrediente activo efectiva para aliviar o reducir los síntomas de una enfermedad que requiere tratamiento, o para reducir o retardar la aparición de marcadores clínicos o síntomas de una enfermedad en necesidad de prevención. La cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse empíricamente mediante la experimentación con compuestos de interés en los conocidos sistemas de modelo *in vivo* e *in vitro* para una enfermedad que requiere tratamiento.

45 Cuando el ingrediente activo de la composición, específicamente el derivado de azol de Fórmula (I), se administra con propósitos clínicos, el ingrediente activo se administra típicamente en forma de dosificación unitaria o forma de dosificación dividida, que contiene una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. La dosificación diaria total es de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal y preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal. Sin embargo, estableciendo las condiciones de un paciente profundamente y considerando la actividad del fármaco que se va a administrar, se puede administrar una dosificación específica que no esté incluido en el rango.

50 Además, cuando se administra el derivado de azol de Fórmula (I) en combinación con Levodopa, el derivado muestra eficacia en dosificación más baja que cuando es administrada exclusivamente. Así, el derivado de azol se puede administrar junto con Levodopa. Levodopa, un precursor de la dopamina, funciona para complementar niveles bajos de dopamina en la sustancia negra y así se ha utilizado como un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson. Levodopa se administra preferiblemente con un inhibidor de la DOPA descarboxilasa como suplemento para mantener la movilidad de Levodopa previniendo que Levodopa sea absorbido en la zona periférica e incrementa la biodisponibilidad de Levodopa. El inhibidor de la DOPA descarboxilasa puede incluir, pero no se limita a, preferiblemente benserazida, carbidopa, etc.

5 Cuando el derivado de azol de Fórmula (I) se administra en combinación con Levodopa, preferiblemente la Levodopa se administra con un inhibidor de DOPA descarboxilasa. Así, un grupo en el que se administra Levodopa con el inhibidor de la DOPA descarboxilasa se puede llamar "un grupo Levodopa" por conveniencia en la presente descripción detallada. Eso es "un grupo Levodopa" significa la administración de Levodopa con el inhibidor de la DOPA descarboxilasa.

10 Cuando el derivado de azol de Fórmula (I) se administra en combinación con Levodopa, el derivado de azol se puede administrar en forma de dosificación unitaria que contenga una cantidad de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg de derivado de azol por kg de peso corporal en combinación con aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg de Levodopa por kg de peso corporal y aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg de inhibidor de DOPA descarboxilasa por kg de peso corporal. Cuando se administra a un sujeto humano, la relación de la Levodopa con el inhibidor de la DOPA descarboxilasa es preferiblemente de aproximadamente 4:1, y la relación del derivado de azol de Fórmula (I) con la Levodopa es preferiblemente de aproximadamente 1:50-1:5000, pero no está limitado al rango.

15 En la administración combinatoria, se prefiere que el derivado de azol de Fórmula (I), benserazida, y el inhibidor de la DOPA carboxilasa se administren por vía oral, y el derivado de azol se puede administrar por vía oral y benserazida y el inhibidor de DOPA descarboxilasa se puede administrar por vía intraperitoneal. Sin embargo, la ruta de administración no está limitada a ellos. Se prefiere que el derivado de azol, benserazida, y el inhibidor de DOPA descarboxilasa se administren simultáneamente. Sin embargo, el derivado de azol puede ser administrado con antelación de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos antes de la administración de Levodopa y el inhibidor de DOPA descarboxilasa con el fin de suministrar suficientemente el compuesto absorbida después de que se administra el compuesto. Levodopa puede ser también administrado aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos después de que inhibidor de la DOPA descarboxilasa se administra con el fin de bloquear la absorción de Levodopa en el sistema nervioso periférico y ayudar en el suministro de Levodopa en el sistema nervioso central. La administración combinatoria puede disminuir la dosis de Levodopa para minimizar los efectos colaterales que pueden ser causados por la administración en dosis grandes durante un periodo prolongado.

25 La dosificación diaria del derivado de azol se administra preferiblemente una vez a dos veces por día. Cuando el derivado de azol se administra con el grupo de Levodopa como se confirma en los Ejemplos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se puede confirmar que la administración del derivado de azol de Fórmula (I) en combinación con el grupo Levodopa muestra mejores efectos de mejora de comportamiento que en un grupo de administración individual.

30 Se sabe que la administración prolongada de Levodopa, que se utiliza típicamente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, da como resultado eficacia reducida y aparición de temblores y temblores involuntarios en las manos, y también se sabe que cuando se detiene la administración de Levodopa, un efecto secundario adverso conocido como "período de inmovilidad o período de ausencia de respuesta" ("OFF-time") agrava los síntomas de la enfermedad de Parkinson a un nivel más significativo que antes de que el fármaco fuera administrado (Daniel B. Putterman, et al 2007).

35 La dosificación específica para un paciente específico se debe determinar empíricamente en la determinación de una dosificación óptima bajo una circunstancia específica de acuerdo con el compuesto específico que se utilizará, el peso corporal del paciente, sexo, estado de salud, la dieta, el tiempo o el método de administración, tasa de excreción, la relación de mezcla de la medicina, la gravedad de la enfermedad, etc.

40 Dependiendo de la situación, el derivado de azol de Fórmula (I) se puede usar en la forma de un profármaco del mismo en la formulación de una composición farmacéutica activa.

45 El derivado de azol de Fórmula (I) se puede administrar en una o varias veces, en combinación con un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con una realización de la presente invención se pueden formular como vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualesquier otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales. Por conveniencia, la formulación puede estar presente en forma de dosificación unitaria de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica de la farmacéutica.

50 Se pueden adicionar además otros ingredientes, que no inhiban la acción de un ingrediente activo o ayuden a la acción del ingrediente activo, a la composición de acuerdo con una realización de la presente invención, y se pueden formular en diversas formas conocidas por los expertos en otras técnicas.

55 Adicionalmente, la presente invención provee el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y un uso de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento adecuado para tratar la enfermedad de Parkinson.

En el uso, la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra preferiblemente a un mamífero en combinación con un Levodopa e inhibidor de DOPA descarboxilasa.

5 El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en forma de dosificación unitaria que contiene aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente con la dosificación diaria total de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal.

La DOPA descarboxilasa puede ser benserazida o carbidopa.

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, se proveen los ejemplos solamente para una mejor comprensión de la presente invención y el alcance de la presente invención no debería considerarse limitada por los mismos de ninguna manera.

10 [Modo para la invención]

Ejemplo 1: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

1.1 Síntesis de oxima de 4-benciloxi-benzaldehído

15 Se disolvió 4-benciloxibenzaldehído (4.24 g, 20 mmol) con agitación en una solución mixta de etanol y agua (3: 1, 100 ml) a 0.2 M. A esto se agregaron NH₂OH HCl (2.78 g, 40 mmol) y acetato de sodio (2.46 g, 30 mmol,) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y luego se destilaron agua y etanol bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido. El compuesto sólido se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo, la capa de solvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida, y luego un compuesto crudo se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1:10) para obtener un compuesto sólido de color blanco. La siguiente reacción se realizó en el sólido así obtenido sin purificación adicional.

1.2 Síntesis de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol

25 Se disolvió oxima de 4-benciloxi-benzaldehído (2.27 g, 10 mmol de un compuesto de 92% de pureza) en cloruro de metileno (40 ml, 0.25 M), a cuya solución se agregó alcohol de propargilo (1.77 ml, 30 mmol). A la solución resultante se agregó gota a gota muy lentamente 10% de NaOCl (13.7 ml, 20 mmol) a 0°C, utilizando un embudo de goteo. Después de que se completó la adición de NaOCl, la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 horas al tiempo que se incrementaba la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y la mezcla se destiló bajo presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. Se agregó agua (200 ml) al residuo y el sólido resultante se separó por filtración. El compuesto filtrado se lavó con exceso de agua y finalmente se lavó con éter dietílico. El compuesto sólido así obtenido se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener 2.50 g de [3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-il] -metanol como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.8 (s, 2H)

1.3 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 Se agregaron lentamente 1.04 ml de isocianato de clorosulfonilo (12 mmol) a [3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-il]-metanol (2.813 g, 10 mmol) en THF (50 ml, 0.2 M) en un matraz de 250 ml a -78°C. El consumo de todos los materiales de partida se confirmó por cromatografía líquida, y luego se agregó agua a la mezcla de reacción. Después de 1 hora, el THF se separó por destilación bajo presión reducida, y el sólido resultante después de la adición de 100 ml de agua a la mezcla se separó por filtración. El sólido filtrado se lavó con cada 100 ml de agua y una solución de acetato de etilo/hexano (1/2) y luego se secó para obtener 3.4 g de un producto crudo (95.9% de pureza). El compuesto crudo se recristalizó desde una solución de acetato de etilo/hexano/cloruro de metileno (1/4/1) solución que contenía 1% de MeOH para obtener 2.743 g de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico de 99% de pureza.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 2: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]oxatiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

45 Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo1, usando cianoformiato de etilo en lugar de alcohol propargílico.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.1 (d, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.0 (s, 2H)

Ejemplo 3: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

3.1 Síntesis de 5-(4-benciloxi-fenil)-[1.3.4]oxatiazol-2-ona

5 Se disolvieron 4-benciloxibenzamida (0.66 g, 2.98 mmol) y 0.26 ml de cloruro de clorocarbonil sulfenilo en 10 ml de benceno, se sometió a reflujo durante 3 horas, y se agitó a 50°C durante 12 horas. El solvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con n-hexano para obtener 0.78 g de 5-(4-benciloxi-fenil)-[1.3.4]oxatiazol 2-ona.

3.2 Síntesis de metil éster de ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-carboxílico

10 Se disolvieron 5-(4-benciloxi-fenil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (0.4 g, 1.4 mmol) y 0.23 ml de propionato de metilo en 10 ml de clorobenceno y luego se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida y el compuesto crudo obtenido se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para obtener metil áter del ácido 3-(4-benciloxifenil)-isotiazol-5-carboxílico como un compuesto deseado.

3.3 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-ilmetil éster ácido carbámico

15 El metil éster del ácido 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-carboxílico obtenido más arriba se redujo a alcohol usando NaBH₄, y luego se realizó el mismo procedimiento como en el Ejemplo 1-3 para obtener el 3-(4-benciloxi fenil)-isotiazol-5-ilmetil éter del ácido carbámico como un compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.0(d, 2H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.7 (s, 1H), 3.6 (brs, 2H)

Ejemplo 4: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo 3, usando cianoformiato de etilo en lugar de propionato de metilo.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.2 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.0(d, 2H), 5.5 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

20 **Ejemplo 5:** Síntesis de 3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

5.1 Síntesis de 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído

25 Se disolvieron 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1.0 g, 6.3 mmol), carbonato de potasio (1.7 g, 12.3 mmol), y yoduro de t-butilamonio (1.0 g, 2.7 mmol) en acetonitrilo (40 ml, 0.16 M), a cuya solución se agregó lentamente gota a gota bromuro de bencilo (1.2 ml, 9.4 mmol), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y luego se separó por destilación acetonitrilo bajo presión reducida. Un compuesto sólido crudo se extrajo con acetato de etilo y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color blanco. Este se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1: 9) para obtener 1.4 g de 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído en forma de un compuesto sólido de color blanco.

30 5.2 Síntesis de 3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

En lugar de 4-benciloxibenzaldehído, se utilizó el 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído obtenido más arriba en la misma manera como en los Ejemplos 1-1, 1-2, y 1-3 para obtener el 3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto deseado.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.84 (brs, 2H)

Ejemplo 6: Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-bromo-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo 5, usando 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído en lugar de 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.22 (s, 4H), 4.76 (brs, 2H)

Ejemplo 7: Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo5, usando 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.03 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.22 (s, 4H), 4.79 (brs, 2H)

45 **Ejemplo 8:** Síntesis de 3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo 5, usando 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.57 (d, 1H), 7.40(m, 6H), 7.08 (t, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.21 (s, 4H), 4.77 (brs, 2H)

Ejemplo 9: Síntesis de 3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo 5, usando 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.42 (m, 7H), 6.60 (s, 1H), 5.21 (s, 4H), 4.77 (brs, 2H)

Ejemplo 10: Síntesis de 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

10.1 Síntesis de 3-(4-hidroxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

10 Se obtuvo 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico de la misma manera como en los Ejemplos 1-1, 1-2, y 1-3 en el Ejemplo 1. El compuesto se disolvió en MeOH, y se sometió a una hidrogenación usando 10% en peso de Pd/C para sintetizar 3-(4-hidroxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico.

10.2 Síntesis de 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

15 Se disolvieron 3-(4-hidroxi-fenil)isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico (150 mg, 0.64 mmol) y carbonato de potasio (180 mg, 1.28 mmol) en 10 ml de acetonitrilo, a la que se agregó gota a gota (1-bromoetil) benceno (131 μl , 0.96 mmol), y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y luego se separó acetonitrilo por destilación bajo presión reducida. Un compuesto sólido crudo se extrajo con acetato de etilo y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color blanco. Este se recrystalizó desde cloruro de metileno:MeOH (9:1) para obtener el 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto sólido de color blanco.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.35 (m, 5H), 6.94 (d, 2H), 6.53 (d, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.84 (brs, 2H), 1.67 (s, 3H)

Ejemplo 11: Síntesis de 3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.20(s, 2H) 4.82 (brs, 2H)

Ejemplo 12: Síntesis de 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.14 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.20(s, 2H), 5.12 (s, 2H)

Ejemplo 13: Síntesis de 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

30 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.10(m, 4H), 6.60(s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.78 (brs, 2H)

Ejemplo 14: Síntesis de 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,6-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.30(m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.20(s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.91 (brs, 2H)

Ejemplo 15: Síntesis de 3-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,3-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.70(d, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.72 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (brs, 2H)

40 **Ejemplo 16:** Síntesis de 3-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,6-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.20(m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.60(s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (brs, 2H)

Ejemplo 17: Síntesis de 3-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

5 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3,4-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.01 (m, 4H), 6.79 (t, 1H), 6.60(s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.84 (brs, 2H)

Ejemplo 18: Síntesis de 3-[4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,4,6-tri-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.54 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.56 (t, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.91 (s, 2H)

Ejemplo 19: Síntesis de 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-trifluorometil-bencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 6.58 (1, 1H), 5.20(s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70 brs, 2H)

Ejemplo 20: Síntesis de 3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster

15 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-clorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30(m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (brs, 2H)

Ejemplo 21: Síntesis de 3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-clorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30(m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (brs, 2H)

Ejemplo 22: Síntesis de 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-clorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

25 ¹H-RMN (DMSO, 200MHz) δ 7.80(d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 7.78 (brs, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)

Ejemplo 23: Síntesis de 3-[4-(2,6-diclorobenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,6-diclorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (brs, 2H)

30 **Ejemplo 24:** Síntesis de 3-[4-(2,5-di-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,5-diclorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.60(s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.79 (brs, 2H)

Ejemplo 25: Síntesis de 3-[4-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-cloro-5-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.10(d, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.82 (brs, 2H)

Ejemplo 26: Síntesis de 3-[4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-nitrobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.4 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 4H)

Ejemplo 27: Síntesis de metil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-benzoico

El compuesto se sintetizó usando 4-(bromometil)benzoato de metilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.1 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.0(s, 3H)

Ejemplo 28: Síntesis de 3-[4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-metilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.5 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.8 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.0(s, 2H), 4.9 (s, 2H), 2.2 (s, 3H)

Ejemplo 29: Síntesis de 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-metilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.0(d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.0(s, 2H), 2.2 (s, 3H)

15 **Ejemplo 30:** 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-metoxibencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 7.81 (d, 2H), 7.30(t, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.98 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)

Ejemplo 31: 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

20 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-trifluorometilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.76 (brs, 2H)

Ejemplo 32: 3-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-isopropilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.32 (dd, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.92 (brs, 2H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

Ejemplo 33: 3-[4-(4-tert-butil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-tert-butil-bencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.40(m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.20(s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.78 (brs, 2H), 1.32 (s, 9H)

Ejemplo 34: 3-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-(bromometil)bifenilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.70(d, 2H), 7.48 (m, 9H), 7.01 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.11 (s, 2H)

Ejemplo 35: Síntesis de 3-[4-(3-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 El compuesto se sintetizó usando 3-(bromometil)benzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 10.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (t, 1H), 7.0(d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.23 (s, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 36: Síntesis de 3-[4-(4-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-(bromometil)benzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 10.0(s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 4H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 37: Síntesis de 3-{4-[4-(hidroxiimino-metil)-benciloxi]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

- 5 Se sintetizó 3-[4-(4-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido 4-carbámico y luego se realizó una formación de oxima de la misma manera como en el ejemplo 1-1 para obtener 3-{4-[4-(hidroxiiminometil)-benciloxi]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0(s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.0(s, 2H)

- 10 **Ejemplo 38:** Síntesis de 3-{4-[3-(hidroxiimino-metil)-benciloxi]-fenil}-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se sintetizó 3-[4-(3-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster 4-carbámico, y luego se realizó una síntesis de la misma manera como en el Ejemplo 36.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.0(d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

- 15 **Ejemplo de Referencia 39:** Síntesis de 3-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando yodometano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 40: Síntesis de 3-(4-ethoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando yodoetano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.0(d, 2H), 6.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 1.4 (t, 3H)

Ejemplo 41: Síntesis de 3-(4-prop-2-iniloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de propargilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.6 (t, 1H)

Ejemplo de Referencia 42: Síntesis de 3-(4-propoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

- 25 El compuesto se sintetizó usando yodopropano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.7 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

Ejemplo de Referencia 43: Síntesis de 3-(4-butoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando yodobutano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

Ejemplo de Referencia 44: Síntesis de 3-(4-pentoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando yodopentano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 4H), 1.1 (t, 3H)

- 35 **Ejemplo de Referencia 45:** Síntesis de 3-(4-hexiloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando yodohexano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 6H), 1.1 (t, 3H)

Ejemplo 46: Síntesis de 3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando (bromometil)ciclohexano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 3.8 (d, 2H), 1.8 (m, 6H), 1.2 (m, 5H)

5 **Ejemplo 47:** Síntesis de etil éster de ácido [4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-acético

El compuesto se sintetizó usando bromoacetato de etilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)

Ejemplo 48: Síntesis de [3-(4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil etil éster de ácido carbámico

10 El compuesto se sintetizó usando clorometil metil sulfuro de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 2.3 (s, 3H)

Ejemplo 49: Síntesis de 3-(4-metoximetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil etil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando clorometil metil éter de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 4H), 4.9 (brs, 2H), 3.5 (s, 3H)

15 **Ejemplo 50:** Síntesis de tert-butil éster de ácido {3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil}-carbámico

El compuesto se sintetizó usando N-boc-3-bromopropilamina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.0 (t, 2H), 1.5 (s, 9H)

Ejemplo 51: Síntesis de clorhidrato de 3-[4-(3-amino-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

20 El compuesto en el Ejemplo 50 se agitó en HCl 1 M en solución de acetato de etilo durante 4 horas, y luego el sólido obtenido se filtró para obtener el clorhidrato de 3-[4-(3-amino-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 8.0 (brs, 3H), 7.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.0 (t, 2H)

25 **Ejemplo 52:** Síntesis de 3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil éster de ácido carbámico

Se utilizaron 4-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenol y 3-bromo-1-propanol para sintetizar 3-[4-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)fenoxi]-propan-1-ol de la misma manera como en el Ejemplo 10, y luego se realizó una carbamoilación del compuesto de la misma manera como en el Ejemplo 1-3 para obtener el 3-[4-(5-carbamoilmetilisoxazol-3-il)-fenoxi]propil éster del ácido carbámico en forma de un compuesto deseado.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.0 (m, 2H)

Ejemplo 53: Síntesis de etil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-butírico

El compuesto se sintetizó usando bromobutirato de etilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.1 (t, 2H), 2.5 (t, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.3 (t, 3H)

35 **Ejemplo 54:** Síntesis de 3-[4-(3-ureido-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó una carbamoilación del compuesto clorhidrato de 3-[4-(3-amino-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil de ácido carbámico en el Ejemplo 51 para obtener 3-[4-(3-ureido-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico como un compuesto deseado.

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 6.0 (brs, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.8 (t, 2H)

Ejemplo 55: Síntesis de 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

5 Se agregaron 5 equivalentes de NaBH₄ a 200 mg del compuesto etil éster del ácido [4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-acético en el Ejemplo 47, mientras se agitaba en presencia de un 10 ml de THF/5 ml de solvente de agua. Después de agitar durante 12 horas, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida y 20 ml de solución de HCl 1-N se agregó a los reactivos, seguido por extracción tres veces con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se puso bajo presión reducida para obtener 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.7 (t, 2H)

Ejemplo 56: Síntesis de 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-etil éster de ácido carbámico

10 Se realizó una carbamoilación del compuesto 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico en Ejemplo 55 de la misma manera como en el Ejemplo 1-3 para obtener 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-etil éster de ácido carbámico como un compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.7 (brs, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.4 (m, 2H)

Ejemplo 57: Síntesis de 3-[4-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

15 Una reducción del compuesto metil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il) fenoxi]-butírico en el Ejemplo 53 se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 55 para obtener 3-[4-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster como un compuesto deseado.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)

20 **Ejemplo 58:** Síntesis de 3-(4-trifluorometilsulfanilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando clorometil trifluorometil sulfuro de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 1H)

Ejemplo 59: Síntesis de 3-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 1,1,1-trifluoro-4-bromobutano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 1H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 2H)

Ejemplo 60: Síntesis de 3-[4-(3-ciano-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 1-ciano-4-bromobutano de la misma manera como en el Ejemplo 10.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 1H), 4.1 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.1 (m, 2H)

Ejemplo 61: Síntesis de 3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 Se sintetizó {3-[4-(2-cloro-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-il}-metanol usando 4-(5-hidroxi-etil-isoxazol-3-il)-fenol y 2-bromo-1-cloroetano de la misma manera como en el Ejemplo 10, y luego se agregaron 2 equivalentes de imidazol y 3 equivalentes de carbonato de potasio al compuesto y se sometieron a reflujo con acetonitrilo. Después de 12 horas de la reacción, el solvente se secó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna para obtener {3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-il}-metanol. Se realizó una carbamoilación del compuesto de la misma manera como en el Ejemplo 1-3 para obtener el 3 [4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto deseado.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.4 (t, 2H)

Ejemplo 62: 3-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.70 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)

Ejemplo 63: 3-[4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-bromometilnaftaleno de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.91 (m, 5H), 7.53 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.22 (s, 2H)

Ejemplo 64: 3-[4-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

5 El compuesto se sintetizó usando 2-bromometil-1,3-benzotiazol de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 2H), 5.5 (s, 2H)

Ejemplo 65: 3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-bromometilpiridina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.6 (s, 1H), 7.7 (d, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 66: 3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-bromometilpiridina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 5.2 (s, 4H), 4.7 (brs, 2H)

15 **Ejemplo 67:** 3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-bromometilpiridina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.6 (s, 2H), 8.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.1 (s, 4H), 4.7 (brs, 2H)

Ejemplo 68: 3-[4-(5-metoxi-4,6-dimetil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

20 El compuesto se sintetizó usando clorhidrato de 2-clorometil-4-metil-3,5-dimetilpiridina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (DMSO, 200MHz) δ 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.6 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

Ejemplo 69: 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,6-dicloro-4-clorometilpiridina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (s, 2H), 7.3 (s, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (s, 2H)

Ejemplo 70: 3-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando monoclóridato de 2-clorometilquinolina de la misma manera como en el Ejemplo 10.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.3 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.7 (m, 6H), 7.1 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

Ejemplo 71: 3-[4-(benzotriazol-1-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 1-clorometil-1H-benzotriazol de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.1 (s, 2H)

35 **Ejemplo 72:** Síntesis de 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

Ejemplo 73: Síntesis de metil éster de ácido 5-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-furan-2-carboxílico

El compuesto se sintetizó usando 5-(clorometil)-2-furoato de metilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.7 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.5 (s, 2H), 6.5 (d, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)

5 **Ejemplo 74:** 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

74.1 Síntesis de oxima de 4-nitro-benzaldehído

10 Se disolvió 4-nitroaldehído (3 g, 19.9 mmol) con agitación en una mezcla de etanol y H₂O (3:1 100 ml). A la solución se agregaron NH₂OH HCl (2.78 g, 40 mmol) y piridina (1.92 ml, 23.8 mmol) y se sometió a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y luego se destilaron agua y etanol bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido. El compuesto se lavó con HCl, y se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1:9) para obtener la oxima de 4-nitro-benzaldehído que tiene un color blanco.

74.2 Síntesis de [3-(4-nitro-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol

15 Se disolvió oxima de 4-nitro-benzaldehído (2.40 g, 14.4 mmol) en cloruro de metileno (70 ml, 0.2 M), y luego se agregó alcohol propargílico (2.51 ml, 43.2 mmol) a la solución. A la solución resultante se agregó gota a gota lentamente 10% de NaOCl (17.8 ml, 28.8 mmol) utilizando un embudo de goteo. Después de que se completó la adición de NaOCl, la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 horas mientras que se incrementaba la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y luego la mezcla se destiló bajo presión reducida para eliminar el cloruro de metileno. Se agregó agua (200 ml) al residuo y el sólido resultante se separó por filtración. El compuesto filtrado se lavó con exceso de agua y finalmente se lavó con éter dietílico. El compuesto sólido así obtenido se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener [3-(4-nitro-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol en una fase de sólido blanco.

74.3 Síntesis de [3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol

25 Se colocó [3-(4-nitro-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (300 mg, 1.58 mmol) en un matraz reactor Parr de 250-ml, al que se agregaron 50 ml de etanol y 10% en peso de Pd/C. La mezcla se hizo reaccionar bajo 40 psi de hidrógeno en el reactor Parr durante aproximadamente 1 hora. La finalización de la reacción se confirmó por TLC, y luego un filtrado por medio de una celita colocada se destiló bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color amarillo. Este se recristalizó desde acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener [3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol en un estado sólido de color amarillo.

30 74.4 Síntesis de [3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol

35 Se disolvieron [3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (185 mg, 0.97 mmol) y benzaldehído (118 µl, 1.16 mmol) en 20 ml de metanol, a cuya solución se agregó de 2 a 3 gotas de ácido acético. La reacción se realizó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se agregó lentamente ciano borohidruro de sodio (91 mg, 1.45 mmol) a la mezcla a 0°C, se realizó una reacción durante 12 horas mientras que se incrementaba la temperatura hasta temperatura ambiente, y luego el metanol se destiló bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido. El compuesto sólido se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo, la capa de solvente orgánico se separó y se destiló bajo presión reducida, y luego se purificó un compuesto crudo por cromatografía de columna sobre sílica gel usando acetato de etilo/hexano (1:2) para obtener [3-(4-(bencilamino-fenil)-isoxazol-5-il)-metanol como un sólido blanco.

40 74.5 Síntesis de 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

45 Se disolvió [3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (178 mg, 0.63 mmol) en THF (20 ml, 0.03 m), al que se agregó CDI (154 mg, 0.95 mmol). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se agregó 1 ml de hidróxido de amonio y la mezcla resultante se agitó durante otras 3 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, y el THF se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color amarillo pálido. El compuesto sólido se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo, la capa de solvente orgánico se secó bajo presión reducida, y luego un compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel usando acetato de etilo/hexano (1:3) para obtener 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H)

50 **Ejemplo 75:** 3-[4-(bencil-metil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento usando 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico (150 mg, 0.46 mmol) en el Ejemplo 74 como material de partida y formaldehído (20 μ l, 0.70 mmol) en la misma manera como en el Ejemplo 74.4 para obtener 3-[4-(bencil-metil-amino) fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (brs, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.1 (s, 3H)

Ejemplo 76: 3-[4-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

76.1 Síntesis de 3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico se sintetizó de la misma manera que en los Ejemplos 74.1, 74.2, 74.3, y 74.5 en el Ejemplo 74.

10 76.2 Síntesis de 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento usando el 3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico obtenido anteriormente (150 mg, 0.64 mmol) como material de partida y 4-fluorobenzaldehído (82 μ l, 0.77 mmol) de la misma manera como en el Ejemplo 74.4 para obtener 3-[4-(amina 4-fluoro-bencil)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 77: 3-[4-(3-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-fluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 78: 3-[4-(2-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-fluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

25 **Ejemplo 79:** 3-[4-(2,6-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,6-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 80: 3-[4-(2,3-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

30 El compuesto se sintetizó usando 2,3-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.1 (m, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 81: 3-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,4-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (t, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 82: 3-[4-(3,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.7 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

40 **Ejemplo 83:** 3-[4-(2,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,5-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 84: 3-[4-(3,4-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

5 El compuesto se sintetizó usando 3,4-difluorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 85: 3-[4-(4-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-clorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (d, 4H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H)

10 **Ejemplo 86:** 3-[4-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-clorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 87: 3-[4-(3-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

15 El compuesto se sintetizó usando 3-clorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 6.5 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 88: Síntesis de 3-[4-(2,3-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,3-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 89: Síntesis de 3-[4-(2,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,4-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 90: Síntesis de 3-[4-(2,5-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,5-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

30 **Ejemplo 91:** Síntesis de 3-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,6-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.6 (s, 2H)

Ejemplo 92: Síntesis de 3-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 El compuesto se sintetizó usando 3,4-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 93: Síntesis de 3-[4-(3,5-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-diclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (s, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 94: Síntesis de 3-[4-(2,3,5-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,3,5-triclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 95: Síntesis de 3-[4-(2,3,6-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,3,6-triclorobenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.7 (s, 2H)

Ejemplo 96: 3-[4-(3-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-(trifluorometil)benzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.5 (m, 4H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 97: 3-[4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

15 El compuesto se sintetizó usando 4-(trifluorometil)benzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.0 (d, 4H), 7.8 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 98: 3-[4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-bis-(trifluorometil)benzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.8 (m, 3H), 7.7 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.1 (s, 2H)

20 **Ejemplo 99:** 3-[4-(2-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-metilbenzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 6.9 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 2.4 (s, 3H)

Ejemplo 100: 3-[4-(4-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

25 El compuesto se sintetizó usando 4-metilbenzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 2.3 (s, 3H)

Ejemplo 101: 3-[4-(3-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-metilbenzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H), 2.4 (s, 3H)

Ejemplo 102: 3-[4-(4-isopropil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-isopropilbenzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 1.5 (brs, 1H), 1.2 (s, 6H)

Ejemplo 103: 3-[4-(2,4-dimetil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,4-dimetilbenzalaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.1 (m, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.0 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 2.4 (s, 6H)

Ejemplo 104: 3-[4-(2-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-metoxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.6 (t, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)

Ejemplo 105: 3-[4-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-metoxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)

Ejemplo 106: 3-[4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-metoxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 4H), 6.5 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 4.0 (s, 3H)

15 **Ejemplo 107:** Síntesis de 3-[4-(4-fenoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 4-phenoxybenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (dd, 4H), 7.1 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.4 (s, 2H)

Ejemplo 108: Síntesis de 3-[4-(4-benciloxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

20 El compuesto se sintetizó usando 4-benciloxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4-7.2 (m, 7H), 6.9 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H)

Ejemplo 109: Síntesis de 3-[4-[(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 5-fenil-isoxazol-3-carbaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 6.8 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H)

Ejemplo 110: Síntesis de 3-[4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando thiophene-3-carbaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.6 (s, 2H)

Ejemplo 111: Síntesis de 3-[4-[(furan-3-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-furaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.2 (s, 2H)

35 **Ejemplo 112:** Síntesis de 3-[4-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-dimetil-isoxazolcarbaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

Ejemplo 113: Síntesis de 3-[4-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.2 (s, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.2 (s, 2H), 1.45 (s, 18H)

5 **Ejemplo 114:** Síntesis de 3-[4-(3,5-dimetil-4-hidroxibencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3,5-di-metil-4-hidroxibenzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.0 (s, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.2 (s, 2H), 2.2 (s, 6H)

Ejemplo 115: Síntesis de 3-[4-(3,5-di-tert-butil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

10 El compuesto se sintetizó usando 3,5-di-tert-butil-benzaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 76.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.2 (s, 2H), 6.7 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.3 (s, 2H), 1.3 (s, 18H)

Ejemplo 116: Síntesis de 3-[4-(3,4,5-trihidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

15 Se hizo reaccionar [3-(4-amino-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol con 3,4,5-trihidroxibenzaldehído en un solvente de MeOH para formar una imina, y luego se agregó Si-BH₃CN a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una solución obtenida por filtración de la sustancia reaccionante se separó por destilación bajo presión y se usó cromatografía de columna se utilizó para obtener el 3-[4-(3,4,5-trihidroxibencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido carbámico como un compuesto deseado.

¹H-RMN (CD₃OD, 200MHz) δ 7.5 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.4 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (s, 2H)

20 **Ejemplo 117:** Síntesis de 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 3-butil-2-ol en lugar de alcohol propargílico de la misma manera como en el Ejemplo 1.

¹H-RMN (CD₃OD, 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 5.8 (q, 1H), 5.0 (s, 2H), 1.5 (d, 3H)

Ejemplo 118: Síntesis de 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico

25 El compuesto se sintetizó usando 3-butil-1-ol en lugar de alcohol propargílico de la misma manera como en el Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (brs, 2H), 4.4 (t, 2H), 3.1 (t, 2H)

Ejemplo 119: [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-prop-2-inil-amina

30 119.1 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-carbaldehído

35 Se disolvió [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (1.0 g, 3.5 mmol) en 60 ml, de DMSO/cloruro de metileno (1:2), a cuya solución se agregaron gota a gota complejo de azufre trióxido-piridina de (1.6 g, 10.5 mmol) y trietilamina (2,44 ml/17.5 mmol), y se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 horas. La finalización de la reacción se confirmó por TLC, y se agregaron 10 ml de NH₄Cl a la solución. El solvente residual se destiló bajo presión reducida, y luego se extrajo tres veces con agua y cloruro de metileno. Una capa orgánica se lavó con solución salina. La capa orgánica obtenida se destiló bajo presión reducida, seguido por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexano = 1:2) para obtener 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-carbaldehído en forma de un compuesto sólido deseado.

119.2 Síntesis de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-prop-2-inil-amina

40 Se disolvieron 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-carbaldehído (150 mg, 0.53 mmol) y amina de propargilo (51 µl, 0.8 mmol) en MeOH y se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La producción de una imina fue confirmada por TLC, se colocó NaBH₃CN (50 mg, 0.8 mmol) a la mezcla a 0°C, la temperatura se incrementó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas. El MeOH se separó por destilación bajo presión reducida y se agregaron 10 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ a la mezcla, seguido por extracción tres veces con agua y acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se destiló bajo presión reducida, seguido de

cromatografía de columna para obtener 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il metil] prop-2-inil-amina en forma de un compuesto sólido deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.3 (m, 1H)

5 **Ejemplo 120:** 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido Imidazol-1-carboxílico

120.1 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol

[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol se sintetizó de la misma manera como en los Ejemplos 1.1 y 1.2.

120.2 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido Imidazol-1-carboxílico

10 Se disolvió [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (500 mg, 1.77 mmol) en 10 ml de THF, a cuya solución se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (576 mg, 3.55 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El THF se separó por destilación bajo presión reducida y se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo. Una capa orgánica obtenida se destiló bajo presión reducida y se recristalizó desde condiciones de hexano/acetato de etilo (1/4) para obtener 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido imidazol-1-carboxílico como un compuesto sólido deseado.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.3 (brs, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (m, 6H), 7.1 (d, 3H), 6.7 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

Ejemplo 121: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metil-carbámico

20 Se disolvieron 0.5 g del compuesto [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol en el Ejemplo 1 en 10 ml de THF, a cuya solución se agregaron 0.49 g (1.7 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol. El consumo de todos los reactivos se confirmó por TLC, y se agregaron 2 equivalentes de metil amina a la solución de reacción. 2 horas más tarde, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, se colocaron 50 ml de una solución acuosa de HCl 1 N en los reactivos, y la mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Una capa orgánica obtenida se destiló bajo presión reducida, seguido por cromatografía de columna para obtener el 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol- 5-ilmetil éster del ácido metil-carbámico como un compuesto deseado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.8 (brs, 1H), 2.8 (d, 3H)

Ejemplo 122: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dimetil-carbámico

El compuesto se sintetizó usando dietil amina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.0 (s, 6H)

Ejemplo 123: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dietil-carbámico

30 El compuesto se sintetizó usando dietil amina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.3 (q, 4H), 1.2 (t, 6H)

Ejemplo 124: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido etil-metil-carbámico

El compuesto se sintetizó usando N-etilmetilamina amina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.3 (q, 2H), 2.9 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)

Ejemplo 125: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido pirrolidin-1-carboxílico

El compuesto se sintetizó usando pirrolidina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.4 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)

Ejemplo 126: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-carboxílico

El compuesto se sintetizó usando piperidina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.5 (m, 4H), 1.6 (m, 6H)

Ejemplo 127: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido morfolin-4-carboxílico

El compuesto se sintetizó usando morfolina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (m, 4H), 1.6 (m, 2H)

Ejemplo 128: 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperazin-1-carboxílico

10 Se obtuvo 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido N-Boc-piperazin-1-carboxílico usando N-Boc piperazina de la misma manera como en el Ejemplo 121. El compuesto se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), a cuya solución se agregaron 5 ml de 0.2 N HCl (en éter), y se agitó durante 3 horas o más. El compuesto sólido de color blanco así obtenido se filtró para obtener clorhidrato de 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido piperazin-1-carboxílico.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.9 (brs, 4H), 3.2 (brs, 4H)-NMR confirmación de solvente

15 **Ejemplo 129:** Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido N',N'-dimetil-hidrazinacarboxílico

El compuesto se sintetizó usando 1,1'-dimetilhidrazina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.0 (s, 6H)

Ejemplo 130: 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (3-amino-propil)-carbámico

20 Se sintetizó tert-butil éster del ácido {3-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxiaminocarbonil]-propil}-carbámico usando N-(3-aminopropil)-carbamato de t-butilo de la misma de manera como en el Ejemplo 121, y luego se realizó una desprotección de BOC del compuesto para sintetizar 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido (3-amino-propil) carbámico como un compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.2 (m, 4H), 1.7 (m, 2H)

25 **Ejemplo 131:** 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (2-amino-etil)-carbámico

El compuesto se sintetizó usando N-(2-aminoetil)carbamato de t-butilo de la misma manera como en el Ejemplo 130.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.7 (brs, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.3 (brs, 4H)

Ejemplo 132: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-il-carbámico

30 El compuesto se sintetizó usando 1-aminopiperidina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.5 (m, 4H), 1.6 (m, 6H)

Ejemplo 133: Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (4-metil-piperazin-1-il)-carbámico

El compuesto se sintetizó usando 1-amino 4-metilpiperazina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.5 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Ejemplo 134: 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

Se realizó un experimento usando 1-metilpiperazina de la misma manera como en el Ejemplo 121.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.3 (brs, 2H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (brs, 2H), 3.8 (brs, 2H), 3.4 (brs, 2H), 2.8 (s, 3H)

Ejemplo 135: 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico

Se realizó un experimento usando 4-amino-1-boc-piperidina de la misma manera como en el Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.6 (brs, 2H), 2.9 (brs, 2H), 2.1 (brs, 2H), 1.8 (brs, 2H)

Ejemplo 136: cloruro de 4-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonil]-[1,4]diazepam-1-io

5 Se realizó un experimento usando 1-boc-homopiperazina de la misma manera como en el Ejemplo 130.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.9 (m, 4H), 1.8 (m, 2H)

Ejemplo de Referencia 137: 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-piperidin-4-ol

137.1 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

10 Se disolvió [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il] -metanol (3.0 g, 10.6 mmol) en cloruro de metileno (50 ml, 0.2 M), a cuya solución se agregó gota a gota MsCl (1.23 ml, 15.9 mmol) y trietilamina (2.23 ml, 16 mmol-), y se realizó una reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía líquida, se agregaron a la mezcla 5 ml de agua, y la solución resultante se extrajo con agua y cloruro de metileno. La capa del solvente orgánico se destiló bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido crudo. Este se
15 recristalizó desde hexano:acetato de etilo (5:1) para obtener 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico como un compuesto sólido de color blanco.

137.2 Síntesis de 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-piperidin-4-ol

20 Se colocaron 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (150 mg, 0.42 mmol), 4-hidroxipiperidina (64 mg, 0.63 mmol), carbonato de potasio (87 mg, 0.63 mmol), y TBAI (96 mg, 0.26 mmol) en 10 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La finalización de la reacción se confirmó por LC, y luego se extrajo un compuesto sólido crudo obtenido desde destilación de la DMF bajo presión reducida con acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color blanco. El compuesto se recristalizó desde cloruro de metileno: MeOH (9:1) para obtener 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il metil]-piperidin-4 ol en forma de un compuesto sólido de color blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.35 (m, 5H), 6.94 (d, 2H), 6.53 (d,2H), 5.38 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.84 (brs, 2H), 1.67 (s, 3H)

Ejemplo de Referencia 138: 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-piperidin-4-íl éster de ácido carbámico

Se realizó un experimento usando el compuesto en el Ejemplo 137 como un material de partida de la misma manera como en el Ejemplo 74.5.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (brs, 2H), 3.8 (s, 2H), 2.8 (brs, 2H), 2.4 (brs, 2H), 2.0 (brs, 2H), 1.8 (brs, 2H)

Ejemplo 139: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

139.1 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

35 El 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster del ácido metanosulfónico se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 137.1.

139.2 Síntesis de 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

40 Se colocaron 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (600 mg, 1.67 mmol), imidazol (170 mg, 2.50 mmol), carbonato de potasio (460 mg, 3.34 mmol), y TBAI (200 mg, 0.54 mmol) en 20 ml, de DMF y se agitó durante 2 horas. La finalización de la reacción se confirmó por LC, y luego se extrajo un compuesto sólido crudo obtenido de la destilación de la DMF bajo presión reducida con acetato de etilo y agua. El acetato de etilo se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color blanco. El compuesto se purificó por cromatografía de sílica (cloruro de metileno: MeOH = 20:1) para obtener 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol como un compuesto sólido de color blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.40 (m, 5H), 7.12 (t, 3H), 5.80 (s, 2H), 5.17 (s, 2H)

45 **Ejemplo 140:** 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-metilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.67 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.01 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

Ejemplo 141: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

5 Se realizó un experimento usando 4-metilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 9.25 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.12 (t, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)

Ejemplo 142: 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

142.1 Síntesis de 4-(5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol-3-il)-fenol

10 Se obtuvo 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol de la misma manera como en los Ejemplos 139-1 y 139-2 en el Ejemplo 139. El compuesto se disolvió en MeOH, y se realizó una hidrogenación de la solución resultante utilizando 10% en peso de Pd/C para sintetizar 4-(5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol-3-il)-fenol como un compuesto de debencilo.

142.2 Síntesis de 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

15 Se colocaron 4-(5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol-3-il)-fenol (150 mg, 0.62 mmol) y carbonato de potasio (172 mg, 1.25 mmol) en 10 ml de DMF, a cuya solución se agregó gota a gota bromuro de 3-fluorobencilo (89 μl , 0.75 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La finalización de la reacción se confirmó por LC, y luego DMF se separó por destilación bajo presión reducida. Un compuesto sólido crudo se extrajo con acetato de etilo y agua, y el solvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un compuesto sólido de color blanco. El compuesto se purificó por cromatografía de sílica (cloruro de metileno: MeOH = 20:1) para obtener

20 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol como un compuesto sólido de color blanco deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 9.37 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.33 (m, 7H), 5.80 (s, 2H), 5.21 (s, 2H)

Ejemplo 143: 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

Se realizó un experimento usando bromuro de 2,6-difluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO, 200MHz) δ 9.32 (s, 1H), 7.85 (q, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (s, 2H)

Ejemplo de Referencia 144: 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,4]triazol

Se realizó un experimento usando 1,2,4-triazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.09 (s, 2H)

30 **Ejemplo de Referencia 145:** 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-1H-[1,2,3]triazol

Se realizó un experimento usando 1,2,3-triazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.78 (q, 4H), 7.40 (m, 5H), 7.03 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.11 (s, 2H)

Ejemplo 146: 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol

35 Una separación del punto superior en los dos compuestos obtenidos por reacción utilizando tetrazol de la misma manera como en el Ejemplo 139 se realizó por cromatografía de columna para obtener 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol como un compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.6 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.0 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 5.11 (s, 2H)

Ejemplo 147: 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol

40 El compuesto inferior en el Ejemplo 146 se separó por cromatografía de columna para obtener 1-[3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol como un compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 8.6 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.11 (s, 2H)

Ejemplo de Referencia 148: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-isoxazol

Se realizó un experimento usando pirrolidina de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.39 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.64 (s, 4H), 1.82 (s, 4H)

5 **Ejemplo de Referencia 149:** 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-piperidina

Se realizó un experimento usando piperidina de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 2.5 (d, 4H), 1.6 (d, 4H)

Ejemplo de Referencia 150: [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-dimetilamina

10 Se realizó un experimento usando dimetilamina de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.34 (s, 6H)

Ejemplo de Referencia 151: [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-dietilamina

Se realizó un experimento usando dietilamina de la misma manera como en el Ejemplo 139.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.63 (q, 4H), 1.45 (t, 6H)

Ejemplo 152: Síntesis de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-urea

152.1 3-(4-benciloxi-fenil)-5-clorometil-isoxazol

20 Se disolvieron 0.3 g de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol en el Ejemplo 1 en 10 ml de benceno, a cuya solución se agregaron 0.15 ml, (2 equivalentes) de SOCl₂, y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. El 3-(fenil 4-benciloxi)-5-clorometilisoxazol obtenido después del secado y la eliminación del solvente bajo presión reducida se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

152.2 C-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metilamina

25 Se disolvieron 0.13 g de 3-(4-benciloxi-fenil)-5-clorometil-isoxazol en 10 ml de DMF, a cuya solución se agregaron 85 mg (3 equivalentes) de NaN₃, y la mezcla se agitó durante 12 horas. El solvente se secó bajo presión reducida y se eliminó, seguido por cromatografía de columna para obtener 5-azidometil-3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol. Una reducción del compuesto se realizó bajo condiciones de NaBH₄ para obtener C-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metilamina como un compuesto deseado.

152.3 [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-urea

30 Se disolvió C-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metilamina se en 10 ml, de THF, a cuya solución se agregaron 1.7 equivalentes de 1,1-carbonildiimidazol. El consumo de todos los reactivos se confirmó por TLC, seguido por la adición de 2 equivalentes de amoníaco acuoso a la solución de reacción. 2 horas más tarde, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida y se agregaron 50 ml de solución acuosa de HCl 1 N a los reactivos, seguido por extracción tres veces con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se destiló bajo presión reducida, seguido por cromatografía de columna para obtener [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il metil]-urea en forma de un compuesto deseado.

¹H-RMN (CD₃OD, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.63

Ejemplo 153: N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-guanidina

153.1 N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-N,N'-di-BOC-guanidina

40 Se disolvieron 0.52 g de di-BOC-guanidina y 0.393 g de trifenilfosfina en 5 ml de THF, a cuya solución se agregó lentamente una solución de 0.281 g (1 mmol) de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol disuelto en 5 ml de THF. La temperatura de los reactivos se redujo hasta 0°C, se agregaron lentamente a la solución 0.3 ml de azodicarboxilato de diisopropilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. Subsecuentemente, los reactivos se separaron por destilación bajo presión reducida para eliminar el solvente,

seguido por cromatografía de columna para obtener N-[3-(fenil benciloxi)-isoxazol-5-ilmetil]-N,N'-di-BOC-guanidina como un compuesto deseado.

153.2 N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-guanidina

- 5 El compuesto N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-N,N'-di-BOC-guanidina obtenido más arriba se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno, a cuya solución se agregaron 5 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los reactivos se separaron por destilación bajo presión reducida para eliminar el solvente y el pH de los reactivos se reguló en 8 con amoníaco acuoso, seguido por extracción tres veces con 20 ml de cloroformo. La capa orgánica se secó y se destiló bajo presión reducida para obtener N-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il metil]- guanidina como un compuesto deseado.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.6 (s, 2H)

Ejemplo 154: 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetilisoxazol

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,4-difluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.67 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 6.85-7.13 (m, 6H), 6.34 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.10 (s, 2H)

Ejemplo 155: 5-imidazol-1-ilmetil-3-[4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol

- 15 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.67 (t, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.09 (s, 2H)

Ejemplo 156: 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.69 (t, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.03 (m, 6H), 5.27 (s, 2H), 5.05 (s, 2H)

- 20 **Ejemplo 157:** 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-clorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.66 (t, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.07 (s, 2H)

Ejemplo 158: 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

- 25 Se realizó un experimento de la misma manera como en el Ejemplo 139 para sintetizar 4-[5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol-3-il]-fenol como un intermediario, y luego se realizó una síntesis usando bromuro de 4-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 142.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.73 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)

- 30 **Ejemplo 159:** 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 158.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.73 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)

Ejemplo 160: 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

- 35 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,4-difluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 158.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)

Ejemplo 161: 3-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

- 40 Se disolvieron 0.28 g de 3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico en el Ejemplo 65 en 10 ml de diclorometano, a cuya solución se agregaron 0.22 g de ácido m-cloroperbenzoico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La finalización de la reacción se confirmó por TLC y se agregaron 10 ml de

agua a los reactivos para separar una capa orgánica. Un material crudo obtenido después del secado y destilación de la capa orgánica bajo presión reducida se separó mediante cromatografía de columna para sintetizar 3-[4 (1-oxipiridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico como un compuesto deseado.

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 8.35 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

Ejemplo 162: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-acetamida

El compuesto se sintetizó usando glicinamida en lugar de propargil amina de la misma manera como en el Ejemplo 119.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.96 (brs, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.5 (brs, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.39 (s, 2H)

Ejemplo 163: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propionamida

El compuesto se sintetizó usando alaninamida de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.04 (d, 2H), 6.99 (brs, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.6 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.3 (q, 1H), 1.38 (d, 3H)

15 **Ejemplo 164:** 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propionamida

El compuesto se sintetizó usando 2-amino-2-metilpropionamida de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.2 (brs, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.2 (brs, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)

Ejemplo 165: Síntesis de 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-1-metil-etil éster de ácido carbámico

20 El compuesto se sintetizó usando 2-metil-but-3-in-2-ol en lugar de alcohol propargílico de la misma manera como en el Ejemplo 1.

¹H-RMN (CD₃OD, 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.6 (brs, 2H), 1.87 (s, 6H)

Ejemplo 166: Clorhidrato de 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propil éster de ácido carbámico

25 El compuesto se sintetizó usando 2-amino-propil éster de ácido carbámico de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 9.9 (brs, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.2 (d, 2H), 6.7 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.5 (m, 1H), 1.3 (s, 3H)

Ejemplo 167: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-3-hidroxi-propionamida

30 El compuesto se sintetizó usando L-serinamida de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.72 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (brs, 1H), 3.4 (m, 1H)

Ejemplo 168: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-etanol

El compuesto se sintetizó usando 2-aminoetanol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.44 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.9 (t, 2H)

Ejemplo 169: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propan-1-ol

El compuesto se sintetizó usando 2-aminopropanol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.0 (dd, 2H), 3.6 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.1 (brs, 1H), 1.1 (d, 3H)

Ejemplo 170: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-butan-1-ol

El compuesto se sintetizó usando 2-aminobutanol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.0 (dd, 2H), 3.7 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 2.7 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

Ejemplo 171: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propan-1-ol

5 El compuesto se sintetizó usando 2-amino-2-metilpropanol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 1.16 (s, 6H)

Ejemplo 172: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-3-metil-butan-1-ol

El compuesto se sintetizó usando 2-amino-3-metilbutanol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.0 (dd, 2H), 3.7 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (brs, 1H), 1.8 (m, 1H), 0.95 (dd, 6H)

Ejemplo 173: 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propan-1,3-diol

El compuesto se sintetizó usando L-serinol de la misma manera como en el Ejemplo 119.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.72 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.04 (d, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (dd, 2H), 3.67 (m, 4H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (brs, 1H)

Ejemplo 174: [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina

El compuesto se sintetizó usando 2-metoxietilamina de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) 7.75 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.44 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.9 (t, 2H)

20 **Ejemplo 175:** 1-[3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.63 (d, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 6.0 (q, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 1.68 (d, 3H)

Ejemplo 176: Alil-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amina

25 Un producto secundario obtenido después de la reacción de la misma manera como en el Ejemplo 119 se separó por cromatografía de columna usando un solvente de acetato de etilo:hexano (1:2) como una fase móvil para obtener un compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.9 (m, 1H), 5.2 (dd, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.35 (d, 2H)

30 **Ejemplo 177:** 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-etil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2-amino-etil éster de ácido carbámico de la misma manera como en el Ejemplo 119.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) 9.83 (brs, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.2 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.5 (t, 2H), 4.23 (t, 2H)

35 **Ejemplo 178:** [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-metil-prop-2-inil-amina

El compuesto se sintetizó usando N-metilpropargilamina de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.43 (d, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (d, 1H)

Ejemplo 179: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

40 El compuesto se sintetizó usando 2-isopropilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 3.0 (m, 1H), 1.3 (d, 6H)

Ejemplo 180: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-bromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

El compuesto se sintetizó usando 4-bromoimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.0 (m, 3H), 6.4 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

Ejemplo 181: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 4,5-dicloroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.5 (m, 6H), 7.0 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 5.1 (s, 2H)

Ejemplo 182: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

10 Se realizó un experimento usando 2-metil-4,5-dicloroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.05 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

Ejemplo 183: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-nitro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-nitroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.2 (dd, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)

Ejemplo 184: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 4-fenilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (m, 5H), 7.4 (m, 9H), 7.2 (dd, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)

Ejemplo 185: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-nitro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

20 Se realizó un experimento usando 4-nitroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)

Ejemplo 186: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-etil-4-metilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 (s, 4H), 2.7 (q, 2H), 2.22 (s, 3h), 1.3 (t, 3H)

Ejemplo 187: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-cloroimidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-cloroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (m, 4H), 6.4 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)

30 **Ejemplo 188:** 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-bromoimidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-bromoimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.71 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.1 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (s, 2H)

Ejemplo 189: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-bromo-4,5-dicloroimidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-bromo-4,5-dicloroimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)

Ejemplo 190: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2,4,5-tribromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2,4,5-tribromoimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.13 (s, 2H)

Ejemplo 191: 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol

Se realizó un experimento usando 2-etilimidazol de la misma manera como en el Ejemplo 139.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.69 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.02 (m, 4H), 6.241 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.81 (q, 2H), 1.33 (t, 3H)

Ejemplo 192: Yoduro de 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-1-metil-piridinio

10 Se agregaron 2 ml de yodometano a 0.3 g del compuesto de 3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éter de ácido carbámico en el Ejemplo 65 y se agitaron a 80°C durante 10 horas. Un compuesto sólido crudo obtenido después de la destilación de la solución bajo presión reducida para eliminar un exceso de MeI se recristalizó desde acetato de etilo/hexano/cloruro de metileno para obtener yoduro de 2-[4-(5-carbamoiloxi metil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-1-metil-piridinio como un compuesto deseado.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz) δ 9.1 (d, 2H), 8.63 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.8 (brs, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.36 (s, 3H)

15 **Ejemplo 193:** 3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se sintetizó [3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol usando 4-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenol y ciclopentilmetil éster de ácido tolueno-4-sulfónico de la misma manera como en el Ejemplo 10, y luego se realizó una carbamoilación del compuesto para obtener el 3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico como un compuesto deseado.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.7 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 3.88 (d, 2H), 2.4 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.35 (m, 2H)

Ejemplo 194: 3-[4-(bencil-etil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

25 Se realizó un experimento usando 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico en el Ejemplo 74 como material de partida y acetaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 74.4 para obtener 3-[4-(bencil-etil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.63 (d, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.5 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.9 (brs, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.6 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)

Ejemplo 195: 3-[4-(bencil-propil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

30 Se realizó un experimento usando el compuesto 3-(4-bencilaminofenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico en el Ejemplo 74 como material de partida y propionaldehído de la misma manera como en el Ejemplo 74.4 para obtener 3-[4-(bencil-propil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.6 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 6.7 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)

Ejemplo 196: Síntesis de 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

35 El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,4-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.77 (d, 2H), 7.47 (q, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (dd, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.81 (brs, 2H)

Ejemplo 197: Síntesis de 3-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2,5-di-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.78 (brs, 2H)

Ejemplo 198: Síntesis de 3-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 2,4-clorobencilbromuro de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.89 (brs, 2H)

Ejemplo 199: 3-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-cloro-6-fluorobencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.89 (brs, 2H)

Ejemplo 200: Síntesis de 3-[4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 3-metilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.8 (d, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.18 (d, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.8 (brs, 2H), 5.13 (s, 4H), 2.33 (s, 3H)

10 **Ejemplo 201:** Síntesis de 3-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 2-trifluorometilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.7~7.4 (m, 6H), 7.07 (d, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 202: Síntesis de 3-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando bromuro de 4-trifluorometilbencilo de la misma manera como en el Ejemplo 10.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.79 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 203: Síntesis de 3-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

El compuesto se sintetizó usando 5-bromometil-benzo[1,3]dioxol de la misma manera como en el Ejemplo 10.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 7.76 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.0 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H)

Ejemplo 204: Síntesis de 3-[4-[3-(t-butilnitronil)-benciloxi]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico

Se realizó una reacción de oxima del 3-[4-(3-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido 4-carbámico obtenido más arriba con hidroxilamina de N-t-butilo de la misma manera como en el Ejemplo 1-1 para obtener 3-[4-[3-(t-butilnitronil)-benciloxi]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico como un compuesto deseado.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.8 (brs, 2H), 1.94 (s, 9H)

30 Los análisis de los cambios de comportamiento, lesiones del tejido cerebral, las concentraciones de dopamina, etc., se realizaron usando los efectos inhibidores de la MAO-B y el modelo de ratón MPTP y el modelo de rata 6-OHDA modelo de rata como un modelo animal de la enfermedad de Parkinson con el fin de verificar la eficacia del compuesto para tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

De aquí en adelante, lo que se mencionó más arriba, se describirá en más detalle.

En los siguientes Ejemplos, IP refiere a la administración intraperitoneal, PO a la administración oral, IC₅₀ a concentración a la que se inhibe el 50% de la enfermedad, ED₅₀ a la dosis en la que se muestra 50% de eficacia, MAO-A a Monoamino Oxidasa A, y MAO-B a Monoamina Oxidasa B.

35 **Ejemplo 205:** Efectos inhibidores de una composición que contiene el derivado de azol de Fórmula (I) sobre las actividades de las Monoaminooxidasas A y B

(1) Materiales y métodos

40 Se diluyó cada una de las enzimas derivadas de humano tipo monoaminooxidasa A o B (5 mg/ml) con regulador de fosfato de sodio 0.05 M (pH 7.4) para producir una dilución de 1:200, y luego 100 µl de un regulador de enzima que contenía 2 µl de una solución de compuesto 1 en la concentración correspondiente se colocaron en una placa de prueba (de fondo plano) y se incubaron durante 30 minutos.

ES 2 566 482 T3

100 μ l de un regulador de trabajo que contenía 400 μ M de reactivo Amplex Red, 2 U/ ml de peroxidasa de rábano picante, y sustrato 2 mM (tiramina para MAO-A y bencilamina para MAO-B) en regulador de fosfato de sodio 0.05 M (pH 7.4) se mezclaron con un regulador de enzima preincubada a 1:1 y se midieron usando fluorescencia (EX: 563 nm y EM: 587 nm) durante 30 minutos.

- 5 Puesto que MAO-A tiene una alta homología con MAO-B y es diferente de MAO-B en la función, la selectividad de MAO-A/B tiene una influencia en la seguridad de un fármaco, que juega un papel importante en la evaluación del fármaco.

(2) Resultados

1) MAO-B

- 10 La siguiente Tabla 1 muestra los efectos inhibidores de MAO-B de acuerdo con las concentraciones de tratamiento de cada compuesto en los Ejemplos de la misma manera como en los métodos descritos más arriba

[Tabla 1]

Efectos inhibidores sobre la actividad de MAO-B											
No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de tratamiento	Efectos inhibidores (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de tratamiento	Efectos inhibidores (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de tratamiento	Efectos inhibidores (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de tratamiento	Efectos inhibidores (%)
1	10nM	96.6	2	10nM	95.0	3	10nM	95.2			
4	10nM	92.0	5	10nM	88.3	6	10nM	90.7			
7	10nM	75.9	8	10nM	72.7	10	10nM	98.2			
11	10nM	101.1	12	10nM	94.1	13	10nM	102.1			
14	10nM	96.0	15	10nM	96.2	16	10nM	96.5			
17	10nM	96.8	18	10nM	91.5	19	10nM	94.2			
20	10nM	96.2	21	10nM	92.9	22	10nM	86.0			
23	10nM	92.7	24	10nM	83.3	25	10nM	83.2			
26	10nM	87.3	27	10nM	75.2	28	10nM	87.4			
29	10nM	80.3	30	10nM	90.2	31	100nM	96.2			
32	10nM	84.4	35	10nM	90.4	36	10nM	90.1			
37	10nM	92.3	38	10nM	91.7	42	10nM	85.3			
43	10nM	96.8	44	10nM	74.3	45	10nM	87.6			
47	10nM	41.2	48	10nM	48.4	52	10nM	26.6			
57	10nM	25.0	58	10nM	88.1	59	10nM	97.4			
62	10nM	98.6	64	10nM	32.8	65	10nM	89.9			
66	10nM	87.3	67	10nM	94.2	68	10nM	63.4			
69	10nM	83.6	70	10nM	27.1	71	10nM	56.0			
72	10nM	87.9	73	10nM	58.1	74	10nM	84.5			
76	10nM	87.0	77	10nM	77.1	78	10nM	84.7			
79	10nM	84.6	80	10nM	74.5	81	10nM	91.4			
82	10nM	56.5	83	10nM	54.9	84	10nM	88.5			

Efectos inhibidores sobre la actividad de MAO-B									
No. de Ejemplo	Concentración tratamiento	de Efectos inhibidores (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración tratamiento	de Efectos inhibidores (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración tratamiento	de Efectos inhibidores (%)	No. de Ejemplo
85	10nM	50.1	86	10nM	83.3	87	10nM	78.6	
88	10nM	60.0	89	10nM	54.7	90	10nM	20.3	
91	10nM	73.1	92	10nM	75.2	93	10nM	24.1	
95	10nM	24.3	96	10nM	40.9	99	10nM	79.7	
100	10nM	23.7	101	10nM	80.5	103	10nM	20.7	
104	10nM	89.1	105	10nM	53.7	110	10nM	80.8	
111	10nM	69.0	112	10nM	26.0	117	10nM	68.5	
118	10nM	25.7	119	10nM	81.7	120	10nM	87.8	
121	10nM	82.8	125	10nM	65.8	126	10nM	48.7	
127	10nM	45.3	129	10nM	22.0	130	10nM	52.9	
137	10nM	43.5	138	10nM	39.1	139	10nM	84.6	
140	10nM	91.7	141	10nM	92.2	142	10nM	89.5	
143	10nM	98.1	144	10nM	97.3	145	10nM	39.2	
146	10nM	86.0	148	10nM	79.0	150	10nM	97.4	
151	10nM	96.8	152	10nM	96.1	154	10nM	82.71	
155	10nM	70.69	156	10nM	74.48	157	10nM	37.23	
162	10nM	66.11	167	10nM	21.77	168	10nM	44.66	
174	10nM	52.73	176	10nM	71.5	177	10nM	31.7	
178	10nM	64.0	179	10nM	26.74	186	10nM	51.18	
193	10nM	88.1	196	100nM	97.1	197	100nM	96.7	
198	100nM	95.7	199	10nM	83.2	200	10nM	87.6	
201	10nM	72.4	202	100nM	95.5	203	10nM	93.0	
204	10nM	98.8							

Se confirmó que los derivados de azol sometidos a experimentos como los de más arriba, tenían potentes efectos inhibidores sobre la actividad de MAO-B en la concentración de tratamiento de 10 nM o 100 nM, que muestra la disponibilidad como un agente terapéutico para la enfermedad de Parkinson.

5 2) MAO-A

Todos los compuestos descritos en los Ejemplos, etc., mostraron 30% o menos efectos inhibidores de MAO-A en 10 μ M o 100 nM. Así, se confirmó que los derivados de azol tenían alta selectividad de MAO-A/B, en comparación con potentes efectos inhibidores de MAO-B, que los mostrados de compuestos de la presente invención.

10 **Ejemplo 206:** Confirmación de los efectos de la composición de derivado de azol en un modelo de ratón inducido por MPTP como un modelo animal de la enfermedad de Parkinson

Se confirmó que el derivado de azol de Fórmula (I) exhibió efectos protectores contra el daño neuronal de dopamina mediante la administración de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

15 Un modelo de la administración aguda de MPTP utilizado generalmente se construyó mediante la administración de MPTP (base libre) en 15–25 mg/kg cuatro veces en el intervalo de 2 horas durante un día (Breidert et al., 2002), y se sabía que en 3 a 7 días después de la administración de MPTP, el modelo de administración mostró 70–80% en daño cerebral, 40–50% en disfunción del comportamiento, y una disminución en la concentración de dopamina en el cerebro por 70% o más, respectivamente, en comparación con un control grupo (Sustituto) en el que no se administró MPTP, y se recuperó gradualmente en 7 a 8 días después del tratamiento con MPTP (Khaldi et al, 2003; Bezard et al, 2000; Muramatsu et al, 2002).

(1) Materiales y Métodos

A. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y el tratamiento de fármaco

25 Se administró MPTP (20 mg/kg, base libre, Sigma, St. Louis, MO) a un ratón de prueba C57BL/6 macho de 8 semanas de edad (20-25 g) por vía intraperitoneal tres veces al día en el intervalo de 2 horas para construir un modelo (Breidert et al., 2002; Lichuan Yang, Shuei Sugama, Jason W. Chirichigno, Jason Gregorio, Stefan Lorenzl, Dong H. Shin, Susan E. Browne, Yoshinori Shimizu, Tong H. Joh, M. Flint Beal, and David S. Alber. (2003) Minocycline Enhances MPTP Toxicity to Dopaminergic Neurons. J Neurosci Res. 74:278-285). Con el fin de observar los efectos protectores del compuesto como un fármaco candidato, el compuesto se disolvió en una solución que contenía 10% de dimetilsulfóxido (DMSO), 10% de Cremóforo y 40% de polietilenglicol (PEG), y la solución resultante fue administrada por vía oral en dosis de 5 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.1 mg/kg, y 0.05 mg/kg 1 hora antes y después de tratamiento con MPTP. También se disolvió en la misma solución Rasagilina como un fármaco de control, y la solución resultante se administró a las mismas dosis de la misma manera que anteriormente. Un grupo de control (Sustituto) en el que MPTP no fue administrado fue construido administrando por vía intraperitoneal solución salina al grupo en lugar de MPTP de la misma manera que más arriba y la administrando por vía oral la misma solución 1 hora antes y después del tratamiento con PBS.

B. Análisis del comportamiento a través de una prueba de suspensión por la cola

40 Se realizó una prueba de suspensión por la cola con el fin de medir el grado de inducción de disfunciones conductuales de acuerdo con la administración de MPTP y un fármaco. A los 7 días después de la administración del fármaco, se fijó una varilla redonda de acero inoxidable (ancho: 1 cm) en una jaula (ancho: 16 cm, altura: 40 cm) 35 cm por encima de la superficie protegida por estructuras negras de madera a la izquierda y a la derecha para llevar a cabo los experimentos. El tiempo durante el cual el animal se movió por un período total de 6 minutos se midió en segundos para evaluar la acción del fármaco.

C. Medición de contenidos de dopamina en el estriato y metabolitos de los mismos

45 Los cambios de contenido de dopamina y metabolitos de dopamina en el estriato de acuerdo con las administraciones de MPTP y el fármaco se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). A los 7 días después de la administración del fármaco, el animal fue sacrificado por dislocación de la vértebra cervical y los tejidos cerebrales fueron inmediatamente aislados del animal. Se agregaron 0.5 ml de la solución helada para análisis por HPLC (ácido perclórico 0.1 M y EDTA 0.1 mM) a un estriato obtenido a partir de los tejidos del cerebro aislados, y se utilizó un triturador ultrasónico para preparar un homogeneizado de tejido. El homogeneizado de tejido se centrifugó a 12,000 rpm durante 15 minutos, y su sobrenadante se filtró a través de filtro de membrana de nitrocelulosa (0.2 μ m, Millipore). Para análisis HPLC, se utilizó columna C18 uBondapak (4.6 x 150 mm, tamaño de partícula 10 μ m: Shisheido, Japón), la tasa de flujo de la fase móvil (fosfato de sodio monobásico 0.07 M), ácido

octanosulfónico de sodio 1 mM, EDTA 0.1 uM, 5% de acetonitrilo, pH 3.2) se mantuvo a 0.7 ml/min, y el potencial de electrodo del detector electroquímico (ICA-5000, Japón) se fijó en 700 mV.

D. Análisis estadístico

5 Con el fin de confirmar el daño y efectos protectores de las células neuronales de dopamina, de acuerdo con las administraciones de MPTP y el fármaco, se utilizaron los resultados de experimentos realizados cinco veces o más y los datos experimentales se expresaron como la media \pm de media de error estándar (SEM). El análisis estadístico mostró que los datos fueron significativas cuando el valor de p fue de 0.05 o menos por la prueba t de Student después de una prueba de ANOVA de 1 vía.

(2) Resultados

10 A. Análisis del comportamiento a través de una prueba de suspensión por la cola

Se realizó una prueba de suspensión por la cola a los 7 días después de la administración de MPTP con el fin de revisar efectos preventivos de disfunción del comportamiento de un fármaco contra la toxicidad de MPTP, y los resultados se muestran en la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

Pruebas de suspensión por la cola de los derivados de azol					
No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de la administración	Movilidad (%)	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de la administración	Movilidad (%)
1	10	112.79	69	10	97.4
3	10	70.3	72	10	91.4
6	10	82.9	74	10	96.9
11	10	82.2	79	10	99.4
12	10	85.3	81	10	72.6
14	10	75.3	84	10	97.7
37	10	77.5	101	10	78.3
38	10	73	104	10	82.0
43	10	71	110	10	80.7
45	10	114	111	10	78.8
48	10	74.6	121	10	91.2
58	10	98.9	141	10	94.6
62	10	97.3	142	10	101.1
65	10	94.1	143	10	98.9
66	10	74.9	148	10	95.9
67	10	88.9			

15 La movilidad se refiere a una expresión de la medición del tiempo durante el que el animal se movió con su cola colgada alta como porcentaje en comparación con la medición de un grupo de control. Un grupo de administración individual de MPTP presentó aproximadamente 50~70% en la movilidad contra un grupo de control (Sustituto) en el que no se administró MPTP porque el grupo mostró 70 a 80% en daño cerebral, de 40 a 50% en la disfunción del comportamiento, y una disminución de la concentración de dopamina en el cerebro por 70% o más, respectivamente, en comparación con el grupo control (Sustituto), en 3 a 7 días después de la administración de MPTP.

20 Como se confirmó a partir de los resultados de más arriba, se puede reconocer que un grupo al que se administró el derivado de azol de Fórmula (I) mostró una movilidad de 70.3-114 contra un grupo de control a una concentración de la administración de 10 mg/kg, en comparación con el grupo de administración individual de MPTP que muestra disfunciones del comportamiento contra el grupo control.

B. Cambios de contenido de dopamina y sus metabolitos en el estriato

Con el fin de revisar los efectos protectores del fármaco contra la toxicidad de MPTP, se midieron los cambios de contenido de dopamina y sus metabolitos en el estriato a los 7 días después de la administración de MPTP.

[Tabla 3]

Niveles de dopamina (DA) en el estriato de ratones tratados con MPTP (% en comparación con un grupo de control)					
No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de la administración	% en comparación con un grupo de control	No. de Compuesto en el Ejemplo	Concentración de la administración	% en comparación con un grupo de control
1	10mpk	111.5	65	10mpk	74.9
6	10mpk	111.6	67	10mpk	80.7
12	10mpk	78.8	69	10mpk	100.47
37	10mpk	79.2	71	10mpk	41.1
38	10mpk	52.9	121	10mpk	97.86
45	10mpk	41.1	141	10mpk	51.2
62	10mpk	99.1	143	10mpk	46.1

5

Se observaron los efectos protectores de los derivados de azol de la Fórmula (I) contra el daño celular neuronal de dopamina utilizando un modelo de la administración aguda de MPTP. La observación mostró que el grupo de administración individual de MPTP exhibió un nivel de dopamina en el estriato en 20 a 40% en comparación con el grupo de control, mientras que un grupo al que se administró el derivado de azol de Fórmula (I) mostró una recuperación del nivel de dopamina en una concentración de administración de 10 mg/kg al nivel del grupo de control.

10

Es decir, para la reducción en el nivel de dopamina en el estriato por MPTP y el daño celular neuronal neuronal de dopamina por MPTP, se determinó que los derivados de azol tenían efectos protectores de neuronas a partir de los resultados de un nivel de dopamina en una concentración de la administración de 10 mpk de hasta 111.5% en comparación con el grupo de control. El nivel de dopamina reducido por MPTP fue recuperado dependientemente de la concentración para mostrar los efectos inhibidores contra la MAO-B. Se puede confirmar que los derivados de azol sustituidos como más arriba muestran efectos inhibidores contra el daño celular neuronal de dopamina, y son útiles como un agente terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

15

Ejemplo 207: Efectos de la administración combinada de una composición que contiene el derivado de azol de la presente invención y Levodopa (L-dopa) en un modelo de ratón inducido por MPTP como un modelo animal de la enfermedad de Parkinson

20

Un modelo de la administración aguda de MPTP utilizado generalmente se construyó mediante la administración de MPTP (base libre) en 15~25 mg/kg cuatro veces en el intervalo de 2 horas durante un día (Breidert et al., 2002), y se sabía que en 3 a 7 días después de la administración de MPTP, el modelo de administración mostró 70~80% en daño cerebral, 40~50% en la disfunción del comportamiento, y una disminución en la concentración de dopamina en el cerebro por 70% o más, respectivamente, en comparación con un control grupo (Sustituto) en el que no se administró MPTP, y se recuperó gradualmente en 7 a 8 días después del tratamiento con MPTP (Khaldi et al, 2003; Bezard et al, 2000; Muramatsu et al, 2002).

25

En el caso de Levodopa que es un estándar de oro de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se ha informado de diversos efectos secundarios después de uso prolongado del fármaco, y el tiempo de duración de la eficacia disminuye. Con el fin de prevenir las limitaciones, se han utilizado ampliamente las terapias de coadministración que utilizan MAO-B o inhibidores de la COMT, etc.

30

En la presente invención, se pretende saber si una composición que contiene el derivado de azol de la presente invención cuando se coadministra con L-dopa está disponible como un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante el uso de un modo de animal en el que la enfermedad de Parkinson fue inducida por la administración de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).

35

(1) Materiales y métodos

A. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y el tratamiento de fármaco

Se administró MPTP (20 mg/kg, base libre; Sigma, St. Louis, MO) a un ratón de prueba C57BL/6 macho de 8 semanas de edad (20-25 g) por vía intraperitoneal en el intervalo de 2 horas para construir un modelo.

5 Con el fin de observar los efectos de la administración combinada de un compuesto de la presente invención y Levodopa, el compuesto de la presente invención se disolvió en una solución que contenía 0.02 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), 0.02 ml de Cremóforo, 0.08 ml de polietilenglicol (PEG), y 0.08 ml de solución salina fisiológica. La solución resultante se administró por vía oral en dosis de 1 mg/kg una semana después del tratamiento con MPTP, y un grupo que contenía Levodopa, Levodopa a 50 mg/kg y se administró Benserazida a 25 mg/kg por vía intraperitoneal 1 hora más tarde.

10 En lugar de MPTP, solución salina fisiológica se administró por vía intraperitoneal en la misma manera como más arriba y la misma solución se administró por vía oral 1 hora antes del tratamiento de solución salina regulada con fosfato (PBS) para construir un grupo de control (Sustituto) en el que no se administró MPTP.

15 Una administración individual del grupo de Levodopa en la siguiente Tabla 4 indica valores resultantes de un tratamiento de MPTP (toxina), seguido por una administración del grupo Levodopa en comparación con los resultados del tratamiento de un grupo de administración individual de Levodopa, de Levodopa y Benserazida.

B. Medición de contenido de dopamina en el estriato y metabolitos de los mismos

Los cambios de contenidos de dopamina y metabolitos de dopamina en el estriato de acuerdo con las administraciones de MPTP y el fármaco se midieron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

20 En 1 hora y 3 horas después de la administración de Levodopa, los animales se sacrificaron por dislocación de la vértebra cervical y los tejidos cerebrales fueron inmediatamente aislados de los animales. Se agregaron 0.5 ml de la solución helada para el análisis por HPLC (ácido perclórico 0.1 M y EDTA 0.1 mM) a un estriato obtenido a partir de los tejidos del cerebro aislados, y se utilizó un triturado ultrasónico para preparar un homogeneizado de tejido. El homogeneizado de tejido se centrifugó a 12,000 rpm durante 15 minutos, y su sobrenadante se filtró a través de filtro de membrana de nitrocelulosa (0.2 µm, Millipore). Para el análisis HPLC, se utilizó una columna uBondapak C18 (4.6 x 150 mm, tamaño de partícula 10 µm; Shisheido, Japón), se mantuvo la velocidad de flujo de la fase móvil (fosfato monobásico de sodio 0.07 M, ácido octanosulfónico de sodio 1 mM, EDTA 0.1 µM, 5 % de acetonitrilo, pH 3.2) a 0.5 ml/min, y el potencial de electrodo del detector electroquímico (Coulchem III, ESA, Japón) se fijó en 350 mV.

(2) Resultados

A. Los cambios de contenido de dopamina y metabolitos de dopamina en el estriato

30 Con el fin de revisar los efectos de la administración combinada del grupo Levodopa, se midieron los cambios de contenido de dopamina y sus metabolitos en el estriato en 1 hora y 3 horas después de la administración de un grupo de Levodopa. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4. Concentración de dopamina (DA) en el estriato de un ratón tratado con MPTP							
Ejemplo	Concentración de la administración	Concentración de dopamina (DA) en comparación con un grupo de control %		Ejemplo	Concentración de la administración	Concentración de dopamina (DA) en comparación con un grupo de control %	
		1 hr	3 hr			1 hr	3 hr
1	1 mg/kg	129.5	90.8	120	1 mg/kg	148.5	53.9
2	1 mg/kg	106.12	43.6	121	1 mg/kg	144.6	89.2
3	1 mg/kg	173.43	39.3	127	1 mg/kg	140.7	60.4
6	1 mg/kg	220.87	59.8	130	1 mg/kg	131.9	77.0
62	1 mg/kg	204.8	65.4	142	1 mg/kg	174.5	65.5
69	1 mg/kg	205.2	200.4	152	1 mg/kg	87.0	77.0
74	1 mg/kg	153.7	74.7	162	1 mg/kg	148.3	100.1

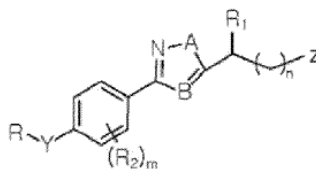
Tabla 4. Concentración de dopamina (DA) en el estriato de un ratón tratado con MPTP

Ejemplo	Concentración de la administración	Concentración de dopamina (DA) en comparación con un grupo de control %		Ejemplo	Concentración de la administración	Concentración de dopamina (DA) en comparación con un grupo de control %	
		1 hr	3 hr			1 hr	3 hr
79	1 mg/kg	87.6	115.2	Administración individual de grupo Levodopa		96.3	54.0
84	1 mg/kg	153.7	144.3				

- Después de observar si una composición que contenía derivado de azol de la presente invención cuando se coadministra con L-dopa está disponible como un fármaco para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante el uso de un modelo animal en el que la enfermedad de Parkinson se indujo por la administración de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), se puede confirmar que una composición que contiene el derivado de azol de la presente invención a 1 mg/kg se coadministró a 1 hora y 3 horas, respectivamente, después de la administración del grupo de Levodopa para incrementar las cantidades de dopamina en el estriato en comparación con una administración individual del grupo Levodopa.
- 5
- 10 Cuando un compuesto de la presente invención se administró en combinación con Levodopa a 1 mg/kg, la cantidad de dopamina en el estriato que se redujo por la administración de MPTP exhibe mucho más incremento que lo que se recuperó por una administración individual de Levodopa. Así, se puede confirmar que un compuesto que contiene el derivado de azol tal como el sustituido anterior tiene efecto terapéutico de la enfermedad de Parkinson cuando se administra en combinación con Levodopa.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de azol sustituido representado por la siguiente Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula (I)

5 en donde,

R se selecciona del grupo que consiste de C₇-C₁₅ arilalquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de halógeno, trifluorometilo, trifluoroalcoxi, -NO₂, C(=O)OCH₃, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, C₁-C₆ alcoxi, fenilo, feniloxi, benciloxi, -C(=O)H, -OH y -CH=N-OH; C₄-C₁₅ heteroarilalquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de halógeno, C(=O)OCH₃, C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado, C₁-C₆ alcoxi, fenilo, feniloxi y benciloxi; C₁-C₁₀ alquilo lineal, ramificado o cíclico sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de C₁-C₃alquiloxi, C₁-C₃alquiltio, carbamato, (-OC(=O)NH₂), tert-butil-OC(=O)NH-, -NH₃⁺, -NH₂, -OH, -C(=O)OCH₂CH₃, NHC(=O)NH₂, trifluorometilsufanilo, trifluorometilo, y -CN,

Y se selecciona del grupo que consiste de O y -N-R₁;

R₁ se selecciona del grupo que consiste de H y C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste de H y halógeno;

A se selecciona del grupo que consiste de O y S;

B se selecciona del grupo que consiste de C y N;

Z se selecciona del grupo que consiste de imidazol, pirrolidina, y tetrazol sustituido o no sustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de OH, carbamato, C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado, halógeno, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -CN y fenilo; -OC(=O)NR₃R₄; NR₅R₆; NHC(=NH)NH₂, y -NHC(=O)NH₂; cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste de H; C₁-C₅ alquilo no sustituido o sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de NH₂, y NR₇R₈; piperidina, piperazina, y diazepam no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo; o R₃ y R₄ juntos pueden formar piperidina, piperazina, imidazol, pirrolidina, triazol, tetrazol, diazepam o morfolina no sustituido o sustituido por C₁-C₃ alquilo; cada uno de R₅ y R₆ es independientemente seleccionado del grupo que consiste de C₂-C₃ alqueno; C₂-C₃ alquino; y C₁-C₄ alquilo lineal o ramificado sustituido por al menos uno seleccionado del grupo que consiste de -OH, -C(O)NH₂, C₁-C₃ alcoxi, y carbamato;

cada uno de R₇ y R₈ es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de H y C₁-C₃ alquilo lineal o ramificado,

cada uno de m y n es independientemente 0 o 1.

30 2. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde si R es C₄-C₁₅ heteroarilalquilo, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de imidazol, clorotiofeno, benzotiazol, piridina, quinolina, benzotriazol, isoxazol, furano, N-oxopiridina, N-metilpiridina y benzo[1,3] dioxol.

35 3. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde si R es C₇-C₁₅ arilalquilo, en donde el grupo arilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, feniloxi, benciloxi naftaleno.

4. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O; Z es carbamato; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se definen en la reivindicación 1.

40 5. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es NR₁; Z es carbamato; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se definen en la reivindicación 1.

6. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O; Z es O-C(=O)NR₃R₄; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se definen en la reivindicación 1.
7. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es O; Z es -NR₅R₆; y R, R₁-R₈, A, B, m, y n son como se definen en la reivindicación 1.
8. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el derivado de azol sustituido se selecciona del grupo que consiste de 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]oxatiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isotiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-clorofenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-bromo-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(1-fenil-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-5-fluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-nitro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, metil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil)-isoxazol-3-il]-fenoximetil-benzoico, 3-[4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-tert-butil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-formil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-{4-[4-(hidroxiimino-metil)-benciloxi]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-[3-(hidroxiimino-metil)-benciloxi]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-prop-2-iniloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-ciclohexilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, etil éster de ácido [4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-acético, 3-(4-metilsulfanilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-metoximetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, tert-butil éster de ácido [3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil]-carbámico, 3-[4-(3-ureido-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-propil éster de ácido carbámico, etil éster de ácido 4-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-butírico, 3-[4-(3-amino-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoxi]-etil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-hidroxi-butoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-(4-trifluorometilsulfanilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-ciano-propoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(5-metoxi-4,6-dimetil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, metil éster de ácido 5-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-furan-2-carboxílico, 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico, 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico, 3-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 1-[3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-il]-1-metil-etil éster de ácido carbámico, 1-[3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-il]-etil éster de ácido carbámico, yoduro de 2-[4-(5-carbamoiloximetil-isoxazol-3-il)-fenoximetil]-1-metil-piridinio, 3-(4-ciclopentilmetoxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dicloro-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, y 3-[4-(3-(t-butilnitronil)-benciloxi)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.

9. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el derivado de azol sustituido se selecciona del grupo que consiste de 3-(4-bencilamino-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bencil-metil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-fluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-difluoro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-cloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,5-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,6-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dicloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3,5-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,3,6-tricloro-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-metil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-isopropilbencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2,4-dimetil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(2-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-metoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-fenoxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(4-benciloxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-[(5-fenilisoxazol-3-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-[(furan-3-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-ditert-butil-4-hidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-dimetil-4-hidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,5-di-tert-butil-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(3,4,5-trihidroxi-bencilamino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, 3-[4-(bencil-etil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico, y 3-[4-(bencil-propil-amino)-fenil]-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido carbámico.
10. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el derivado de azol sustituido se selecciona del grupo que consiste de 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido imidazol-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido metil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dimetil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido dietil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido etil-metil-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido pirrolidin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido morfolin-4-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperazin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido N',N'-dimetil-hidrazinacarboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (3-amino-propil)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (2-amino-etil)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-1-il-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido (4-metil-piperazin-1-il)-carbámico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico, 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil éster de ácido piperidin-4-il-carbámico, y cloruro de 4-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxicarbonil]-[1,4]diazepam-1-ilo.
11. El derivado de azol sustituido o sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el derivado de azol sustituido se selecciona del grupo que consiste de [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-prop-2-inil-amina, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 2-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol, 1-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-2H-tetrazol, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 5-imidazol-1-ilmetil-3-[4-(2,4,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-isoxazol, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-5-imidazol-1-ilmetil-isoxazol, 3-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-[4-(2,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-5-(4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-urea, N-[3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetil]-guanidina, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-acetamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propionamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propionamida, clorhidrato de 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propil éster de ácido carbámico, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-3-hidroxi-propionamida, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-metanol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-propan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-butan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino]-2-metil-propan-1-ol, 2-[[3-(4-benciloxi-

- fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino)-3-metil-butan-1-ol, 2-{{[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]- amino)-propan-1,3-diol, [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina, alil-[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amina, 2-{{[3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-amino)-etil éster de ácido carbámico, [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetil]-metil-prop-2-inil-amina, 3-(4-benciloxi-fenil)- 5-(2-isopropil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-bromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4,5-dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-metil-4,5- dicloro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-nitro-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-fenil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(4-nitro-imidazol-1-ilmetil)- isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-4-metil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)- 5-(2-cloroimidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-bromoimidazol-1-ilmetil)-isoxazol, 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2,4,5- tribromo-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol, y 3-(4-benciloxi-fenil)-5-(2-etil-imidazol-1-ilmetil)-isoxazol.
- 5
- 10
12. Un inhibidor de la monoamino-B (MAO-B), que comprende una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15
13. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
14. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad de Parkinson, en donde una cantidad efectiva del compuesto se administra a un mamífero.
- 25
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un Levodopa y un inhibidor de la DOPA descarboxilasa a un mamífero.
- 30
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la cantidad efectiva se administra como una dosificación diaria total de 0.1 mg a 10 mg por kg de peso corporal de un ingrediente activo de una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria, que contiene una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg.
17. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultanea o secuencialmente a un mamífero en combinación con Levodopa y un inhibidor de la DOPA descarboxilasa.
18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la DOPA descarboxilasa es benserazida o carbidopa.
19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la dosificación diaria total se administra una vez o dos veces por día.