

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 704**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2013 PCT/EP2013/065452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14016267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2013 E 13739453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2877466**

54 Título: **Moduladores bencisoxazol de la neurogénesis**

30 Prioridad:

26.07.2012 EP 12177968

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

01.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CECCARELLI, SIMONA M.;
JAGASIA, RAVI;
JAKOB-ROETNE, ROLAND y
WICHMANN, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

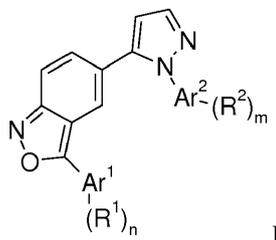
ES 2 592 704 T3

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

Moduladores bencisoxazol de la neurogénesis

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general:



10 en la que:
 Ar^1/Ar^2 son fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 elementos,
 R^1/R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF_3 o alcoxi inferior,
 n,m son 1 o 2,

15 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, con la excepción del compuesto 2,1-bencisoxazol, 3-(4-clorofenil)-5-(1-fenil-1H-pirazol-5-ilo).

20 Se ha encontrado el compuesto excluido en una biblioteca pública. Además, los documentos n° WO2004/072033 y n° WO2006/044509 muestran compuestos relacionados estructuralmente pero que difieren en por lo menos tres aspectos estructurales, la posición de tanto el grupo bencisoxazol como el grupo (hetero)arilo en el anillo pirazol, así como en la posición del sustituyente arilo en el grupo bencisoxazol.

25 Ahora se ha demostrado que los presentes compuestos estimulan la neurogénesis a partir de células madre neurales (CMN). La neurogénesis se produce en el cerebro en desarrollo y en el cerebro adulto. Conceptualmente, dicho proceso de neurogénesis puede dividirse en cuatro etapas: (i) proliferación de las CMN, (ii) determinación del destino neuronal de las CMN, (iii) supervivencia y maduración de las nuevas neuronas, y (iv) integración funcional de las nuevas neuronas en la red neuronal.

30 La neurogénesis adulta es un proceso del desarrollo que se produce durante toda la vida en el cerebro adulto, en el que se generan nuevas neuronas funcionales a partir de las células madre neurales adultas. La neurogénesis adulta constitutiva se produce bajo condiciones fisiológicas principalmente en dos regiones cerebrales "neurogénicas", 1) la zona subgranular (ZSG) en el giro dentado del hipocampo, en la que se generan nuevas células granudas dentadas, 2) la zona subventricular (ZSV) de los ventrículos laterales, en donde se generan nuevas neuronas y después migran a través del flujo migratorio rostral (FMR) hasta el bulbo olfativo para convertirse en interneuronas.

35 Existen numerosas pruebas que sugieren que la neurogénesis hipocámpica adulta desempeña un papel importante en estados cognitivos y emocionales a pesar de que la función exacta sigue sin conocerse. Se ha sostenido que el número relativamente pequeño de neuronas granulares recién surgidas puede afectar a la función cerebral global debido a que innervan muchas interneuronas dentro del giro dentado, cada una de las cuales inhibe cientos de células granulares maduras, conduciendo a una retroalimentación inhibitoria dependiente de la neurogénesis. En combinación con un umbral bajo de activación las neuronas recién surgidas inducen respuestas a cambios muy sutiles de contexto. Las perturbaciones de este proceso pueden manifestarse conductualmente en déficits en la separación de patrones relacionados con enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, la neurogénesis hipocámpica adulta se correlaciona con la capacidad cognitiva y emocional, por ejemplo el ejercicio físico, la exposición a un ambiente diverso y los antidepresivos típicos fomentan concomitantemente la neurogénesis hipocámpica adulta y la cognición y/o los estados emocionales, mientras que el estrés crónica, la depresión, la privación de sueño y el envejecimiento reducen la neurogénesis adulta y se asocian a estados cognitivos y/o emocionales negativos (Neuron 70:582-588, 26 de mayo de 2011, y páginas 687 a 702, documento n° WO 2008/046072). Resulta interesante que los antidepresivos fomentan la neurogénesis hipocámpica adulta y sus efectos sobre determinados comportamientos requieren la estimulación de la neurogénesis. Se cree generalmente que la neurogénesis en otras regiones del SNC adulto está muy limitada bajo condiciones fisiológicas normales, pero que podría resultar inducida tras lesiones, tales como ictus y daños cerebrales centrales y periféricos.

55 Por lo tanto, se cree que la estimulación de la neurogénesis adulta representa una diana terapéutica neuroregenerativa para el envejecimiento normal y en particular para una diversidad de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, la enfermedad

de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones cognitivas leves, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia ("quimiocerebro"), el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición (Neuroscience 167:1216-1226, 2010; Nature Medicine 11(3):271-276, 2005), el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus y las alteraciones debidas a la terapia de radiación, el estrés crónico o el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina y la cocaína (documento nº US 2012/0022096).

Por lo tanto, la estimulación química de la neurogénesis adulta ofrece nuevas avenidas y oportunidades regenerativas para desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades neurológicas y trastornos neuropsiquiátricos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención era identificar los compuestos que modulan la neurogénesis. Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son activos en este área y que, por lo tanto, podrían utilizarse para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, el envejecimiento normal, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones cognitivas leves, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia ("quimiocerebro"), el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición, el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus y las alteraciones debidas a la terapia de radiación, el estrés crónico, o el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina y la cocaína.

Las indicaciones más preferentes para los compuestos de fórmula I son la enfermedad de Alzheimer, la depresión, los trastornos de ansiedad y el ictus.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en casos en que lo anterior se aplica a mezclas de enantiómeros o diastereómeros o las formas enantiomérica o diastereoméricamente puras de los mismos, a dichos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procedimientos para su producción, así como a la utilización en el tratamiento o la prevención de trastornos, relacionados con la neurogénesis, la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, el envejecimiento normal, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones cognitivas leves, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición, el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus y las alteraciones debidas a la terapia de radiación, el estrés crónico, el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina o la cocaína, y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

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

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, es decir alifático, que incluye una cadena de carbonos lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo", metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

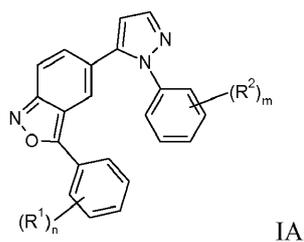
El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente.

La expresión "heteroarilo de 5 o 6 elementos" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 elementos que contiene por lo menos un heteroátomo de N, O o S, por ejemplo piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tiofenilo o pirazinilo. Un heteroarilo de 5 o 6 elementos preferentes es piridinilo o tiofenilo.

El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula:



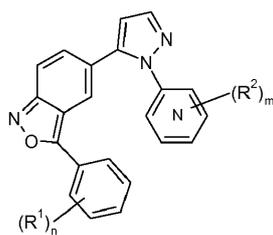
R^1/R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF_3 o alcoxi inferior,
 n,m es 1 ó 2,

5 o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, con la excepción del compuesto 2,1-bencisoxazol, 3-(4-clorofenil)-5-(1-fenil-1H-pirazol-5-ilo).

10 Los ejemplos siguientes se encuentran comprendidos en la fórmula IA:

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 15 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-bromo-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 20 3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 25 3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 3-(3-fluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 3-*p*-tolil-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-metoxi-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 30 3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 35 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 40 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-fenil-5-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 45 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
 3-(3,4-difluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,
 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 50 5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol o
 5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol.

Un objetivo adicional de la presente invención son compuestos de fórmula:



IB

en la que

5



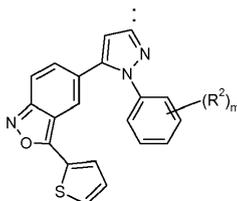
es un anillo piridina, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes, R¹/R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF₃ o alcoxi inferior, y n,m es 1 ó 2,

10

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, por ejemplo el compuesto 3-(4-fluorofenil)-5-(2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol.

15

Un objetivo adicional de la presente invención son compuestos de fórmula



IC

en la que

20

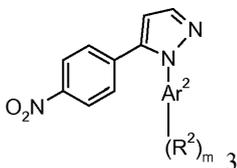
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF₃ o alcoxi inferior, y m es 1 ó 2,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, por ejemplo el compuesto siguiente 5-[2-(4-fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-tiofén-2-il-benzo[c]isoxazol.

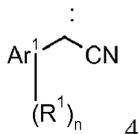
25

Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, mediante procedimientos descritos posteriormente, comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

30

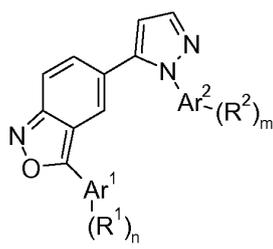


con un compuesto de fórmula



35

produciendo un compuesto de fórmula:



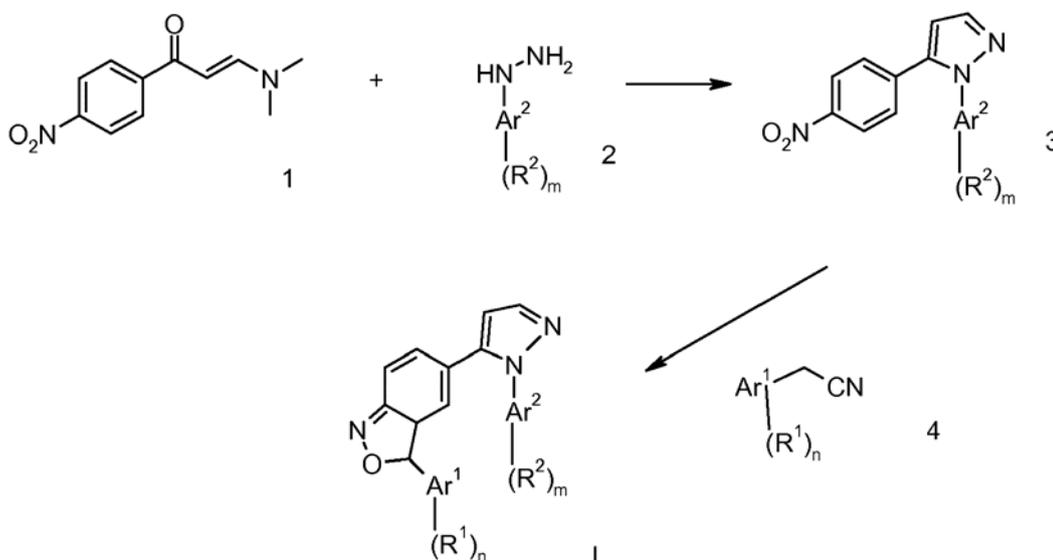
en la que:

- 5 Ar^1/Ar^2 son fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 elementos, R^1/R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF_3 o alcoxi inferior y n, m son 1 o 2, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Se muestran síntesis de los compuestos de la invención en el esquema 1, posteriormente. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan el significado proporcionado en la presente memoria anteriormente a menos que se indique lo contrario.

15 En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en el esquema 1; sin embargo, según las materias primas y su reactividad respectiva, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Las materias primas se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Esquema 1



25 en la que Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 y n y m son tal como se ha indicado anteriormente.

30 El compuesto de fórmula 1, (E)-3-dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-propenona se encuentra disponible comercialmente (CAS nº 78089-99-3).

El compuesto intermediario de fórmula 3 se preparó a partir de una solución de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS nº 78089-99-3] 1 en ácido acético, y después se añadió fenilhidrazina 2.

35 A una mezcla de hidróxido sódico y MeOH se añadió un compuesto de fórmula 3 y un compuesto disponible comercialmente 4 con el fin de obtener el compuesto del título de fórmula I.

Aislamiento y purificación de los compuestos

5 El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios indicados en la presente memoria puede llevarse a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida preparativa de baja o alta presión o una combinación de dichos procedimientos. Se proporcionan ilustraciones específicas de procedimientos adecuados de separación y aislamiento en las preparaciones y ejemplos posteriormente en la presente memoria. Sin embargo, evidentemente también pueden utilizarse otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de fórmula I pueden separarse utilizando HPLC quiral.

Sales de compuestos de fórmula I

15 Los compuestos de fórmula I son básicos y pueden convertirse en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se lleva a cabo mediante tratamiento con por lo menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se añade en un solvente similar. La temperatura se mantuvo entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipitó espontáneamente o puede separarse de la solución con un solvente menos polar.

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las bases libres correspondientes mediante tratamiento con por lo menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, amonio y similares.

30 Los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Concretamente se ha encontrado que los compuestos de la presente invención presentan actividad como agentes neurogénicos. Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Ensayo de neurogénesisEnsayo de proliferación de células madre neurales

40 Las propiedades neurogénicas de las moléculas pequeñas se determinan basándose en la proliferación de células madre neurales derivadas (CMN) de células madre embrionarias humanas, que se derivaron mediante una inhibición de smad dual tal como se ha descrito anteriormente (Chambers S.M. et al., Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling, Nature biotechnology 27(3):275-80, 2009).

45 La respuesta de los compuestos se mide por el incremento en las células basado en los niveles de ATP (Promega: CellTiterGlo®) tras un periodo de incubación de 4 días. Se descongelaron las CMN y se expandieron en 3 pases. El día 14, se sembraron las CMN en placas de 384 pocillos recubiertas con poliornitina/laminina a una densidad celular de 21.000 células/cm² en un volumen de medio de 38 µl.

50 Se diluyeron soluciones de los compuestos 4 horas después de la siembra celular, a un volumen de 2 µl de soluciones madre de los compuestos (agua, DMSO al 5%) con el fin de obtener una curva de dosis-respuesta (11 puntos, factor de dilución: 2) comprendida entre 8 µM y 8 nM. Se analizaron los controles para determinar consistentemente las propiedades neurogénicas de las células:

El control negativo (neutro) era medio de cultivo celular (concentración final de DMSO: 0.25 %).

Los controles positivos eran:

- 55
1. medio de cultivo celular + FGF2 100 ng/ml (concentración final de DMSO: 0.1 %)
 2. medio de cultivo celular + EGF2 20 ng/ml (concentración final de DMSO: 0.1 %)
 3. medio de cultivo celular + Wnt3a 100 ng/ml (concentración final de DMSO: 0.1 %)

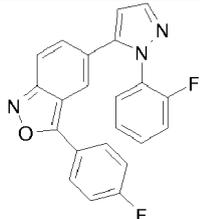
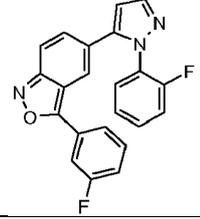
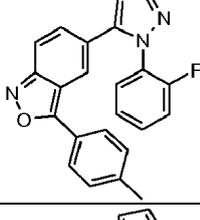
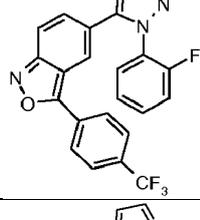
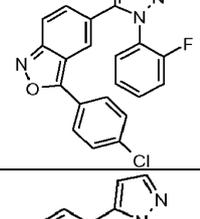
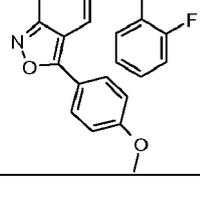
60 Tras 4 días de incubación a 37°C, 5% de CO₂, se cuantificó la cantidad de ATP en cada pocillo. La concentración de ATP era proporcional al número de células. Se cuantificó el ATP mediante la utilización del kit CellTiterGlo® de Promega. Los reactivos de CellTiterGlo® contienen un tampón de lisis celular, una luciferasa termoestable (luciferasa recombinante UltraGlo™), magnesio y luciferina. La luciferina reacciona con el ATP, produciendo oxiluciferina, AMP y luz. La señal de luminiscencia era proporcional al contenido de ATP.

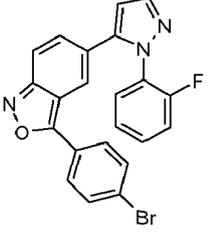
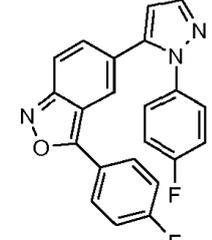
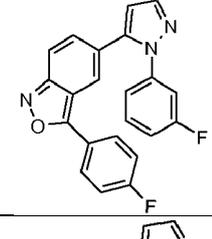
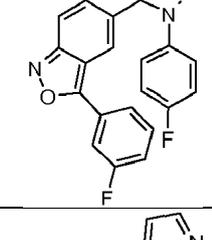
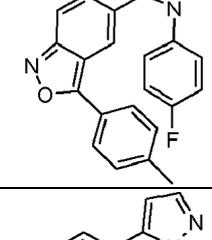
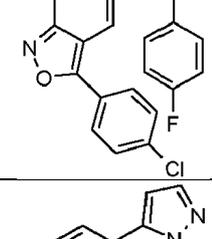
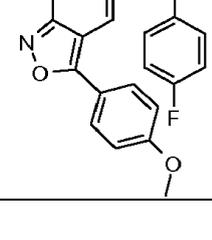
65 Se determinó el valor del control negativo (neutro) para cada placa de ensayo mediante el cálculo del promedio de los

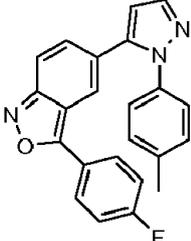
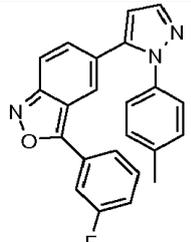
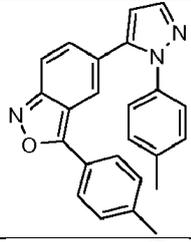
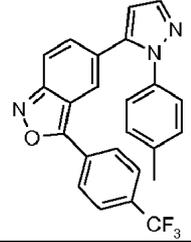
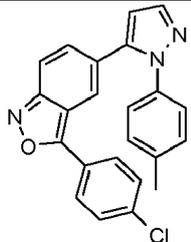
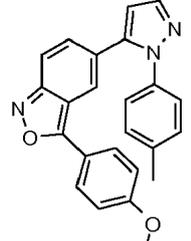
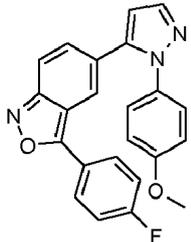
16 pocillos de control negativo. Se calculó la respuesta del compuesto neurogénico para cada compuesto como (compuesto/control negativo)*100.

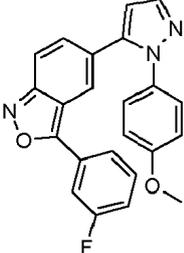
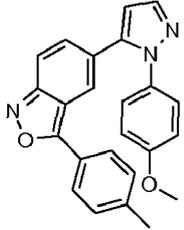
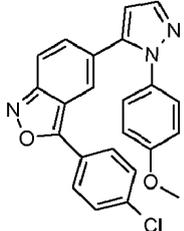
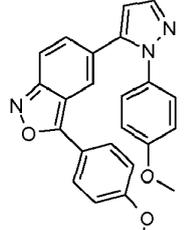
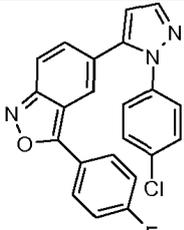
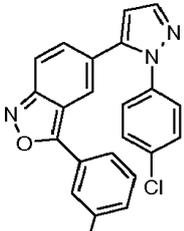
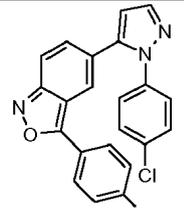
5 Se determinaron los valores de EC₁₅₀ a partir de la curva de dosis-respuesta para cada compuesto de ensayo. La EC₁₅₀ es la concentración de compuesto a la que se alcanza el 150% de la actividad de control (100%). Los compuestos preferentes mostraban una EC₁₅₀ (µM) del orden de <2,8 µM, tal como se muestra en la tabla, a continuación.

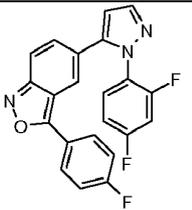
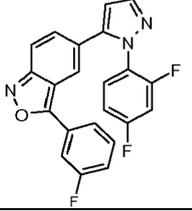
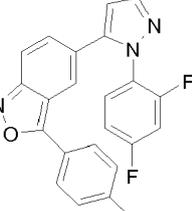
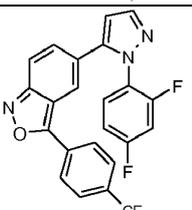
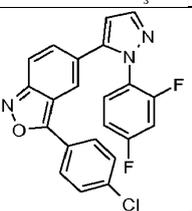
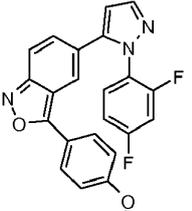
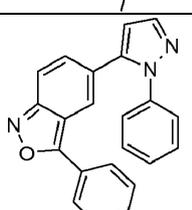
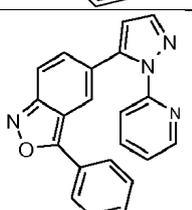
10 Lista de ejemplos y datos de EC₁₅₀

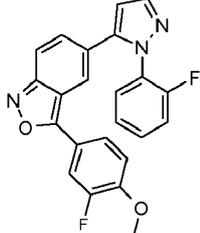
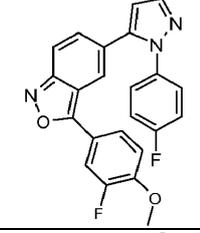
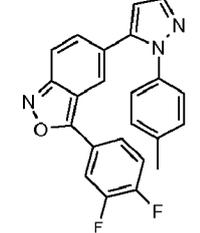
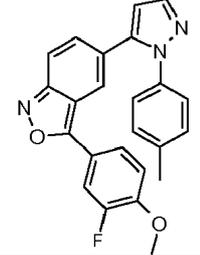
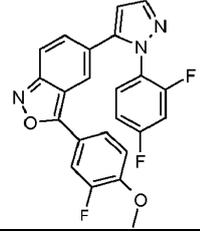
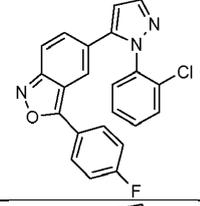
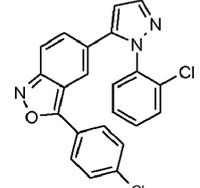
Ej.	Estructura	Nombre	EC ₁₅₀ (µM)
1		3-(4-Fluoro-fenil)-5[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,12
2		3-(3-Fluoro-fenil)-5[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,29
3		5[2-(2-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3- <i>p</i> -tolil-benzo[c]isoxazol	0,12
4		5-[2-(2-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol	0,92
5		3-(4-Cloro-fenil)-5[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,033
6		5[2-(2-Fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol	0,073

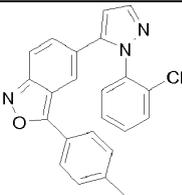
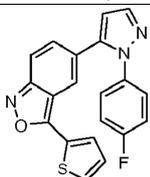
7		3-(4-Bromo-phenil)-5-[2-(2-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]benzo[c]isoxazol	0,054
8		3-(4-Fluoro-phenil)-5-[2-(4-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]benzo[c]isoxazol	0,25
9		3-(4-Fluoro-phenil)-5-[2-(3-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]benzo[c]isoxazol	2,8
10		3-(3-Fluoro-phenil)-5-[2-(4-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]benzo[c]isoxazol	0,56
11		5[2-(4-Fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol	0,23
12		3-(4-Cloro-phenil)-5[2-(4-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]benzo[c]isoxazol	0,26
13		5[2-(4-Fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-phenil)-benzo [c] isoxazol	0,39

14		3-(4-Fluoro-phenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,091
15		3-(3-Fluoro-phenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,14
16		3- <i>p</i> -Tolil-5-(2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,055
17		5-(2- <i>p</i> -Tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-3-(4-trifluorometilfenil)-benzo [c] isoxazol	1,13
18		3-(4-Cloro-phenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,093
19		3-(4-Metoxi-phenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,045
20		3-(4-Fluoro-phenil)-5-[2-(4-metoxi-phenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,36

21		3-(3-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,51
22		5[2-(4-Metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol	0,18
23		3-(4-Cloro-fenil)-5[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,31
24		3-(4-Metoxi-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,26
25		5[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol	0,32
26		5[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol	1,3
27		3-(4-Cloro-fenil)-5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,46

28		5- [2-(2,4-Difluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c] isoxazol	0,07
29		5- [2-(2,4-Difluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c] isoxazol	0,25
30		5[2-(2,4-Difluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3- <i>p</i> -tolil-benzo [c] isoxazol	0,04
31		5- [2-(2,4-Difluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometilfenil)-be nzo[c]isoxazol	0,96
32		3-(4-Cloro-fenil)-5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,073
33		5- [2-(2,4-Difluorofenil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c] isoxazol	0,068
34		3-Fenil-5-(2-fenil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo [c] isoxazol	0,13
35		3-(4-Fluoro-fenil)-5-(2-pyridin-2-il-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-benzo[c]isox azo le	0,04

36		3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-[2-(2-fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,16
37		3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-[2-(4-fluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	1,1
38		3-(3,4-Difluoro-fenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol	0,48
39		3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-(2- <i>p</i> -tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol	0,25
40		5-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-benzo[c]isoxazol	0,23
41		5-[2-(2-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol	0,22
42		3-(4-Cloro-fenil)-5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol	0,3

43		5[2-(2-Chloro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol	0,15
44		5[2-(4-Fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-3-tiofén-2-il-benzo [c] isoxazol	0,17

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, por ejemplo, a modo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, habitualmente no se requiere ningún portador en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), aunque a modo de regla general no resultan necesarios. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

15 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 Tal como se ha indicado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, así como un procedimiento para la producción de dichos medicamentos que comprenda incluir uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, otra u otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

25 Tal como se ha indicado en mayor detalle anteriormente, la utilización de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades anteriormente indicadas también es un objetivo de la presente invención.

30 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral es de entre 0,01 y 20 mg/kg/día, resultando preferente una dosis de entre 0,1 y 10 mg/kg/día para todas las indicaciones indicadas. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se encuentra comprendida entre 0,7 y 1.400 mg al día, preferentemente entre 7 y 700 mg al día.

35 Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

40 Formulación de tableta (granulación húmeda)

ítem	Ingredientes	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra	125	105	30	150

	DTG				
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de preparación

- Mezcla de los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granulado con agua purificada.
- Secado de los gránulos a 50°C.
- Molido de los gránulos en un equipo de molido adecuado.
- Adición del ingrediente 5 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Formulación de cápsula

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

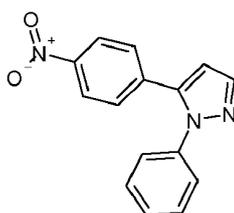
Procedimiento de preparación

- Mezcla de los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
- Adición de los ítems 4 y 5 y mezcla durante 3 minutos.
- Rellenado de una cápsula adecuada.

Parte experimental

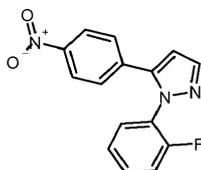
Intermediarios

Intermediario A: 5-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-pirazol



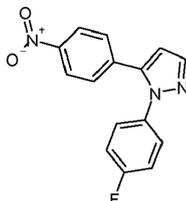
- A una solución bajo agitación de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona [CAS n° 78089-99-3] disponible comercialmente (100 mg, 454 μ moles) en ácido acético (2 ml), se añadió fenilhidrazina (55,7 mg, 50,7 μ l, 499 μ moles) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 2 h a temperatura ambiente antes de calentarla bajo condiciones de reflujo durante 15 h. Posteriormente se evaporó la mezcla de reacción y se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en gel de sílice [heptano/EtOAc (20-80%)], rindiendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (115 mg, 96%), EM (PAI) m/z=266,3 [(M+H)⁺].

Intermediario B: 1-(2-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol



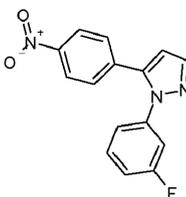
El compuesto del título, un aceite marrón pálido (629 mg, 98%), EM (PAI) $m/z = 284,2 [(M+H)^+]$, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (0,5 g, 2,27 mmoles) y (2-fluoro-fenil)-hidrazina.

5 Intermediario C: 1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol



10 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (1,29 g, 67%), EM (PAI) $m/z=284,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 135°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (4-fluoro-fenil)-hidrazina.

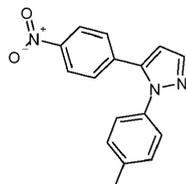
Intermediario D: 1-(3-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol



15 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (1,63 g, 85%), EM (PAI) $m/z=284,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 132°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (3-fluoro-fenil)-hidrazina.

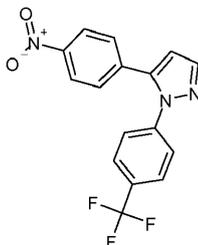
20

Intermediario E: 5-(4-nitrofenil)-1-p-tolil-1H-pirazol

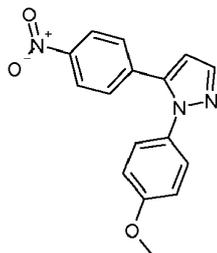


25 El compuesto del título, un sólido naranja (1,37 g, 72%), EM (PAI) $m/z=280,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 121°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (p-tolil)-hidrazina.

30 Intermediario F: 5-(4-nitro-fenil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol



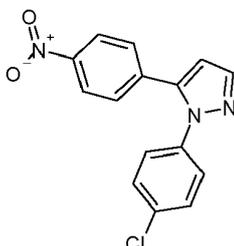
35 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (1,72 g, 76%), EM (PAI) $m/z=334,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 109°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (4-trifluorometil-fenil)-hidrazina.

Intermediario G: 1-(4-metoxi-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol

- 5 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (1,73 g, 86%), EM (PAI) $m/z=296,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 137°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (4-metoxi-fenil)-hidrazina.

Intermediario H: 1-(4-cloro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol

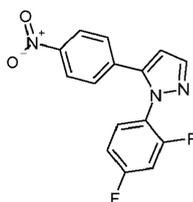
10



- 15 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (1,17 g, 57%), EM (PAI) $m/z=300,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 156°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (4-cloro-fenil)-hidrazina.

Intermediario I: 1-(2,4-difluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol

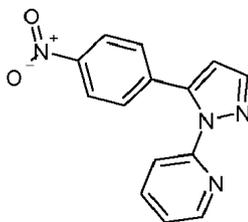
20



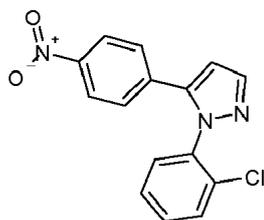
- El compuesto del título, un sólido blanquecino (1,63 g, 79%), EM (PAI) $m/z=300,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 113,5°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (1,5 g, 6,81 mmoles) y (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina.

Intermediario K: 2-[5-(4-nitrofenil)-pirazol-1-il]-piridina

30



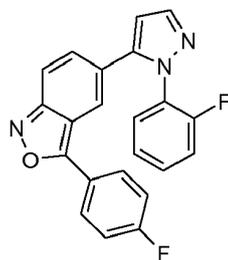
- El compuesto del título, un aceite marrón (514 mg, 85%), EM (PAI) $m/z=267,2 [(M+H)^+]$, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (0,5 g, 2,27 mmoles) y 2-hidrazinil-piridina.

Intermediario L: 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol

- 5 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (0,65 g, 96%), EM (PAI) $m/z=300,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 130°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1 a partir de (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-nitrofenil)-propenona disponible comercialmente [CAS n° 78089-99-3] (0,5 g, 2,27 mmoles) y (2-cloro-fenil)-hidrazina.

Ejemplo 1

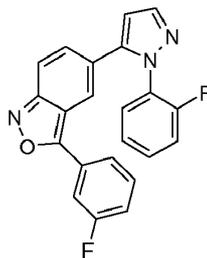
10

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

- 15 Una mezcla de hidróxido sódico (282 mg, 7,06 mmoles) y MeOH (2,5 ml) se dejó bajo agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió 1-(2-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (200 mg, 706 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (143 mg, 127 μ l, 1,06 moles), y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2x40 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron.
- 20 El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, 95:5), seguido de cristalización (acetato de etilo/heptano), rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (184 mg, 70%), EM (PAI) $m/z=374,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 171°C.

Ejemplo 2

25

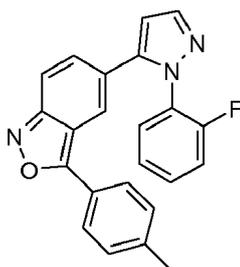
3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

- 30 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (73 mg, 55%), EM (PAI) $m/z=374,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 186°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 3

35

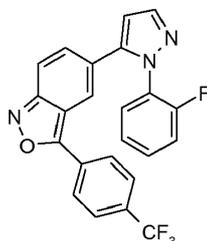
5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido verde pálido (92 mg, 71%), EM (PAI) $m/z=370,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 173°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 4

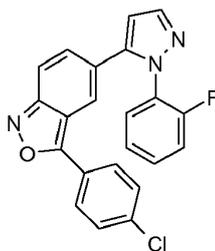
10 5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (88 mg, 59%), EM (PAI) $m/z=424,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 156°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 5

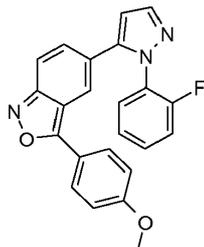
20 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (96 mg, 70%), EM (PAI) $m/z=390,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 191°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 6

30 5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol



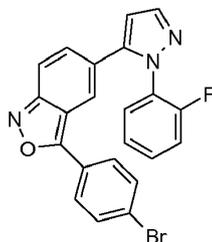
El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (27 mg, 20%), EM (PAI) $m/z=386,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 134°C, se preparó

siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 7

5

3-(4-bromo-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

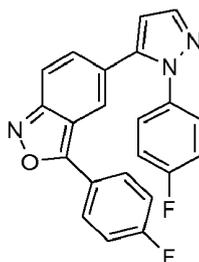


10 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (108 mg, 71%), EM (PAI) $m/z=434,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 202°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-bromo-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 8

15

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

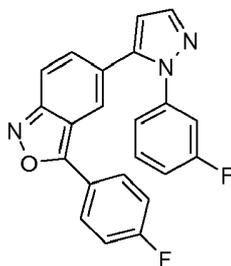


20 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (41 mg, 31%), EM (PAI) $m/z=374,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 159°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 9

25

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

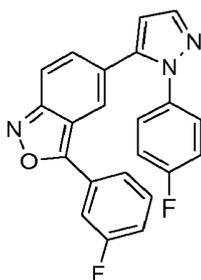


30 El compuesto del título, un sólido gris pálido (74 mg, 56%), EM (PAI) $m/z=374,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 175°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(3-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario D) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 10

35

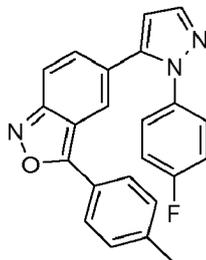
3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (74 mg, 56%), EM (PAI) $m/z=374,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 176°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 11

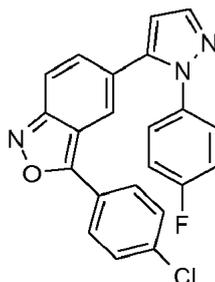
10 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo (28 mg, 22%), EM (PAI) $m/z=370,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 158°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 12

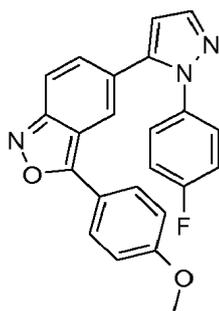
20 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido amarillo (81 mg, 59%), EM (PAI) $m/z=390,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 188°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 13

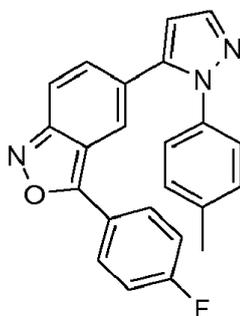
30 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido amarillo (35 mg, 26%), EM (PAI) $m/z=386,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 153°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluorofenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-metoxifenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 14

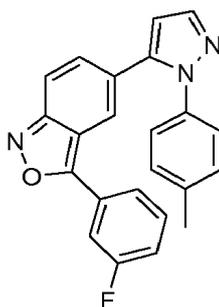
3-(4-fluorofenil)-5-(2-(p-tolil)-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido gris pálido (50 mg, 38%), EM (PAI) $m/z=370,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 173°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitrofenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluorofenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 15

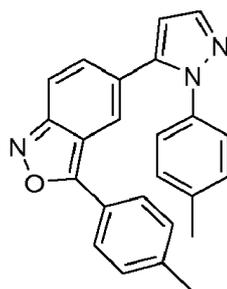
3-(3-fluorofenil)-5-(2-(p-tolil)-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido verde pálido (95 mg, 72%), EM (PAI) $m/z=370,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 207°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitrofenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluorofenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 16

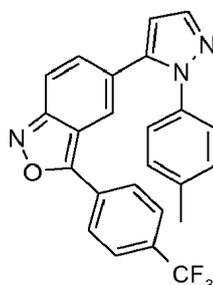
3-p-tolil-5-(2-(p)-toli-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido amarillo (35 mg, 27%), EM (PAI) $m/z=366,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 190°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 17

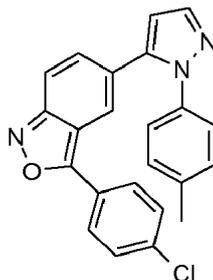
10 5-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo (41 mg, 27%), EM (PAI) $m/z=420,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 173°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 18

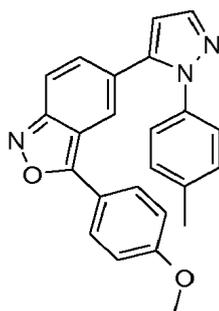
20 3-(4-cloro-fenil)-5-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido verde pálido (107 mg, 78%), EM (PAI) $m/z=386,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 204°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 19

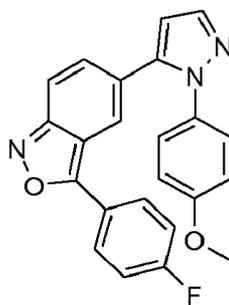
30 3-(4-metoxi-fenil)-5-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (17 mg, 12%), EM (PAI) $m/z=382,4 [(M+H)^+]$, p.f.: 165°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 20

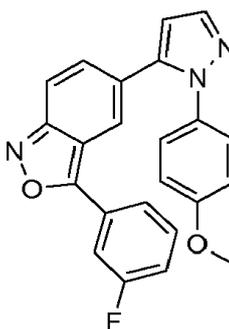
10 3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido verde pálido (51 mg, 39%), EM (PAI) $m/z=386,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 179°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario G) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 21

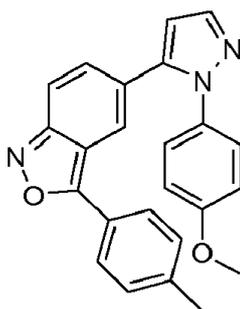
20 3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido verde pálido (81 mg, 62%), EM (PAI) $m/z=386,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 203°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario G) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 22

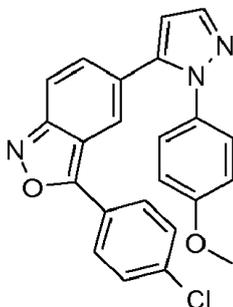
30 5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido verde pálido (32 mg, 25%), EM (PAI) $m/z=382,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 159°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario G) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 23

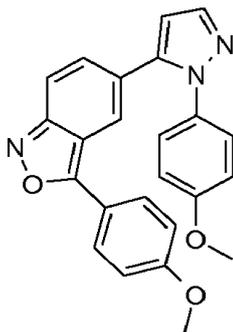
10 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (85 mg, 63%), EM (PAI) $m/z=402,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 177°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario G) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 24

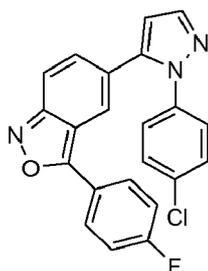
20 3-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido amarillo (7 mg, 5%), EM (PAI) $m/z=398,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 133°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario G) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 25

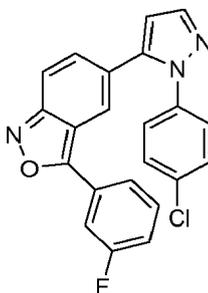
30 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido amarillo (28 mg, 22%), EM (PAI) $m/z=390,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 154°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-cloro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario H) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 26

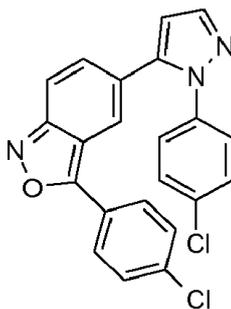
10 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (46 mg, 35%), EM (PAI) $m/z=390,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 184°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-clorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario H) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 27

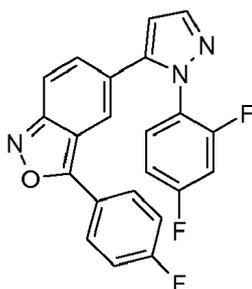
20 3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido verde pálido (111 mg, 82%), EM (PAI) $m/z=406,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 222°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-clorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario H) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 28

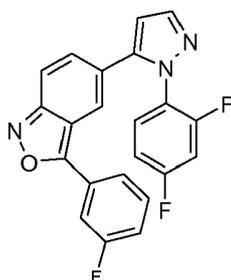
30 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido gris pálido (22 mg, 17%), EM (PAI) $m/z=392,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 149°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 29

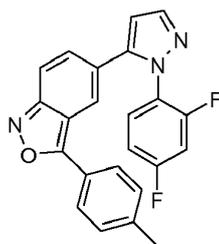
10 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (85 mg, 65%), EM (PAI) $m/z=392,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 165°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 30

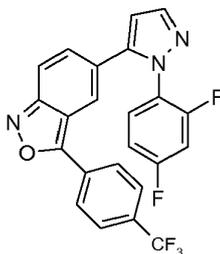
20 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (13 mg, 10%), EM (PAI) $m/z=388,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 147°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

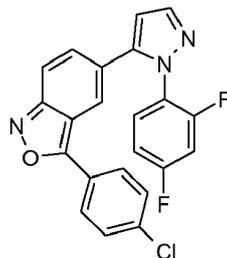
Ejemplo 31

30 5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (18 mg, 12%), EM (PAI) $m/z=442,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 159°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-trifluorometil-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

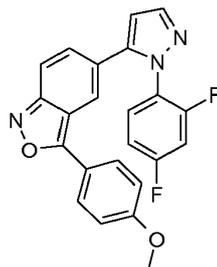
5

Ejemplo 323-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol

10

El compuesto del título, un sólido verde pálido (71 mg, 53%), EM (PAI) $m/z=408,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 155°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

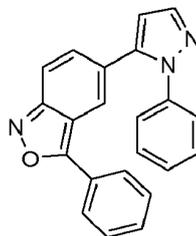
15

Ejemplo 335-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol

20

El compuesto del título, un sólido amarillo (21 mg, 16%), EM (PAI) $m/z=404,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 165°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-metoxi-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

25

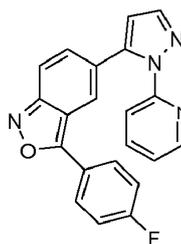
Ejemplo 343-fenil-5-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol

30

El compuesto del título, un sólido gris pálido (37 mg, 29%), EM (PAI) $m/z=338,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 163°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-fenil-1H-pirazol (intermediario A) (100 mg, 353 μ moles) y 2-fenil-acetonitrilo disponible comercialmente.

35

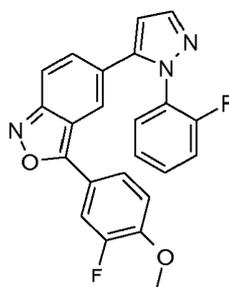
Ejemplo 353-(4-fluoro-fenil)-5-(2-piridín-2-il-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido verde pálido (65 mg, 49%), EM (PAI) $m/z=357,1 [(M+H)^+]$, p.f.: 175°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 2-[5-(4-nitrofenil)-pirazol-1-il]-piridina (intermediario K) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 36

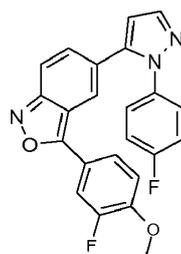
10 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido amarillo (55 mg, 39%), EM (PAI) $m/z=404,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 168°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario B) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3,4-difluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (intercambio de un flúor por metoxi durante la reacción).

Ejemplo 37

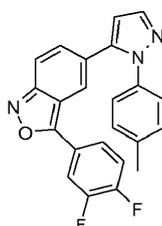
20 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido amarillo (58 mg, 41%), EM (PAI) $m/z=404,4 [(M+H)^+]$, p.f.: 162°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3,4-difluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (intercambio de un flúor por metoxi durante la reacción).

Ejemplo 38

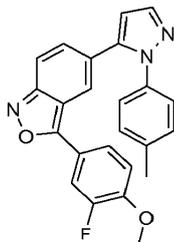
30 3-(3,4-difluoro-fenil)-5-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido amarillo pálido (22 mg, 16%), EM (PAI) $m/z=388,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 198°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3,4-difluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (ver el Ejemplo 39).

Ejemplo 39

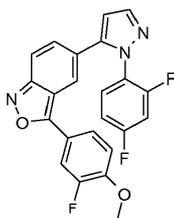
3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido amarillo (57 mg, 40%), EM (PAI) $m/z=400,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 197°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 5-(4-nitro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol (intermediario E) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3,4-difluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (intercambio parcial de un flúor por metoxi durante la reacción; ver también el Ejemplo 38).

Ejemplo 40

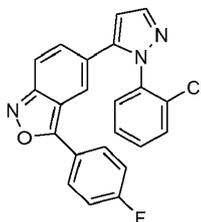
5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido amarillo (64 mg, 46%), EM (PAI) $m/z=422,3 [(M+H)^+]$, p.f.: 183°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2,4-difluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(3,4-difluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente (intercambio de un flúor por metoxi durante la reacción).

Ejemplo 41

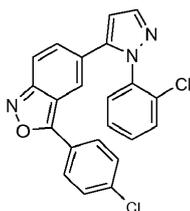
5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol



El compuesto del título, un sólido verde (53 mg, 41%), EM (PAI) $m/z=390,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 161°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario I) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-fluoro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 42

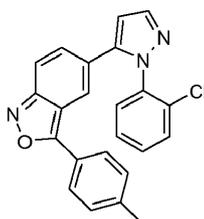
3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol



5 El compuesto del título, un sólido gris (110 mg, 81%), EM (PAI) $m/z=406,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 172°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario L) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(4-cloro-fenil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 43

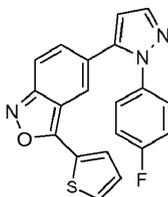
10 5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-yl]-3-p-tolil-benzo[c]isoxazol



15 El compuesto del título, un sólido verde pálido (39 mg, 30%), EM (PAI) $m/z=386,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 176°C, se preparó siguiendo el método general del intermediario 1, a partir de 1-(2-clorofenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario L) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(p-tolil)-acetonitrilo disponible comercialmente.

Ejemplo 44

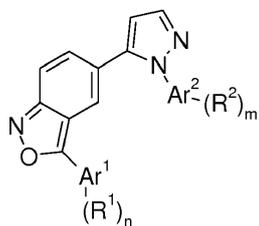
20 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-yl]-3-tiofén-2-il-benzo[c]isoxazol



25 El compuesto del título, un sólido marrón pálido (13 mg, 10%), EM (PAI) $m/z=362,2 [(M+H)^+]$, p.f.: 154°C, se preparó siguiendo el método general del Ejemplo 1, a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-pirazol (intermediario C) (100 mg, 353 μ moles) y 2-(tiofén-2-il)-acetonitrilo disponible comercialmente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



5

en la que:

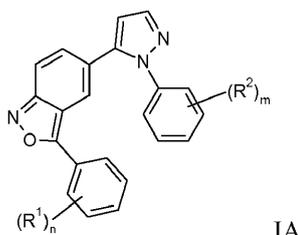
Ar¹/Ar² son fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 elementos,

R¹/R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF₃ o alcoxi inferior,

n,m son 1 o 2,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, con la excepción del compuesto 2,1-bencisoxazol, 3-(4-clorofenil)-5-(1-fenil-1H-pirazol-5-ilo).

2. Compuesto de fórmula IA que comprende los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1



IA

en la que:

R¹/R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF₃ o alcoxi inferior,

n,m son 1 o 2,

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero correspondiente y/o isómeros ópticos del mismo, con la excepción del compuesto 2,1-bencisoxazol, 3-(4-clorofenil)-5-(1-fenil-1H-pirazol-5-ilo).

3. Compuesto de fórmula IA según la reivindicación 1 ó 2, en el que los compuestos son:

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-bromo-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,

3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,

3-(3-fluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,

3-*p*-tolil-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,

5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-cloro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-metoxi-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,

3-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(3-fluoro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,

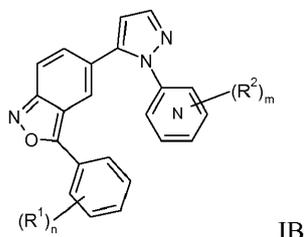
3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

3-(4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,

5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,

- 5-*[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,*
3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 5 *5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol,*
5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-benzo[c]isoxazol,
3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,
 10 *3-fenil-5-(2-fenil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,*
3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol,
*3-(3,4-difluoro-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,*
*3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-5-(2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol,*
 15 *5-[2-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-benzo[c]isoxazol,*
5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-benzo[c]isoxazol,
3-(4-cloro-fenil)-5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-benzo[c]isoxazol o
*5-[2-(2-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-*p*-tolil-benzo[c]isoxazol.*

- 20 4. Compuesto de fórmula IB que comprende los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1



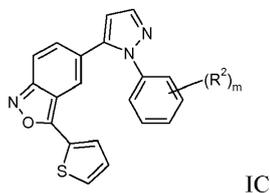
en la que:



- 25 es un anillo piridina, en el que el átomo de N puede encontrarse en posiciones diferentes,
 R^1/R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF_3 o alcoxi inferior, y
 n, m son 1 o 2,
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico
 30 correspondiente del mismo.

5. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 4, en el que el compuesto es 3-(4-fluoro-fenil)-5-(2-piridín-2-il-2H-pirazol-3-il)-benzo[c]isoxazol.

- 35 6. Compuesto de fórmula IC que comprende los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1

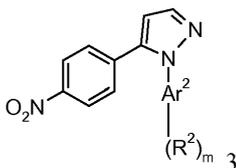


en la que:

- 40 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF_3 o alcoxi inferior, y
 m es 1 ó 2;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su enantiómero y/o isómero óptico
 45 correspondiente del mismo.

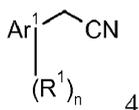
7. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 6, en el que el compuesto es 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-tiofén-2-il-benzo[c]isoxazol.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I según se define en cualquiera de las
 50 reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo el procedimiento:
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

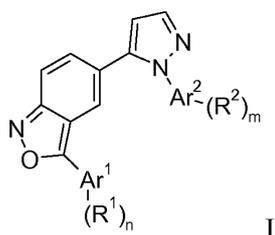


con un compuesto de fórmula:

5



produciendo un compuesto de fórmula:



10

en la que:

15

Ar¹/Ar² son fenilo o un heteroarilo de 5 o 6 elementos, R¹/R² es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, CF₃ o alcoxi inferior y n, m son 1 o 2, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para la utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, el envejecimiento normal, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones cognitivas, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición, el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus, la terapia de radiación, el estrés crónico, el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina y la cocaína.

30

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización como sustancias terapéuticas activas.

35

12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización como sustancias terapéuticas activas en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, el envejecimiento normal, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones cognitivas leves, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición, el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus, la terapia de radiación, el estrés crónico, el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina y la cocaína.

40

45

13. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la esquizofrenia, el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, la depresión mayor, los trastornos bipolares, los trastornos de ansiedad, el envejecimiento normal, la epilepsia, la degeneración retiniana, la lesión cerebral traumática, la lesión de la médula espinal, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de pánico, la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de

Alzheimer, las alteraciones cognitivas leves, la disfunción cognitiva inducida por quimioterapia, el síndrome de Down, los trastornos del espectro autista, la pérdida de audición, el tinnitus, la ataxia espinocerebelar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, el ictus, la terapia de radiación, el estrés crónico, el abuso de fármacos neuroactivos, tales como el alcohol, los opiáceos, la metanfetamina, la fenciclidina y la cocaína.

5