

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 181**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010** **PCT/EP2010/055693**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010** **WO10127974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010** **E 10715269 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2427459**

54 Título: **Derivados de isoxazol-tiazol como agonistas inversos del receptor GABA A para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos**

30 Prioridad:

05.05.2009 EP 09159411

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

14.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

JAKOB-ROETNE, ROLAND;
LUCAS, MATTHEW, C. y
THOMAS, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 601 181 T3

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

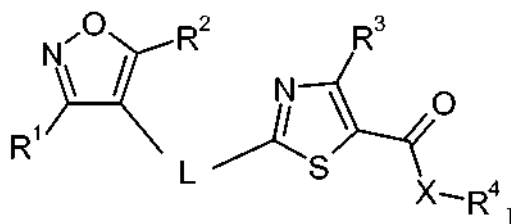
DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazol-tiazol como agonistas inversos del receptor GABA A para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos

La presente invención se refiere a derivados de isoxazol-tiazol que tienen afinidad y selectividad por receptores GABA A $\alpha 5$, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como sustancias terapéuticamente activas.

Campo técnico

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



en la que los sustituyentes y las variables son como se describen posteriormente y en las reivindicaciones.

Técnica anterior

Los receptores del neurotransmisor inhibitor principal, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales iónicos abiertos por ligando y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores unidos a proteína G. El complejo receptor GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, está compuesto principalmente por subunidades α , β y γ . En la actualidad, se han clonado y secuenciado un número total de 21 subunidades del receptor GABA A. Se requieren tres tipos de subunidades (α , β y γ) para la construcción de los receptores GABA A recombinantes que mimeticen de la forma más parecida las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células cerebrales de mamífero. Existe una fuerte evidencia de que el sitio de unión a benzodiacepina está entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ mimetiza numerosos efectos de los subtipos BzR de tipo I clásicos, mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan BzR de tipo II.

McNamara y Skelton han mostrado en *Psychobiology*, 1993, 21:101-108 que el agonista inverso del receptor de benzodiacepina β -CCM mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, β -CCM y otros agonistas inversos convencionales del receptor de benzodiacepina son proconvulsivos o convulsivos, lo que evita su uso como agentes de mejora cognitiva en seres humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades del receptor GABA A, mientras que se puede usar un agonista inverso parcial o completo del receptor GABA A $\alpha 5$ que esté relativamente exento de actividad frente a los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ para proporcionar una sustancia terapéuticamente activa que sea útil para mejorar las facultades cognitivas con una actividad proconvulsiva reducida o sin actividad proconvulsiva. También es posible usar agonistas inversos del receptor GABA A $\alpha 5$ que no estén exentos de actividad frente a los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen $\alpha 5$. Sin embargo, son preferentes los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y están relativamente exentos de actividad frente a GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Se ha publicado literatura que establece la conexión entre las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de diversas enfermedades y trastornos del Sistema Nervioso Central, tales como *Neuroscience Letts.*, 2005, 381, 108-13, *Neuropsychobiology*, 2001, 43(3), 141-44, *Amer. J. Med. Genetics*, 2004, 131B, 51-9, *Autism* 2007, 11(2): 135-47, *Investigación Clínica*, 2007, 48, 529-41, *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 411-13, *Neuroscience Letts.*, 2008, 433, 22-7 y *Cell* 2008, 135, 549-60.

El documento de Patente WO 2007/137954 A1 desvela derivados de isoxazol como agonistas inversos del receptor GABA A $\alpha 5$ para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos.

Descripción detallada de la invención

Los objetivos de la presente invención son un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, medicamentos que los contienen y su fabricación así

como los compuestos mencionados anteriormente para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor GABA A $\alpha 5$. Los compuestos de la presente invención son preferentemente agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$.

- 5 Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar, solos o en combinación con otros fármacos, como potenciadores cognitivos o para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los
10 ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno
15 por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención.

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

- 20 La expresión "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical de hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con ramificación individual o múltiple, mediante la cual el grupo alquilo comprende en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo) y similares. Los "alquilo inferior" preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Los más preferentes son metilo, etilo, isopropilo y n-butilo.

- 25 La expresión "alquilo inferior sustituido con", sola o en combinación con otros grupos, se refiere un alquilo inferior, que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes, preferentemente 1-5 sustituyentes, seleccionados individualmente entre el grupo que se especifica para el "alquilo inferior sustituido con" específico, es decir por ejemplo acetamidilo, acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi
30 inferior, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, nitro, alquil inferior-S(O)₂- y similares. Los sustituyentes preferentes son hidroxilo, fluoro y ciclopropilo. El "alquilo inferior sustituido con" preferente son 1-hidroximetil-propilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-hidroxil-1,1-dimetil-etilo, 2-hidroxil-1-hidroximetil-etilo, 2-hidroxil-1-metil-etilo, 2-hidroxil-2-metil-propilo, 2-hidroxil-etilo, 2-hidroxil-propilo, ciclopropilmetilo, ciclopropil-metilo.

- 35 El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, representa cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br). El halógeno preferente es flúor.

- 40 El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende de 6 a 14, preferentemente de 6 a 10, átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático, por ejemplo fenilo (Ph), bencilo, naftilo, bifenilo o indanilo. El "arilo" preferente es fenilo.

- 45 La expresión "arilo sustituido con", sola o en combinación con otros grupos, se refiere a un arilo que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes, preferentemente 1-4 sustituyentes, mediante la cual es posible la sustitución en cada átomo de anillo individualmente, con un sustituyente seleccionado individualmente entre el grupo que se especifica para el "arilo sustituido con" específico, es decir, por ejemplo amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro y alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxil-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, COO-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior, alquil inferior-CO- y similares.

- 55 El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo individual de 4 a 8 miembros o múltiples anillos condensados que comprenden de 6 a 14, más preferentemente de 6 a 10, átomos de anillo y que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, en cuyo grupo al menos un anillo heterocíclico es aromático. Algunos ejemplos de tales grupos incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzotiazinilo, benzotienilo y similares. Los "heteroarilo" preferentes son piridinilo y pirazolilo.

- 60 La expresión "heteroarilo sustituido con", sola o en combinación con otros grupos, se refiere a un heteroarilo que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes, preferentemente 1-4 sustituyentes, mediante la cual es posible la sustitución en cada átomo de anillo individualmente, seleccionada individualmente entre el grupo que se especifica para el "heteroarilo sustituido con" específico, es decir, por ejemplo amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo

5 sustituyentes preferentes son H, F y Me. Los "heteroarilo sustituido con" preferentes son metil-heteroarilo, alquil inferior-heteroarilo, alquil inferior-pirazolilo, fluoro-heteroarilo, halógeno-heteroarilo y halógeno-piridinilo. Los más preferentes son 1-metil-pirazolilo y 5-fluoro-piridinilo.

10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados individualmente entre N, O o S. Son preferentes 1 o 2 heteroátomos de anillo. El heterociclilo puede ser parte de un anillo espirobicíclico. Son preferentes los heterociclilos de 4 a 6 miembros, más preferentes los heterociclilos de 5 a 6 miembros, conteniendo cada uno 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O o S. Algunos ejemplos de tales "heterociclilo" incluyen pirrolidinilo (pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo (tetrahidrofurilo), tetrahidrotienilo, tetrahidropiridilo (tetrahidropiridinilo),
15 tetrahidropirranilo (tetrahidropirilo), azetidilo (azetidinilo), tiazolidilo (tiazolidinilo), oxazolidilo (oxazolidinilo), piperidilo (piperidinilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, diazepanilo, oxazepanilo y similares. Los "heterociclilo" preferentes son 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, 1,1-di-oxo-tiomorfolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azetidinilo.

La expresión "heterociclilo sustituido con", sola o en combinación con otros grupos, se refiere a un heterociclilo, que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes, preferentemente 1-4 sustituyentes, mediante la cual es posible la sustitución en cada átomo de anillo individualmente, con un sustituyente seleccionado individualmente entre el grupo que se especifica para el "heterociclilo sustituido con" específico, es decir, por ejemplo entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro y alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, alquil inferior-COO-, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior, alquil inferior-CO- y similares. Los sustituyentes preferentes son hidroxilo, fluoro y metilo. Los "heterociclilo sustituido con" preferentes son metoxi-heterociclilo, alcoxi inferior-heterociclilo, alcoxi inferior-azetidínilo, fluoro-heterociclilo, halógeno-heterociclilo y halógeno-azetidínilo. Los más preferentes son 3-metoxi-azetidínilo y 3,3-difluoro-azetidínilo.

35 preferentes son ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

40 que se especifica para el "cicloalquilo sustituido con" específico, es decir, por ejemplo entre halógeno, halógeno-alcoxi inferior, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, nitro, alquil inferior-S(O)₂- y similares. El sustituyente preferente es hidroxilo. Los "cicloalquilo sustituido con" preferentes son hidroxilo-cicloalquilo e hidroxilo-ciclopentilo. El más preferente es 2-hidroxilo-ciclopentilo.

La expresión "alcoxi inferior", sola o en combinación con otros grupos, representa un radical "-O-alquilo" que puede ser lineal o ramificado, con ramificación individual o múltiple, mediante la cual el grupo alquilo comprende en general de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (terc-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Los "alcoxi inferior" preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

55 clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares.

60 refieren a vehículos y sustancias auxiliares tales como eluentes y excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

65 individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros

5 ópticos y se pretende que la totalidad de los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y en forma compuestos puros o parcialmente puros se incluya dentro de la presente invención. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros y sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología que se desvela en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía rayos X de productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de un modo tal que se aislen enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

15 Los sustituyentes en un doble enlace o un anillo pueden estar presentes en forma cis (=Z-) o trans (=E-), a menos que la estereoquímica se represente de forma explícita en el correspondiente compuesto de fórmula I.

20 La expresión "composición farmacéutica" incluye un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas. Preferentemente, incluye un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones e interacciones de uno o más de los ingredientes.

25 La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en el presente documento.

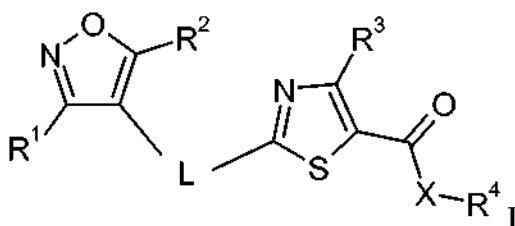
Tabla 1: abreviaturas

solución salina saturada	agua saturada con cloruro sódico
BuLi	butil litio
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMP	ftalato de dimetilo
HCl	clorhidrato
KCl, CaCl ₂ , MgCl ₂	cloruro potásico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio
LDA	diisopropilamida de litio
LiOH, NaOH	hidróxido de litio, hidróxido sódico
Me ₃ Al	trimetilaluminio
MeOH, EtOH	metanol, etanol
EM	espectro de masas
on	durante una noche
ta	temperatura ambiente
sal de Seignette	tartrato potásico sódico
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
THF	tetrahidrofurano

30 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos de uso, y métodos para preparar los compuestos meseros anteriormente.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que se define en el presente documento y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

35 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula I,



en la que

- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en
- i) alquilo inferior,
 - ii) alquilo inferior sustituido con 1-5 halógenos,
 - iii) arilo,
 - 10 iv) arilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro, alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, COO-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior y alquil inferior-CO-,
 - v) heteroarilo, y
 - vi) heteroarilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro, alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, alquil inferior-COO-, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior y alquil inferior-CO-,
 - 25 R² es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo;
 - R³ es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con 1-5 halógenos;
 - 30 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en
 - i) H,
 - ii) alquilo inferior,
 - iii) alquilo inferior sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acetamidilo, acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi inferior, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, nitro y alquil inferior-S(O)₂-,
 - iv) arilo,
 - v) heteroarilo,
 - vi) heteroarilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro, alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, alquil inferior-COO-, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior, y alquil inferior-CO-,
 - 45 vii) cicloalquilo,
 - viii) cicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo,
 - ix) heterociclilo,
 - x) -NR⁶R⁷;
 - 50 R⁵ es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con 1-5 halógenos; o R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo o un heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo inferior, ciano, ciano-alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, nitro, alquil inferior-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo inferior, alquil inferior-COO-alquilo inferior, alquil inferior-COO-, CO-N(alquil inferior, H)-alquilo inferior, CO-N(alquil inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior, y alquil inferior-CO-,
 - 55

inferior, alquil inferior)-alquilo inferior, CO-NH₂-alquilo inferior y alquil inferior-CO-;

R⁶ es H o alquilo inferior;

R⁷ es H o alquilo inferior;

5 L es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-NH- o -CH=CH-,

o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH₂-CH₂-.

10

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH₂-O-.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L unido al resto de isoxazol es "-isoxazol-CH₂-O-".

15 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH₂-NH-.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L unido al resto de isoxazol es "-isoxazol-CH₂-NH-".

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH=CH-.

20

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH=CH- en configuración *cis*.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que L es -CH=CH- en configuración *trans*.

25 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁵ es H.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁵ es alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁵ es alquilo inferior sustituido con 1-5 halógenos.

30

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R² es H o alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R² es H o metilo.

35 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R² es H.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R² es alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R² es metilo.

40

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R³ es H o alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R³ es H o metilo.

45 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R³ es H.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R³ es alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R³ es metilo.

50

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo inferior,

55 iii) alquilo inferior sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo, halógeno e hidroxilo,

iv) heteroarilo sustituido con 1-2 alquilo inferior,

v) cicloalquilo,

vi) cicloalquilo sustituido con 1-2 hidroxilo,

vii) heterociclilo, y

60 viii) -NR⁶R⁷, seleccionándose individualmente R⁶ y R⁷ entre alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

i) alquilo inferior,

65 ii) alquilo inferior sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo e hidroxilo,

iii) cicloalquilo, y

iv) heterociclilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es isopropilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 2-hidroxi-etilo, ciclopropil-metilo, ciclobutilo o 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo.

5 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es H.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es alquilo inferior.

10 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es metilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es etilo.

15 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es isopropilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es alquilo inferior sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo, halógeno e hidroxi.

20 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 1-hidroximetil-propilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-1-metil-etilo.

25 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2,2,2-trifluoro-etilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo.

30 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-2-metil-propilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-etilo.

35 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-propilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es ciclopropil-metilo.

40 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es H, 2-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroximetil-propilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, 1-metil-1-pirazolilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopropil-metilo, etilo, H, isopropilo, metilo, morfolinilo, $-N(CH_3)_2$, tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

45 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es heteroarilo sustituido con uno o múltiples alquilo inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 1-metil-1-pirazolilo.

50 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es cicloalquilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es ciclobutilo.

55 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es ciclopropilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es cicloalquilo sustituido con 1-4 hidroxilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 2-hidroxi-ciclopentilo.

60 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es heterociclilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo.

65 Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es morfolinilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R^4 es tetrahidrofurano.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ es tetrahidropiraniilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ es -NR⁶R⁷, seleccionándose individualmente R⁶ y R⁷ entre alquilo inferior.

5

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ es -N(CH₃)₂.

10

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo o un heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alcoxi inferior.

15

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, morfolinilo, 3,3-difluoro-azetidiniilo, 3-metoxi-azetidiniilo, azetidiniilo o 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo.

20

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un tiomorfolinilo, morfolinilo, azetidiniilo o 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo.

25

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un tiomorfolinilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un morfolinilo.

30

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un azetidiniilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo.

35

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

40

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alcoxi inferior.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 3,3-difluoro-azetidiniilo, o 3-metoxi-azetidiniilo.

45

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un 3,3-difluoro-azetidiniilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un 3-metoxi-azetidiniilo.

50

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁶ es metilo.

Cierta realización de la invención es un compuesto, en el que R⁷ es metilo.

55

Cierta realización de la invención es un compuesto, seleccionado entre el grupo que consiste en

60

(1,1-Dioxotiomorfolin-4-il)-(2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-il)-metanona,
 (2-((E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona,
 (2-((E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona,
 (2-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil)-4-metil-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il)-(3,3-difluoro-azetidini-1-il)-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il)-(3-metoxi-azetidini-1-il)-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il)-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 {4-Metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona,
 Isopropilamida del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (2-hidroxi-1-metil-etil)-amida,

65

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 5 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 10 (Tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 15 carboxílico,
 Amida 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 N',N'-Dimetil-hidrazida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Morfolin-4-ilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 20 ((R)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((S)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 carboxílico,
 ((1S,2S)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 25 carboxílico,
 (1-Metil-1-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((1SR,2SR)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 carboxílico,
 30 Ciclobutilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 carboxílico,
 35 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Etilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Metilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 40 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 ((R)-Tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 ((S)-Tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 45 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(Z)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 50 (Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (S-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((R)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 55 (2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 60 ((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 65 Ciclopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,

[illegible]

Metilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico, y
 Azetidin-1-il-{2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-metanona,

5 o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

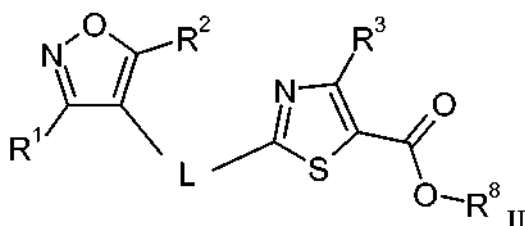
Cierta realización de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

- 10 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclobutilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 15 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 20 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico, y
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,

o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

- 25 Cierta realización de la invención es (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables.

Cierta realización de la invención es un compuesto de fórmula II,



30

en la que R¹, R², R³ son como se definen en el presente documento y

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en

35

- i) H,
 ii) alquilo inferior,
 iii) alquilo inferior sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acetamidilo,
 acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi inferior,
 40 heterociclilo, hidroxilo, alcoxi inferior, (alquil inferior, alquil inferior)N-, (alquil inferior, H)N-, nitro y alquil inferior-S(O)₂-; y

L es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-NH- o -CH=CH-, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.

- 45 Cierta realización de la invención es un compuesto de fórmula II, en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, arilo, heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1-2 halógenos; R² es alquilo inferior; R³ es H o alquilo inferior; R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo inferior; y L es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-NH- o -CH=CH-, o sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Cierta realización de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

- Éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Éster de metilo del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 55 Éster de metilo del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico, y
 Éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico.

Cierta realización de la invención es un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula R^4R^5NH (III) con un compuesto de fórmula II, en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 son como se definen en el presente documento y L es CH_2-CH_2- , $-CH_2-O-$ o $-CH=CH-$, en condiciones de reacción convencionales tales como TBTU y base de Hünig en DMF.

5 Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento, siempre que se prepare mediante un proceso como se ha definido anteriormente.

10 Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o afección mediado por el receptor GABA A $\alpha 5$, o que se puede tratar mediante la modulación del receptor GABA A $\alpha 5$.

20 Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor GABA A $\alpha 5$.

25 Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, 30 trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

35 Cierta realización de la invención es una sustancia terapéuticamente activa, que comprende un compuesto como se describe en el presente documento.

40 Cierta realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Cierta realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se describe en el presente documento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o afección mediado por el receptor GABA A $\alpha 5$, o que se puede tratar mediante la modulación del receptor GABA A $\alpha 5$.

45 Cierta realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia 50 multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

60 Cierta realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o afección mediado por el receptor GABA A $\alpha 5$, o que se puede tratar mediante la modulación del receptor GABA A $\alpha 5$.

65 Cierta realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que están relacionados con el receptor GABA A $\alpha 5$.

Cierta realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

Cierta realización de la invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para la preparación de potenciadores cognitivos.

Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un trastorno o afección mediado por el receptor GABA A $\alpha 5$, o que se puede tratar mediante la modulación del receptor GABA A $\alpha 5$.

Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que están relacionados con el receptor GABA A $\alpha 5$.

Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

Cierta realización de la invención es un compuesto como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o para su uso como potenciadores cognitivos.

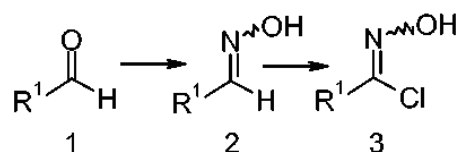
Las indicaciones preferentes que usan los compuestos de la presente invención son trastornos cognitivos, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer. Las indicaciones más preferentes son esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer. La indicación particularmente preferente es enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. El material de partida está disponible en el mercado o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. Cualquier residuo y cualquier variable definidos anteriormente continuarán teniendo el significado definido anteriormente a menos que se

indique otra cosa.

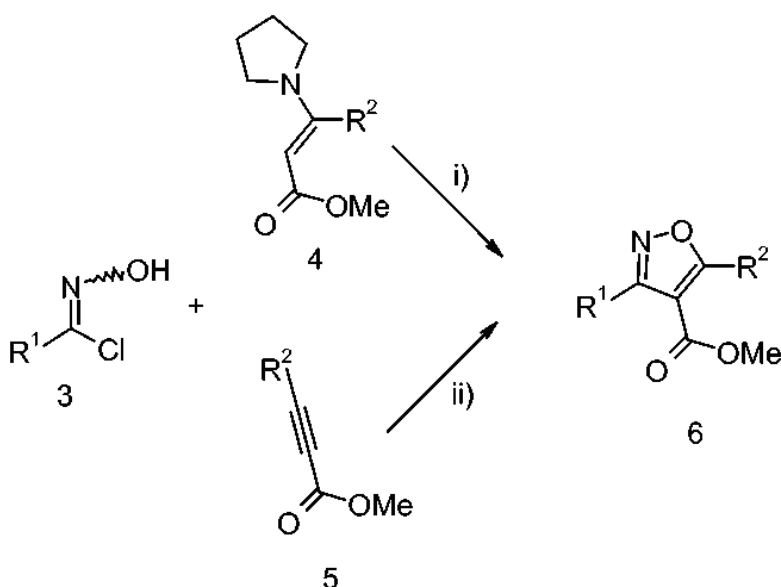
Esquemas de reacción

- 5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas. El material de partida está disponible en el mercado o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos. Cualquier residuo y cualquier variable definidos anteriormente continuarán teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique otra cosa.
- 10 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:
- 15 A) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente adecuado, tal como etanol y agua en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso para dar un compuesto de fórmula 2, seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con un agente de cloración tal como N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF para dar un compuesto de fórmula 3.



Esquema 1: Síntesis de los compuestos intermedios 3

- 20 B) Un compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar a continuación además a un compuesto de fórmula 6 por reacción
- i) con un compuesto de fórmula 4 en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como cloroformo, o
- 25 ii) con un compuesto de fórmula 5 en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como dietil éter.

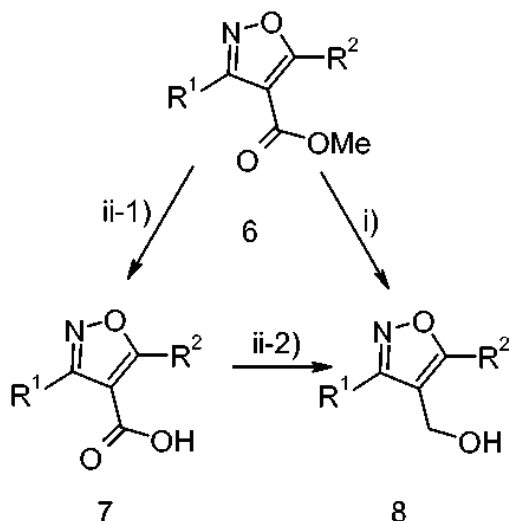


Esquema 2: Síntesis de los compuestos intermedios 6

- 30 C) Un compuesto de fórmula 6 se hace reaccionar a continuación a un compuesto de fórmula 8 con
- i) un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, tal como THF para dar un compuesto de fórmula 8, o

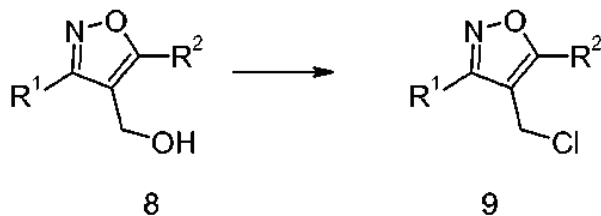
ii-1) un agente hidrolítico tal como NaOH o LiOH en un disolvente adecuado tal como THF, MeOH o EtOH, agua para dar un compuesto de fórmula 7,

5 ii-2) seguido de hacer reaccionar un compuesto de fórmula 7 con un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio o cloroformiato de etilo en presencia de borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF o agua.



Esquema 3: Síntesis de los compuestos intermedios 8

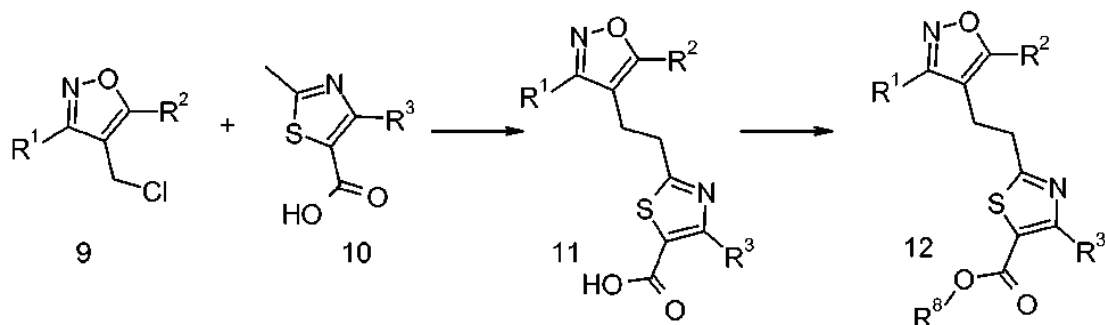
10 D) Un compuesto de fórmula 8 se trata a continuación con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como DCM para dar un compuesto de fórmula 9.



Esquema 4: Síntesis de los compuestos intermedios 9

15 E) Un compuesto de fórmula 9 se hace reaccionar además con un compuesto de fórmula 10 en presencia de una base adecuada tal como LDA o BuLi a temperaturas reducidas en presencia de un disolvente adecuado tal como THF para dar un compuesto de fórmula 11 o un compuesto de fórmula 12 después de reacción adicional del compuesto 11 con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado tal como dietil éter y metanol. Los compuestos de fórmula 12 se pueden convertir en los compuestos de fórmula 11 después de tratamiento con una base adecuada tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio en un disolvente adecuado, tal como dioxano, agua, THF o metanol.

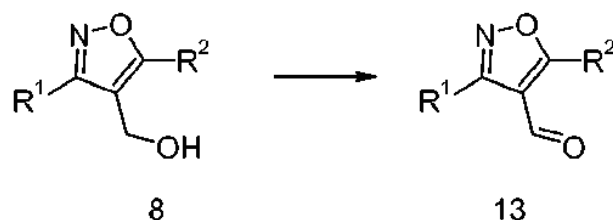
20



Esquema 5: Síntesis de los compuestos intermedios 11 y 12

F) Un compuesto de fórmula 8 se puede tratar con un agente oxidante tal como óxido de manganeso(IV) o DMP en un disolvente adecuado tal como DCM.

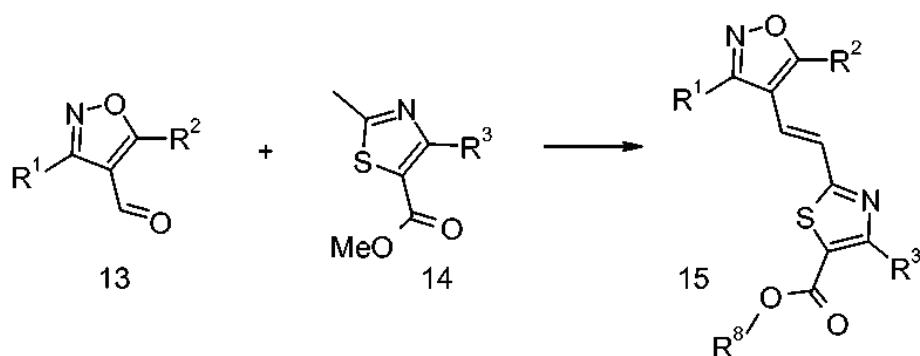
5



Esquema 6: Síntesis de los compuestos intermedios 13

G) Un compuesto de fórmula 13 se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula 14 en presencia de anhídrido acético en un disolvente tal como ácido acético a temperatura elevadas tal como 150 °C durante períodos de tiempo prolongados para dar un compuesto de fórmula 15.

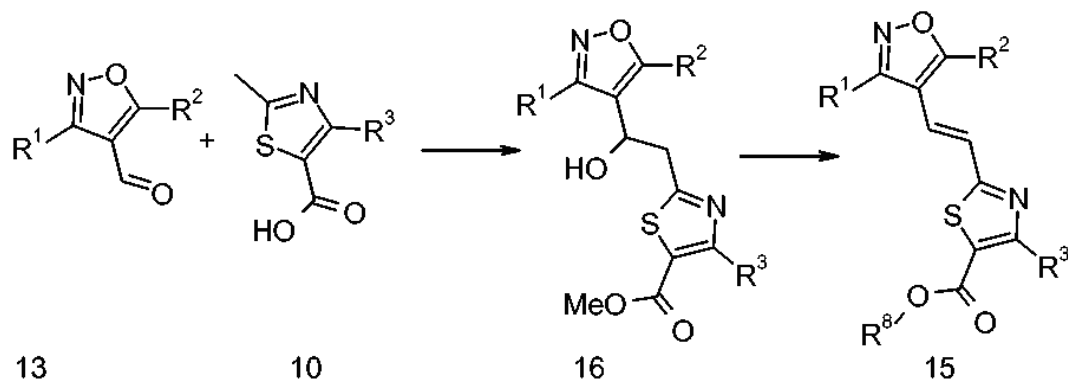
10



Esquema 7: Síntesis de los compuestos intermedios 15

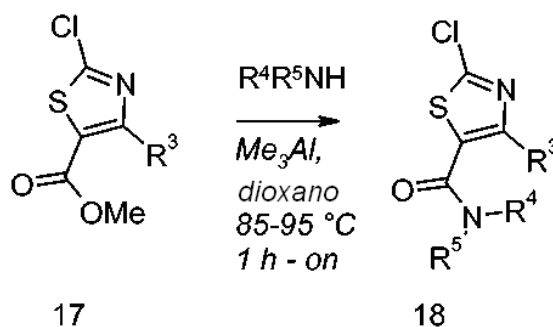
H) Un compuesto de fórmula 13 se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula 10 en presencia de una base tal como LDA o BuLi en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas reducidas que después de reacción adicional con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado tal como dietil éter y metanol da un compuesto de fórmula 16. El tratamiento adicional del compuesto 16 con un ácido, tal como ácido sulfúrico a temperaturas elevadas tales como 90 °C da un compuesto de fórmula 15.

15



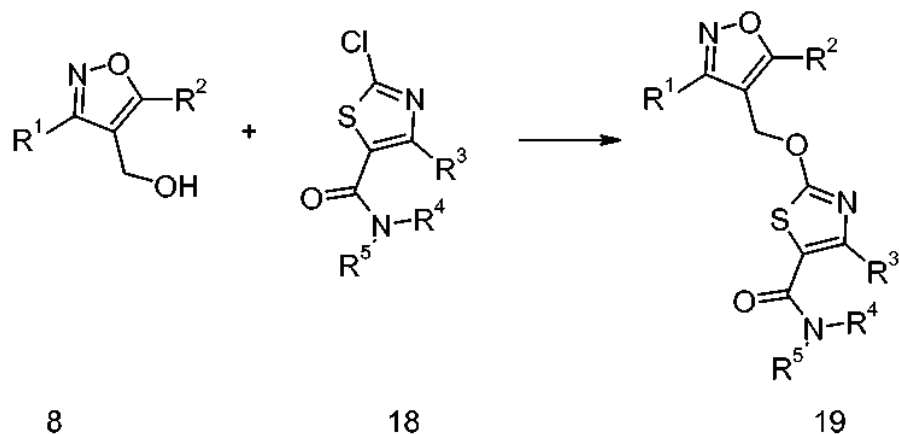
Esquema 8: Síntesis de los compuestos intermedios 15 y 16

I) Un compuesto de fórmula 17 se puede hacer reaccionar con una amina (R^4R^5NH) en presencia de trimetilaluminio en un disolvente adecuado tal como dioxano a temperatura elevada para dar un compuesto de fórmula 18.



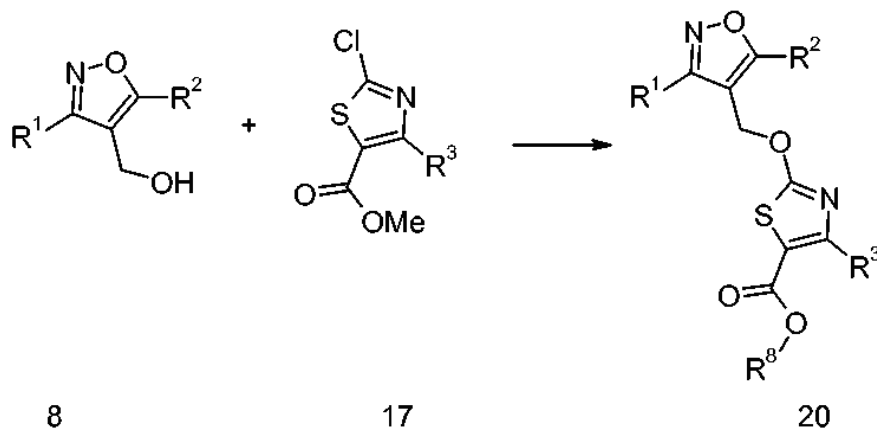
Esquema 9: Síntesis de los compuestos intermedios 18

J) Un compuesto de fórmula 8 se puede tratar a continuación con una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como THF y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 18 para dar un compuesto de fórmula 19 (también de fórmula I).



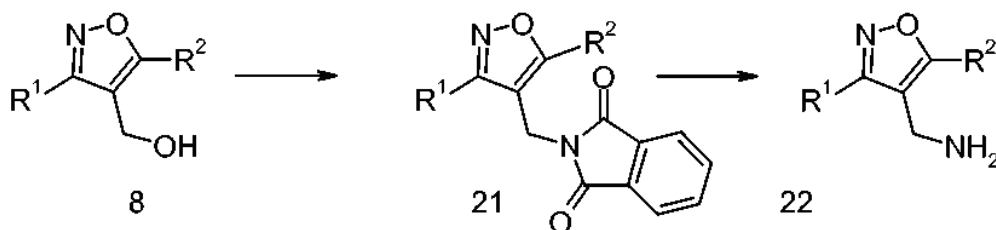
Esquema 10: Síntesis de los compuestos intermedios 19

K) Un compuesto de fórmula 8 se puede tratar a continuación con una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como THF y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 17 para dar un compuesto de fórmula 20.



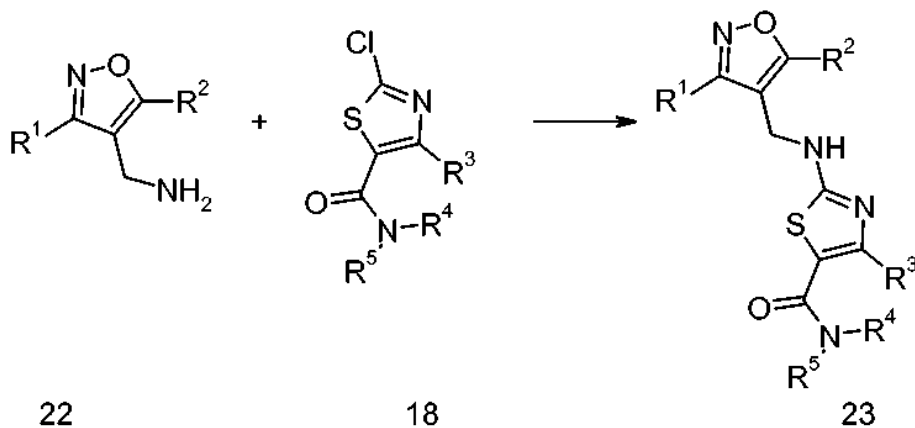
Esquema 11: Síntesis de los compuestos intermedios 20

L) Un compuesto de fórmula 8 se puede hacer reaccionar con ftalimida en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, tal como THF para dar un compuesto de fórmula 21, y a continuación hacer reaccionar el compuesto de fórmula 18 con hidrazina, para dar un compuesto de fórmula 22.

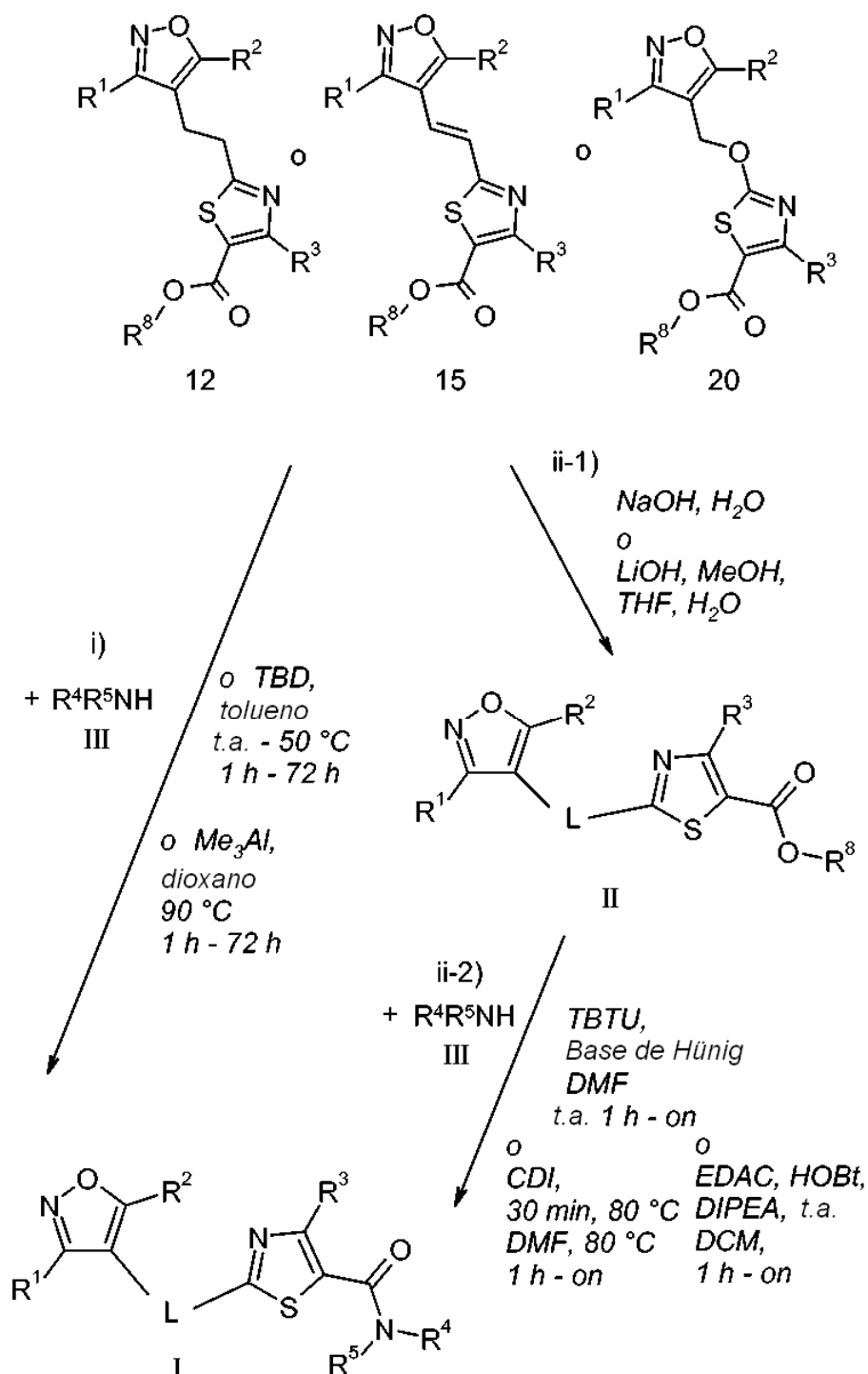


Esquema 12: Síntesis de los compuestos intermedios 21 y 22

M) Un compuesto de fórmula 22 se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula 18 a temperaturas elevadas tales como 100 °C durante periodos de tiempo prolongados, (o a 150 °C con irradiación de microondas durante 1 h) en un disolvente adecuado tal como DMF para dar un compuesto de fórmula 23 (también de fórmula I).



N) Los compuestos de fórmula 12, fórmula 15 y fórmula 20 se pueden hacer reaccionar de acuerdo con métodos convencionales para dar los compuestos de fórmula I.



Esquema 13: Síntesis de compuestos de fórmula I, con L = CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -CH=CH-

5

Las correspondientes sales con ácidos se pueden obtener mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por disolución del compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y adición de una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar habitualmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo por tratamiento de tal compuesto con tal base. Un método posible para formar tal sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal

10

básica tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y retirada del disolvente por evaporación o liofilización.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes con ácidos se pueden obtener mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo por disolución del compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y adición de una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar habitualmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo por
- 10 tratamiento de tal compuesto con tal base. Un método posible para formar tal sal es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y retirada del disolvente por evaporación o liofilización.
- 15 La conversión en ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que portan un grupo carboxilo se puede llevar a cabo, por ejemplo, por tratamiento de un grupo carboxilo adecuado con un alcohol adecuado usando, por ejemplo, un reactivo de condensación tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N-diciclohexil-carbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU), o por
- 20 reacción directa con un alcohol adecuado en condiciones ácidas, como por ejemplo en presencia de un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similar. La conversión en ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que portan un grupo hidroxilo se puede llevar a cabo con ácidos adecuados mediante métodos análogos.
- 25 En la medida en que su preparación no se describa en los ejemplos, los compuestos de fórmula I así como todos los productos intermedios se pueden preparar de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos que se exponen en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en el mercado, se conocen en la técnica o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o de forma análoga a estos.
- 30 Se ha de entender que los compuestos de fórmula general I de la presente invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse de nuevo en el compuesto precursor *in vivo*.

Ensayos farmacológicos

- 35 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y por lo tanto son útiles en una terapia donde se requiera mejora de la cognición.
- 40 Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo que se da a continuación en el presente documento:

Preparación de membrana y ensayo de unión

- 45 Se midió la afinidad de los compuestos por los subtipos del receptor GABA A mediante competición por la unión de [3H]flumazenilo (85 Ci/mmol; Roche) a células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de forma estable) o humanos (transfectados transitoriamente) de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

- 50 Se suspendieron sedimentos celulares en tampón Krebs-tris (KCl 4,8 mM, $CaCl_2$ 1,2 mM, $MgCl_2$ 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM; pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogeneizaron mediante politrón durante aproximadamente 20 s en hielo y se centrifugaron durante 60 min a 4 °C (50000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20000 rpm). Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón Krebs-tris y se homogeneizaron mediante politrón durante aproximadamente 15 s en hielo. Se midieron las proteínas (método de Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80 °C.

- 55 Se llevaron a cabo ensayos de unión de radioligando en un volumen de 200 μ l (placas de 96 pocillos) que contenían 100 μ l de membranas celulares, [3H]flumazenilo a una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ y 0,5 nM para la subunidad $\alpha 5$ y el compuesto de ensayo en el intervalo de 10^{-10} a 10^{-6} M. Se definió la unión no específica mediante diazepam 10^{-5} M y representó por lo general menos de un 5 % de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recogieron en filtros individuales GF/C (Packard) por filtración
- 60 usando un cosechador Packard y se lavaron con tampón de lavado enfriado en hielo (Tris 50 mM; pH 7,5). Después de secado, se detectó la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo líquido. Se calcularon los valores de K_i usando Excel-Fit (Microsoft) y son el valor medio de dos determinaciones.

- 65 Los compuestos de los ejemplos acompañantes se sometieron ensayo en el ensayo descrito anteriormente, y se descubrió que los compuestos preferentes poseen un valor de K_i para el desplazamiento de [3H]flumazenilo de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de rata de 100 nM o menos. El más preferente es un compuesto con un valor

de Ki (nM) < 35. En una realización preferente, los compuestos de la invención se unen selectivamente a la subunidad $\alpha 5$ con respecto a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

A continuación se enumeran los resultados de ensayo representativos.

5

Tabla 2: valores de Ki humanos (hKi)

Ej.	hKi GABA A $\alpha 5$ (nM)	Ej.	hKi GABA A $\alpha 5$ (nM)	Ej.	hKi GABA A $\alpha 5$ (nM)	Ej.	hKi GABA A $\alpha 5$ (nM)
1	5,7	35	6,6	69	0,3	103	1,8
2	10,9	36	14	70	0,5	104	3,1
3	7,9	37	55,9	71	1,5	105	7,9
4	37,8	38	10,8	72	0,6	106	2,1
5	8,2	39	25,3	73	1,6	107	2,6
6	33,7	40	13,3	74	8,4	108	24,5
7	13,8	41	10,8	75	1,8	109	33,2
8	20,3	42	12,7	76	4,1	110	30,8
9	5,7	43	18,6	77	3,5	111	5,5
10	4,3	44	15,7	78	2,9	112	1,3
11	7,7	45	26,3	79	4,1	113	5,1
12	13,4	46	18,1	80	17,4	114	6,4
13	4,2	47	26,3	81	5,5	115	4,7
14	14,1	48	23,1	82	4,7	116	4,4
15	12	49	43,3	83	27,4	117	21
16	21,3	50	16,8	84	4,1	118	2,5
17	42,8	51	11,1	85	5,1	119	2,4
18	32,3	52	15,2	86	31,2	120	57,8
19	87,6	53	18,7	87	4	121	5
20	90,5	54	15,9	88	6,2	122	5,7
21	40,2	55	35,6	89	22,8	123	1,1
22	18,1	56	16,9	90	24,8	124	5,5
23	26,1	57	39,2	91	35,3	125	6,6
24	18,8	58	50,9	92	40,4	126	16,8
25	33,6	59	32,5	93	1,9	127	2,2
26	34,7	60	35,5	94	1,2	128	1,8
27	14	61	43,6	95	2,2	129	4,2
28	17,8	62	45	96	1,5	130	5,4
29	32,4	63	1,2	97	4,7	131	12,7
30	23,6	64	1,7	98	1,9	132	10,2
31	5,2	65	1,3	99	27,6	133	19,2
32	7	66	1,8	100	2	134	21,5
33	9	67	2,8	101	28,8	135	9
34	16	68	0,4	102	4,4	136	27,5

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I o II así como sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres se pueden usar como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para cualquier ruta de administración, tal como oral, sublingual, bucal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), rectal, tópica, intranasal y a través de inhalación o insuflación, y comprender al menos un compuesto de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo con cualquier ingrediente, excipiente, portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente adecuado. Las composiciones farmacéuticas orales son, por ejemplo, comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Las composiciones farmacéuticas rectales están, por ejemplo, en forma de supositorios.

Los compuestos de fórmula I o II y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres se pueden procesar con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, y cápsulas de gelatina dura. Algunos ejemplos son lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. que se pueden usar como tales excipientes, por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Algunos excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Algunos excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar inversa, glucosa, etc. Algunos excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Algunos excipientes para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas más.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se podrá ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. La dosificación diaria se puede administrar como una dosis individual o en dosis divididas y, además, el límite superior también se puede exceder cuando sea necesario.

Algunos ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son, pero no se limitan a:

Ejemplo A

Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de una forma habitual:

ingrediente	mg/comprimido
Compuesto de fórmula I o II	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso del comprimido	100

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Hacer pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Tabla 4: posible composición de cápsula

ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I o II	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de relleno de la cápsula	200

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
 2. Añadir el elemento 4 y mezclar durante 3 minutos.
 3. Llenar en una cápsula adecuada.

10 Los elementos 1, 2 y 3 se mezclan en primer lugar en una mezcladora y a continuación en una máquina de molienda. La mezcla se devuelve a la mezcladora, se añade el elemento 4 a esto y se mezcla completamente. La mezcla se llena mediante una máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

15 Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

Tabla 5: posible composición de supositorio

ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I o II	15
Masa de supositorios	1285
Total	1300

Procedimiento de fabricación

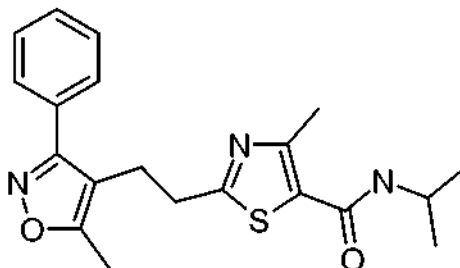
20 Se funde el artículo 2 en un vaso de vidrio o acero, se mezcla completamente y se enfría a 45 °C. A continuación, se añade a esto el elemento 1 finamente pulverizado y se agita hasta que se disperse completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar, a continuación se retiran los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o película metálica.

Parte experimental

25 Los siguientes ejemplos 1-136 se proporcionan para ilustrar la invención. No se deberían considerar como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Ejemplo 1

30 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



a) Ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

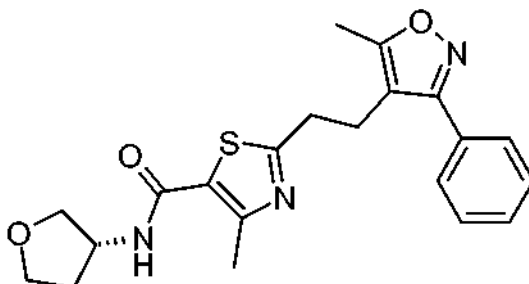
A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (250 mg, 1,59 mmol) en THF (16 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió LDA (1,6 ml de una solución 2 M en THF, 3,2 mmol) gota a gota. Después de 1,5 h, se añadió gota a gota una solución de 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (330 mg, 1,59 mmol) en THF (4 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N, 10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (315 mg, 60 %) en forma de una goma de color amarillo claro. EM: m/e = 329,1 [M+H]⁺.

b) Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de isopropilamina (216 mg, 3,65 mmol) en dioxano (4 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (1,83 ml de una solución 2 M en tolueno, 3,7 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (300 mg, 0,91 mmol) en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (182 mg, 54 %) en forma de una goma de color amarillo claro. EM: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

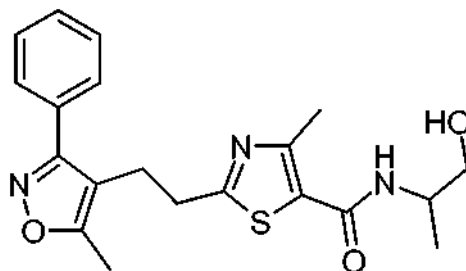
(Tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



A una suspensión en agitación de (S)-tetrahidrofurano-3-amina HCl (127 mg, 1,0 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (1 ml de una solución 2 M en tolueno, 2,0 mmol). Después de 2 h, se añadió una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (130 mg, 0,39 mmol) en tolueno (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (71 mg, 45 %) en forma de un aceite incoloro. EM: m/e = 398,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido rac-4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

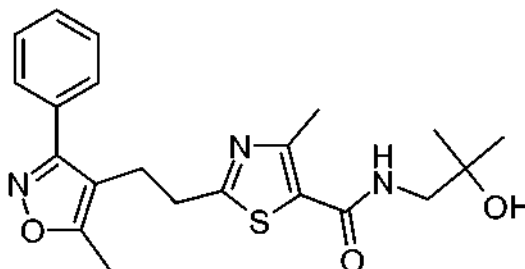


A una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (108 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (197 µl, 1,67 mmol) y rac-2-amino-1-propanol (30 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción

resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron a continuación sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La concentración y purificación por cromatografía (sílice, 0 al 2,5 % de metanol en diclorometano) proporcionaron el compuesto del título (59 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro. EM: $m/e = 386,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

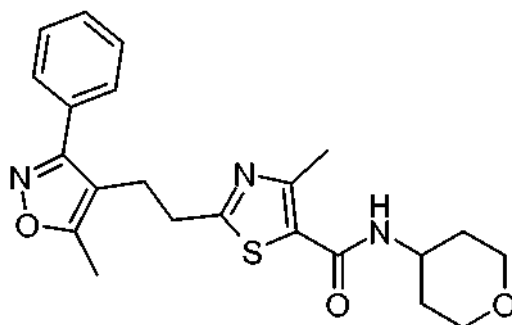
(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 3, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), usando 1-amino-2-metil-propan-2-ol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto del título (44 mg, 36 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 1,5 % de metanol en diclorometano). EM: $m/e = 400,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 5

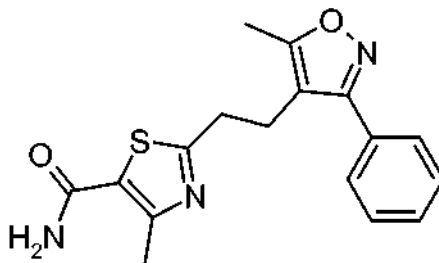
(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



A una suspensión en agitación de 4-aminotetrahidropirano (123 mg, 1,2 mmol) en dioxano (5 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,6 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,2 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (40 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro. EM: $m/e = 412,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 6

Amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



5

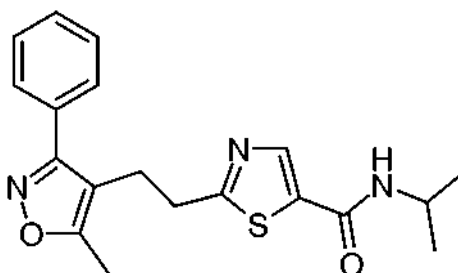
A una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (65 mg, 0,2 mmol) en DMF (82 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (300 µl, 2,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 99:1 a 95:5) proporcionó el compuesto del título (57 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 328,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 7

15

Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



20 a) Éster de etilo del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de 2-cloro-2-formil acetato de etilo (5,0 g, 33 mmol) en benceno (50 ml) a reflujo en atmósfera de argón se añadió tioamida (2,5 g, 33 mmol). Después de 4 h la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó a pH 7 con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación los extractos combinados se lavaron con agua y solución salina saturada, y a continuación se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (2,68 g, 47 %) en forma de un líquido de color amarillo. EM: m/e = 172,0 [M+H]⁺.

25

30 b) Ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de éster de etilo del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (1,3 g, 8,0 mmol) en dioxano (12 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOH (2 N, 12 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1 N, 12 ml), a continuación se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para dar el compuesto del título (758 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 142,0 [M-H]⁻.

35

c) Ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,7 mmol) en THF (5 ml) a -72 °C y en atmósfera de argón se añadió LDA (0,7 ml de una solución 2 M en THF, 1,40 mmol) gota a gota. Después de 1,5 h se añadió gota a gota una solución de 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (145 mg, 0,7 mmol) en THF (5 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N, 10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron y a continuación se trituraron con diisopropil éter para dar el compuesto del título (135 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó directamente en la siguiente reacción.

40

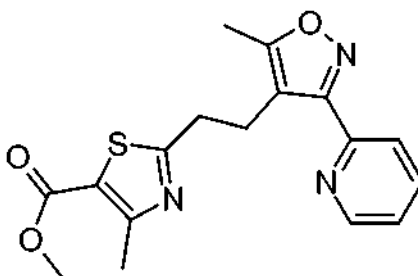
45

d) Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de isopropilamina (75 mg, 1,27 mmol) en dioxano (5 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,6 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,2 ml). Después de 1 h, se añadió una solución de ácido 2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (78 mg, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 356,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

Éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



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

A una suspensión de 2-piridinacarboxaldehído (53,6 g, 500 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (38,2 g, 544 mmol) en etanol (36 ml) y agua (69 ml) se añadió hielo (205 g). A continuación se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (32 %, 115 ml, 1,24 mol) en un período de 10 min (la temperatura aumenta de -8 °C a +7 °C) después de lo cual se disuelven la mayoría de los sólidos. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla resultante se acidificó a continuación con HCl (5 N). La mezcla se extrajo a continuación con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (47,7 g, 78 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 123,3 [M+H]⁺.

b) Éster de etilo del ácido 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

A una suspensión de N-clorosuccinimida (6,0 g, 33 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió piridina (0,26 ml, 3,3 mmol) y una solución de oxima de (E)- y/o (Z)-piridina-2-carbaldehído (4,0 g, 33 mmol) en cloroformo (103 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a esta temperatura se añadió una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (6,0 g, 33 mmol) en cloroformo (4 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se añadió gota a gota una solución de trietilamina (12 ml, 86 mmol) en cloroformo (10 ml) durante un periodo de 1 h. La agitación se continuó durante 0,5 h a 50 °C y durante 30 h a temperatura ambiente. La solución de color pardo oscuro se lavó con agua (100 ml) y las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (4,43 g, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/e = 233,3 [M+H]⁺.

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

A una solución de éster de etilo del ácido 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (4,1 g, 18 mmol) en THF (229 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (367 mg, 10 mmol). Y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (1,9 ml) cuidadosamente seguido de hidróxido sódico acuoso (15 %, 1,9 ml) y agua (0,54 ml). La suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se filtró sobre Hyflo®. La concentración y trituración con heptano proporcionaron el compuesto del título (2,88 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 191,3 [M+H]⁺.

d) 2-(4-Clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-piridina

A una solución de (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (3,0 g, 16 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (3,75 g, 32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (1 N, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y

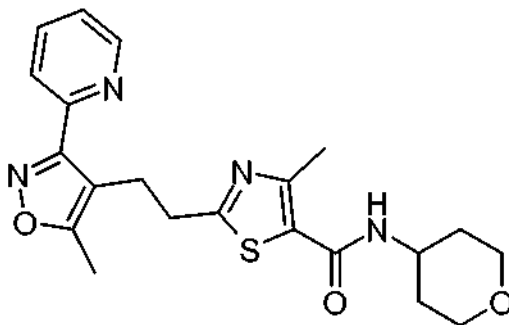
se concentraron para dar el compuesto del título (3,2 g, 96 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 209,1 [M+H]⁺.

e) Éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (1,13 g, 7,0 mmol) en THF (61 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 8,99 ml, 14,0 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-piridina (1,5 g, 7,0 mmol) en THF (26 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio (2,5 g) en forma de un sólido de color pardo claro. A una solución del ácido intermedio (2,5 g) en MeOH (54 ml) y dietil éter (30 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 21,6 ml, 4,3 mmol) en dos porciones con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (1 N), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (1,69 g, 68 %) en forma de un sólido de color naranja. EM: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



a) Ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

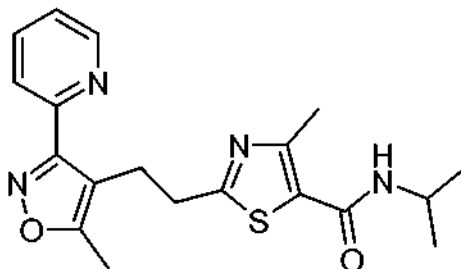
A una suspensión de éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (1,62 g, 5,0 mmol) en THF (16 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (396 mg, 9,0 mmol) en agua (16 ml) seguido de metanol (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad del volumen y a continuación se acidificó a pH 4 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 30 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 93 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 328,3 [M-H]⁻.

b) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (86 mg, 0,27 mmol), N,N-diisopropil etil amina (210 µl, 1,21 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (27 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (97 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 413,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



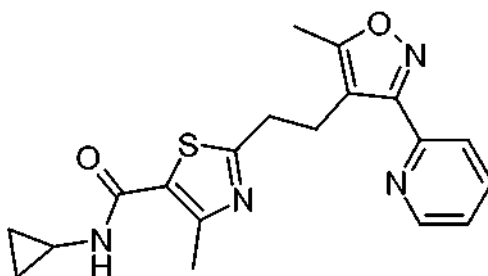
5

Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (85 mg, 95 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 371,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 11

Ciclopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



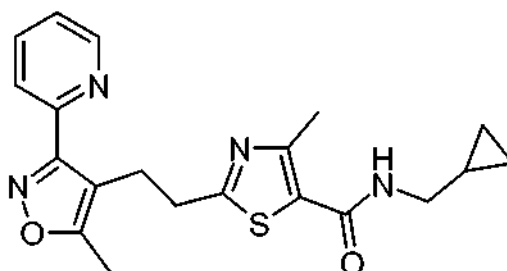
15

Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (88 mg, 98 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 369,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 12

Ciclopropilmetil-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



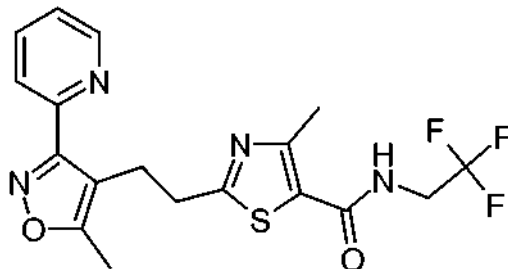
25

Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (81 mg, 87 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 383,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 13

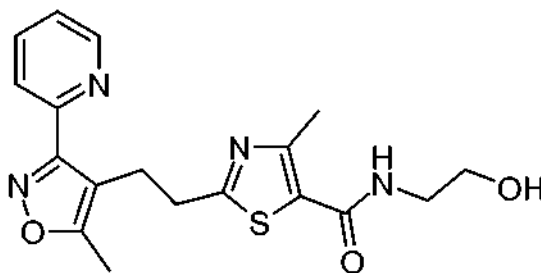
(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (98 mg, 98 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 411,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

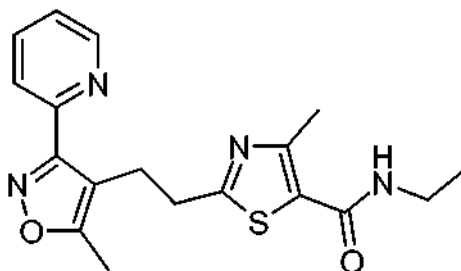
(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (71 mg, 79 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

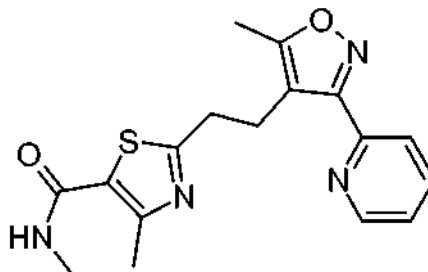
Etilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (85 mg, 98 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 357,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

Metilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



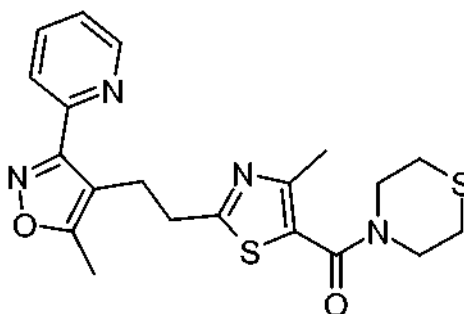
5

Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (74 mg, 89 %) que se obtuvo en forma de una goma de color amarillo. EM: m/e = 343,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 17

{4-Metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-il}-tiomorfolin-4-il-metanona



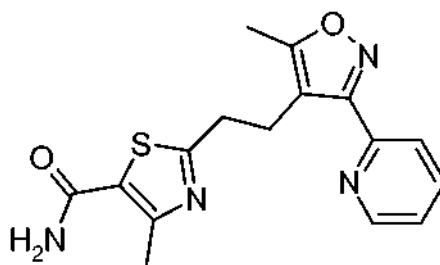
15

Como se describe para el ejemplo 9, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (100 mg, 99 %) que se obtuvo en forma de un a goma de color amarillo claro. EM: m/e = 415,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 18

Amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



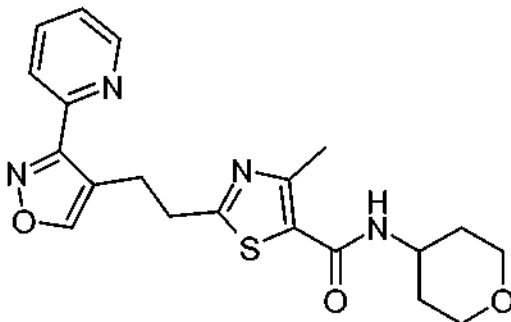
25

A una solución de ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (60 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (455 µl, 3,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (79 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 329,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 19

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



5

a) Éster de etilo del ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

10 A una solución de N-clorosuccinimida (54,7 g, 409 mmol) en DMF (1 l) se añadió piridina-2-carbaldoxima (50 g, 409 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a continuación durante 64 h a temperatura ambiente. A esta solución se añadieron a continuación 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (58,6 g, 409 mmol) y trietilamina (82,9 ml, 819 mmol) en cloroformo (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a continuación durante 14 h a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de agua con hielo y HCl (4 N, 100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó a continuación con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación por destilación proporcionó el producto del título (58,9 g, 66 %) que se obtuvo en forma de un líquido de color pardo claro. Pf 125-127 °C a 0,4 mbar. EM: m/e = 219,2 [M+H]⁺.

b) Ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

20 A una suspensión de éster de etilo del ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (9,52 g, 44 mmol) en THF (530 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (11,0 g, 263 mmol) en agua (265 ml) seguido de metanol (265 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 4 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 30 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,55 g, 79 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 189,3 [M-H]⁻.

c) (3-Piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol

30 A una solución de ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (39,0 g, 200 mmol) en THF (480 ml) a -10 °C se añadió trietilamina (30,7 ml, 220 mmol) y a continuación se añadió una solución de cloroformiato de etilo (20,0 ml, 210 mmol) en THF (120 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. Después de 1 h, la mezcla se filtró y el filtrado se enfrió a -10 °C y se añadió una suspensión de borohidruro sódico (18,9 g, 500 mmol) en agua (200 ml) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con hidróxido sódico acuoso (2 N, 100 ml) y se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) proporcionó el producto del título (26,8 g, 76 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 177,2 [M]⁺.

d) 2-(4-Clorometil-isoxazol-3-il)-piridina

45 A una solución de (3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (3,0 g, 16 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (3,75 g, 32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de hidrogenocarbonato sódico (1 N, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (3,2 g, 96 %) en forma de un sólido de color gris. EM: m/e = 195,1 [M+H]⁺.

e) Éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

50 A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (1,21 g, 8,0 mmol) en THF (66 ml) a -75 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 9,63 ml, 15,0 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorometil-isoxazol-3-il)-piridina (1,5 g, 8,0 mmol) en THF (28 ml). Después de 3 h a

- 75 °C la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 45 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio (2,78 g) en forma de un sólido de color pardo claro. A una solución del ácido intermedio (2,78 g) en MeOH (58 ml) y dietil éter (32 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 23,1 ml, 4,6 mmol) en dos porciones con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (1 N), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (685 mg, 27 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 330,0 [M+H]⁺.

f) Ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

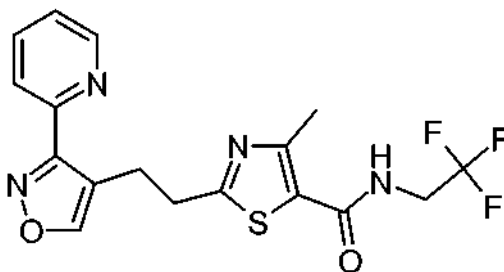
A una suspensión de éster de metilo del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (647 mg, 2,0 mmol) en THF (6,5 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (165 mg, 3,9 mmol) en agua (6,5 ml) seguido de metanol (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 4 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 30 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (578 mg, 93 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 314,1 [M-H]⁻.

g) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (79 mg, 0,24 mmol), N,N-diisopropil etil amina (190 µl, 1,11 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (25 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (84 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. S: m/e = 399,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

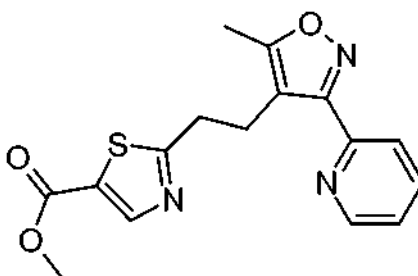
(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 19, se convirtió ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (82 mg, 93 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino EM: m/e = 397,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

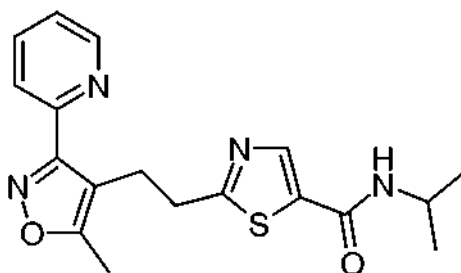
Éster de metilo del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (1,03 g, 7,0 mmol) en THF (61 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 8,99 ml, 14,0 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-piridina (1,5 g, 7,0 mmol) en THF (26 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio (2,43 g) en forma de un sólido de color pardo claro. A una solución del ácido intermedio (2,43 g) en MeOH (54 ml) y dietil éter (30 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 21,6 ml, 4,3 mmol) en dos porciones con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (1 N), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 8:2 a 2:3) proporcionó el compuesto del título (915 mg, 39 %) en forma de un sólido de color naranja. EM: m/e = 330,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



a) Ácido 2-[2-(5-Metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

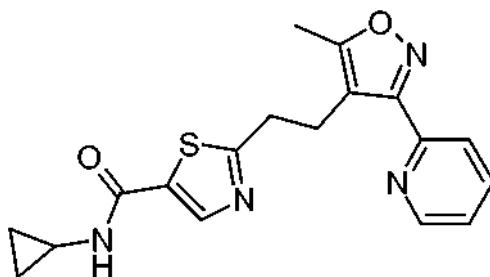
A una suspensión de éster de metilo del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (835 mg, 2,54 mmol) en THF (8 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (165 mg, 3,9 mmol) en agua (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 1 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (769 mg, 96 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 314,1 [M-H]⁻.

b) Isopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (77 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (86 mg, 0,27 mmol), N,N-diisopropil etil amina (208 µl, 1,21 mmol) e isopropilamina (16 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 1:1 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (81 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 357,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

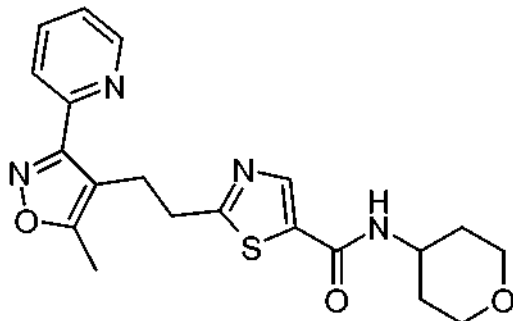
Ciclopropilamida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (66 mg, 80 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino EM: m/e = 355,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



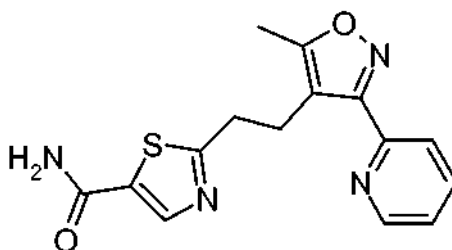
5

Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (77 mg, 0,24 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (45 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco EM: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 25

Amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



15

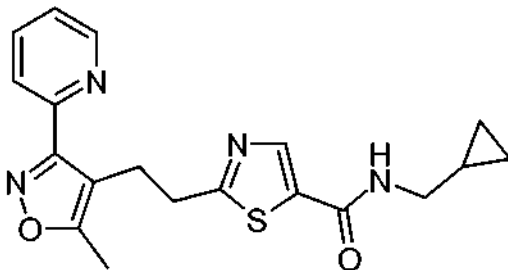
A una solución de ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1,1'-carbodiimidazol (45 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (357 µl, 2,3 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (51 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 315,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 26

25

Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

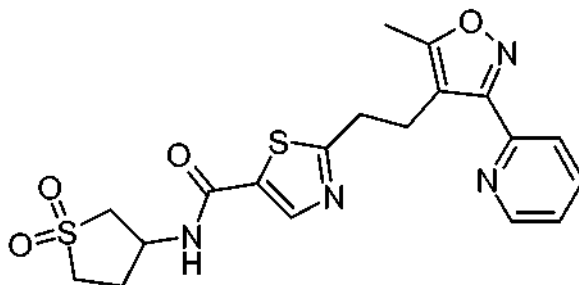


30

Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol), usando 2-ciclopropiletilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (70 mg, 82 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco EM: m/e = 369,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



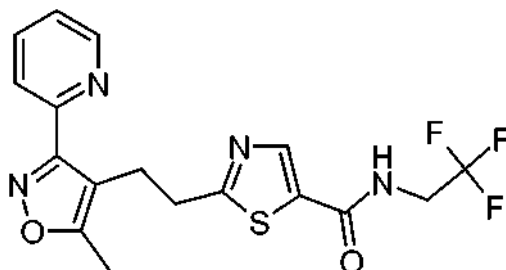
5

Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol), usando 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (37 mg, 37 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo EM: $m/e = 433,3 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 28

(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



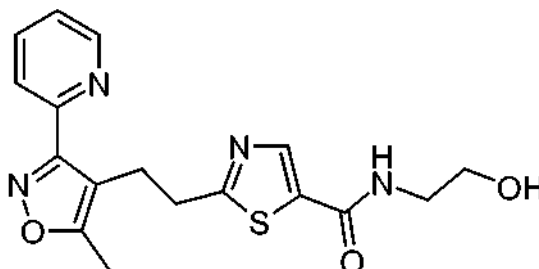
15

Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (72 mg, 79 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino EM: $m/e = 397,2 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 29

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



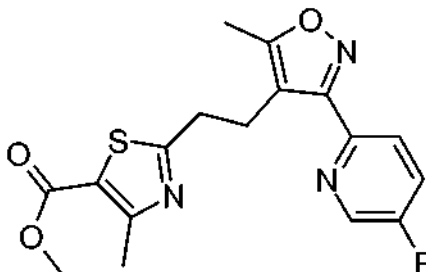
25

Como se describe para el ejemplo 22b, se convirtió ácido 2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (73 mg, 0,23 mmol), usando etanolamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (29 mg, 35 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco EM: $m/e = 359,1 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 30

Éster de metilo del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



a) Oxima de 5-fluoro-piridina-2-carbaldehído

A una solución de 5-fluoro-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,06 g, 44 mmol) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se añadió hielo (18,6 g). A continuación se añadió gota a gota una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmol) en agua (4,6 ml) durante 10 min manteniendo la temperatura entre -5 °C y 5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió HCl (4 N) para acidificar la mezcla y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (4,41 g, 79 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 141,0 [M+H]⁺.

b) Éster de etilo del ácido 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

A una suspensión de N-clorosuccinimida (4,63 g, 35 mmol) en cloroformo (21 ml) se añadió piridina (0,28 ml, 3,5 mmol) y una solución de oxima de 5-fluoro-piridina-2-carbaldehído (4,86 g, 35 mmol) en cloroformo (110 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a esta temperatura se añadió una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato de etilo (6,36 g, 35 mmol) en cloroformo (4,4 ml). La suspensión resultante se calentó a 50 °C y se añadió gota a gota una solución de trietilamina (4,83 ml, 35 mmol) en cloroformo (4,4 ml) durante un periodo de 30 min. La agitación se continuó durante 1,5 h a 50 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución se diluyó a continuación con hielo-agua (200 ml) y las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 20:80) proporcionó el compuesto del título (5,83 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/e = 251,1 [M+H]⁺.

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

A una solución de éster de etilo del ácido 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (2,5 g, 10 mmol) en THF seco (34 ml), enfriada a 0 °C, se añadió hidruro de litio y aluminio (209 mg, 2,3 mmol) en porciones. Después de dejar que se calentara a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente agua (0,2 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso (15 %, 0,2 ml) y agua (0,6 ml). La suspensión resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se filtró sobre Hyflo®. A continuación, el filtrado se concentró y la purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100) proporcionó el compuesto del título (1,47 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 209,1 [M+H]⁺.

d) 2-(4-Clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-5-fluoro-piridina

A una solución de [3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (1,0 g, 4,8 mmol) en DCM (9,6 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (697 µl, 9,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min y a continuación se evaporó. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (1,07 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 227,2 [M+H]⁺.

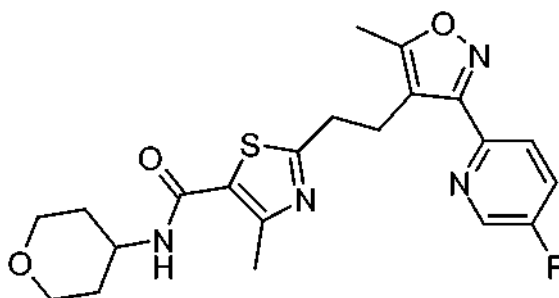
e) Éster de metilo del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (710 mg, 4,52 mmol) en THF (38 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 5,65 ml, 9,04 mmol). Después de 2 h a -75 °C se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-5-fluoropiridina (1,02 g, 4,52 mmol) en THF (14 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 30 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio (1,76 g) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución del ácido intermedio (1,76 g) en MeOH (34 ml) y dietil éter (19 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 3 x 4,5 ml, 27,12 mmol) con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con

acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (1 N), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (1,09 g, 67 %) en forma de un sólido de color naranja. EM: m/e = 362,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 31

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



a) Ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

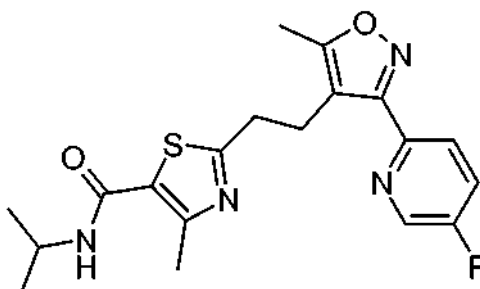
A una suspensión de éster de metilo del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,02 g, 2,82 mmol) en THF (7 ml), agua (7 ml) y MeOH (1,4 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (237 mg, 5,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 1 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (867 mg, 88 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 346,2 [M-H]⁻.

b) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,2 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), N,N-diisopropil etil amina (171 µl, 1,00 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (22 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 4:1 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (81 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 431,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

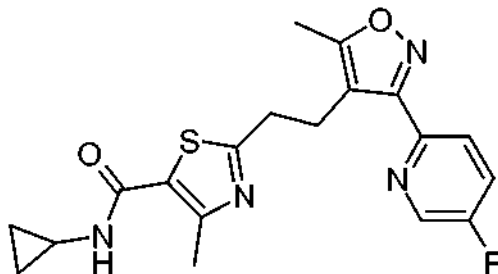
Isopropilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (71 mg, 91 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 389,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

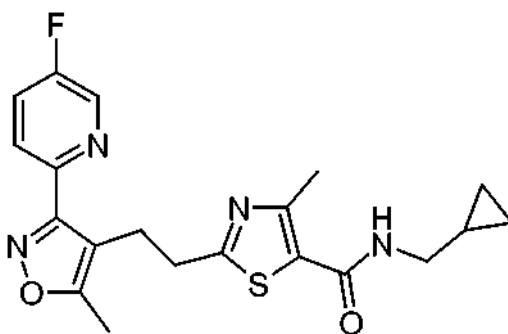
Ciclopropilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (63 mg, 82 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

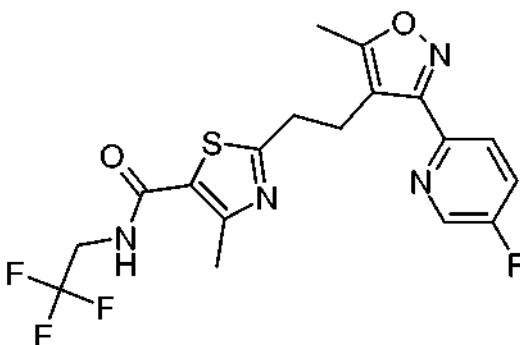
Ciclopropil-metil-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidro-pirano, en el compuesto del título (68 mg, 85 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 401,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

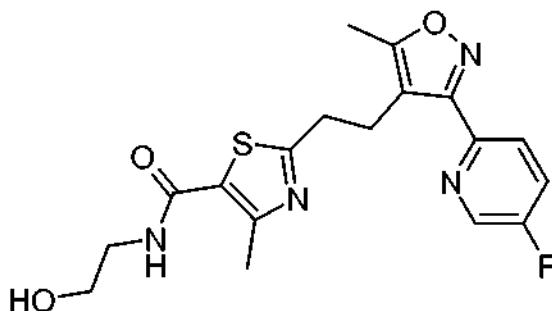


Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (77 mg, 90 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 429,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 36

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



10

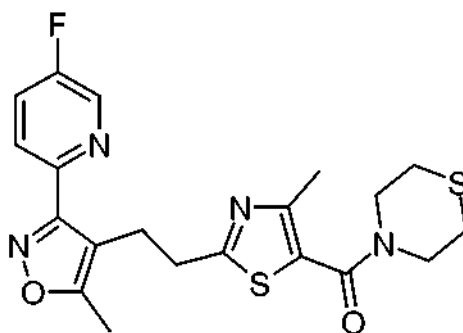
Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (62 mg, 79 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 391,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 37

(2-{2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona

20

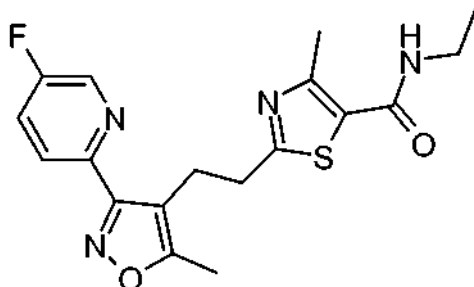


Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (32 mg, 37 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1 y a continuación diclorometano:metanol 1:0 a 95:5). EM: m/e = 433,2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 38

Etilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

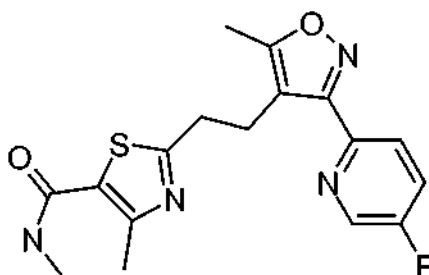
Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (48 mg, 64 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 375,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 39

Metilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

15



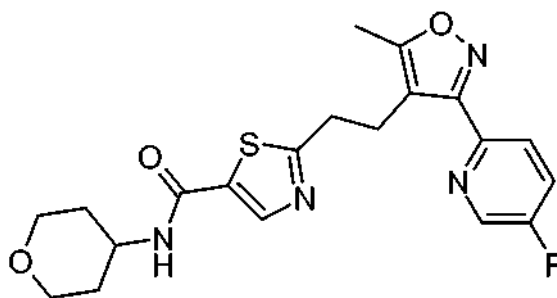
Como se describe para el ejemplo 31b, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,20 mmol), usando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (34 mg, 47 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 361,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 40

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico

25



a) Éster de metilo del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico

30

A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (1,37 g, 9,58 mmol) en THF (80 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 12 ml, 19,15 mmol). Después de 2 h a -75 °C se añadió gota a gota una solución de 2-(4-clorometil-5-metil-isoxazol-3-il)-5-fluoropiridina (2,17 g, 9,58 mmol) en THF (30 ml). Después de 4 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 60 ml) y a continuación

se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio (4,12 g) en forma de un sólido de color amarillo. A una solución del ácido intermedio (4,12 g) en MeOH (72 ml) y dietil éter (40 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 3 x 9,6 ml, 57,48 mmol) con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (1 N, 100 ml), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 1:0 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (1,37 g, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 348,1 [M+H]⁺.

b) Ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico

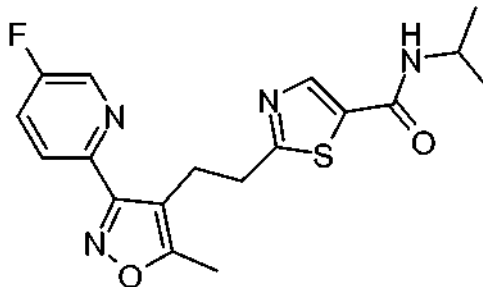
A una solución de éster de metilo del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (1,27 g, 3,66 mmol) en THF (9 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (307 mg, 7,31 mmol) en agua (9 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 1 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (707 mg, 58 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de recristalización en acetato de etilo. EM: m/e = 332,3 [M-H]⁻.

c) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,2 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), N,N-diisopropil etil amina (171 µl, 1,00 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (22 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo 4:1 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (64 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco después de recristalización en acetato de etilo:heptano. EM: m/e = 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

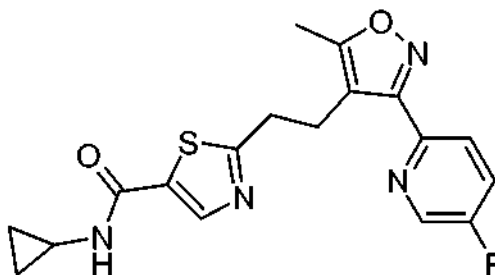
Isopropilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (42 mg, 51 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 375,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

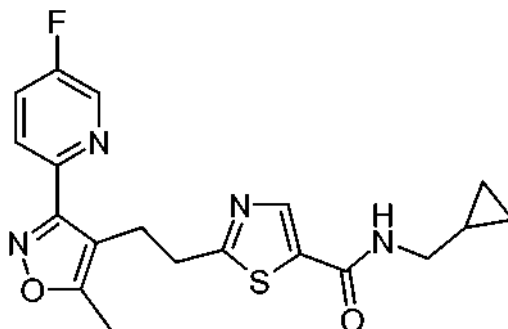
Ciclopropilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (42 mg, 55 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 43

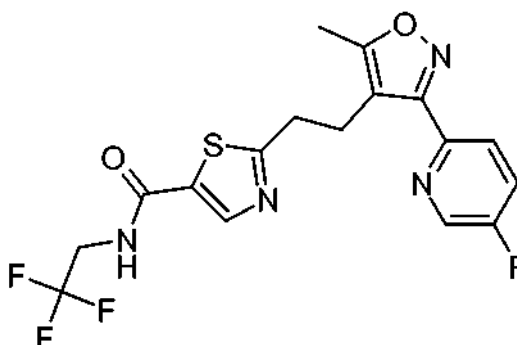
Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



10 Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (39 mg, 50 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 387,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 44

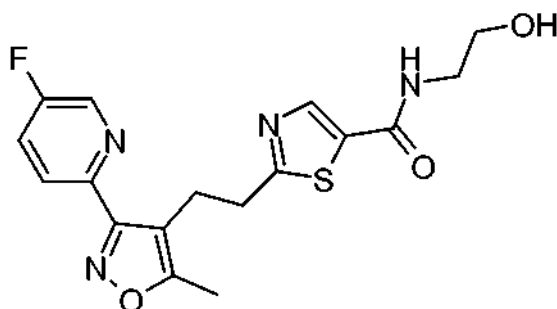
(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



20 Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (56 mg, 68 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 415,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 45

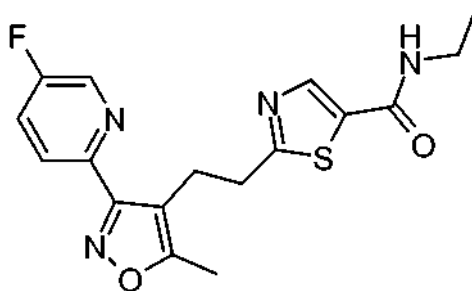
(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (65 mg, 41 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 377,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 46

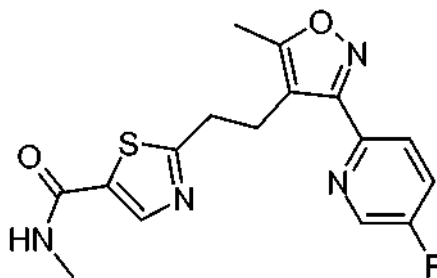
Etilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



10 Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (42 mg, 58 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 361,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 47

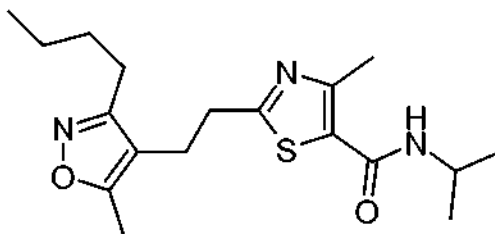
Metilamida del ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico



20 Como se describe para el ejemplo 40c, se convirtió ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-tiazol-5-carboxílico (67 mg, 0,20 mmol), usando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (33 mg, 48 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 347,0 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 48

Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



30 a) Éster de etilo del ácido 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

35 A una suspensión de N-clorosuccinimida (16,1 g, 121 mmol) en cloroformo (250 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (0,95 g, 12,0 mmol) y a continuación se añadió gota a gota una solución de oxima de pentanal (12,2 g, 121 mmol) en cloroformo (250 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-

butenoato de etilo (22,1 g, 121 mmol) en cloroformo (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se añadió gota a gota una solución de trietilamina (12,2 g, 121 mmol) en cloroformo (120 ml). Después de 15 h la mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con agua y a continuación ácido cítrico (solución acuosa al 10 % p/p). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 9:1) proporcionó el compuesto del título (10,9 g, 43 %) en forma de un líquido de color amarillo pálido. EM: m/e = 232,2 [M+H]⁺.

b) (3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol

A una solución en agitación de éster de etilo del ácido 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (9,8 g, 46,3 mmol) en THF (100 ml) en atmósfera de argón y a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,03 g, 53,4 mmol) en cinco porciones. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó gota a gota con solución de sal de Seignette. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 4:6) proporcionó el compuesto del título (7,5 g, 95 %) en forma de un líquido de color amarillo. EM: m/e = 170,3 [M+H]⁺.

c) 3-Butil-4-clorometil-5-metil-isoxazol

A una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (1,0 g, 6 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (1,46 g, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se evaporó. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título (1,04 g, 94 %) en forma de un líquido de color pardo claro. EM: m/e = 188,2 [M+H]⁺.

d) Ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

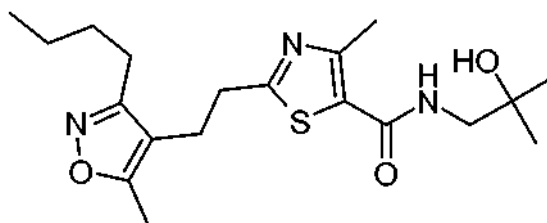
A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (157 mg, 1,0 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota LDA (1,0 ml de una solución 2 M en THF, 2,0 mmol). Después de 1,5 h se añadió gota a gota una solución de 3-butil-4-clorometil-5-metil-isoxazol (188 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N, 10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (210 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 307,3 [M+H]⁺.

e) Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de isopropilamina (77 mg, 1,3 mmol) en dioxano (3 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,65 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,3 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol) en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 5 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (50 mg, 44 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 350,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

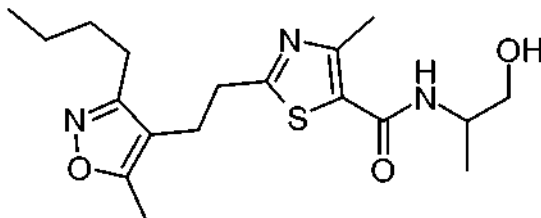
(2-Hidroxil-2-metil-propil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



A una solución de ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (92 mg, 0,29 mmol), N,N-diisopropil etil amina (168 mg, 1,3 mmol) y 1-amino-2-metil-propan-2-ol (25 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 h y a continuación se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (55 mg, 56 %) en forma de un aceite incoloro EM: m/e = 380,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



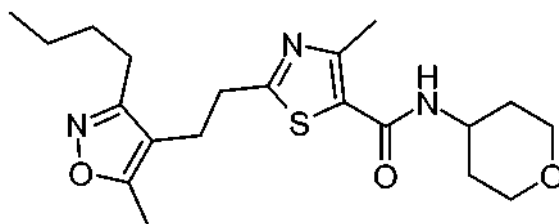
5

Como se describe para el ejemplo 49, se convirtió ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,26 mmol), usando rac-2-amino-1-propanol en lugar de 1-amino-2-metil-propan-2-ol, en el compuesto del título (55 mg, 58 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro. EM: m/e = 366,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 51

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



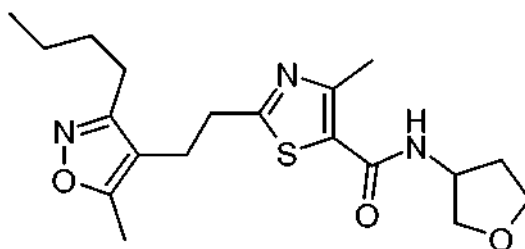
15

Como se describe para el ejemplo 48e, se convirtió ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (75 mg, 0,23 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (55 mg, 60 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro. EM: m/e = 392,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 52

(Tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido rac-2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



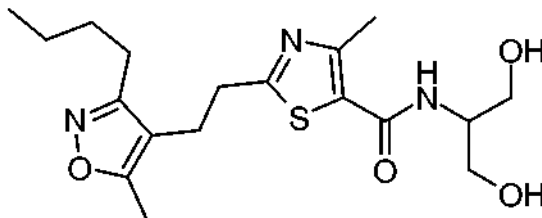
25

Como se describe para el ejemplo 48e, se convirtió ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (75 mg, 0,23 mmol), usando rac-tetrahidrofurano-3-amina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (35 mg, 40 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro. EM: m/e = 378,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 53

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

a) Éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

10 A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico (1,26 g, 8,0 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 10 ml, 16,0 mmol). Después de 2 h a -75 °C se añadió gota a gota una solución de 3-butil-4-clorometil-5-metil-isoxazol (1,5 g, 8,0 mmol) en THF (10 ml). Después de 3,5 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 30 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto ácido intermedio en forma de un aceite de color amarillo.

15 ácido intermedio en MeOH (30 ml) y dietil éter (14 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 12 ml, 24 mmol) con refrigeración en hielo. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (conc., 0,7 ml), se evaporó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaOH (2 N), agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 4 % de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (1,51 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM: m/e = 323,4 [M+H]⁺.

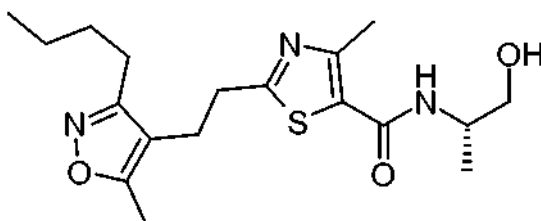
20

b) (2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

25 A una solución en agitación de éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol) en tolueno (1,0 ml) se añadieron 2-amino-1,3-propanodiol (57 mg, 0,62 mmol) y TBD (13 mg, 0,09 mmol). Después de 15 h la mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 7,5 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (65 mg, 55 %) en forma de un aceite de color blanquecino. EM: m/e = 382,3 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 54

((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



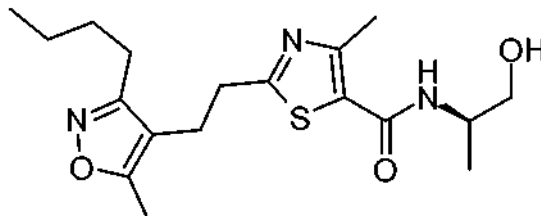
35

Como se describe para el ejemplo 53, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), usando L-alaninol en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol, en el compuesto del título (80 mg, 71 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color blanquecino. EM: m/e = 366,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 55

((R)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

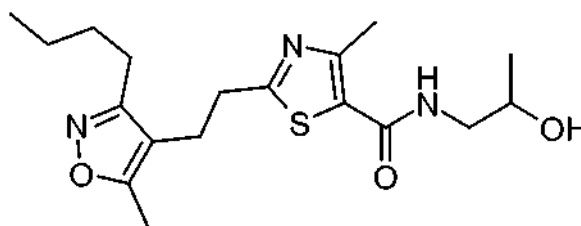
Como se describe para el ejemplo 53, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), usando D-alaninol en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol, en el compuesto del título (85 mg, 75 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color blanquecino. EM: m/e = 366,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 56

(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

15

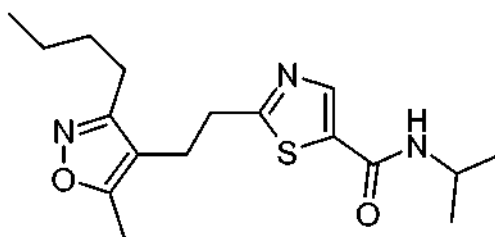


Como se describe para el ejemplo 53, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), usando rac-1-amino-2-propanol en lugar de 2-amino-1,3-propanodiol, en el compuesto del título (65 mg, 49 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color blanquecino. EM: m/e = 366,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 57

25 Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



a) Éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

30

A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (286 mg, 2,0 mmol) en THF (14 ml) a -72 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota n-butil litio (2,50 ml de una solución 1,6 M en hexano, 4,0 mmol). Después de 2 h, se añadió gota a gota una solución de 3-butil-4-clorometil-5-metil-isoxazol (375 mg, 2,0 mmol) en THF (6 ml). Después de 2,5 h la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % (10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en metanol (15 ml) y éter (7 ml) y a continuación se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (3 ml de una solución 2 M en éter, 6,0 mmol). Después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de (trimetilsilil)diazometano (3 ml de una solución 2 M en éter, 6,0 mmol). Después de 15 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 gotas) y a continuación se concentró y se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 75 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del

35

40

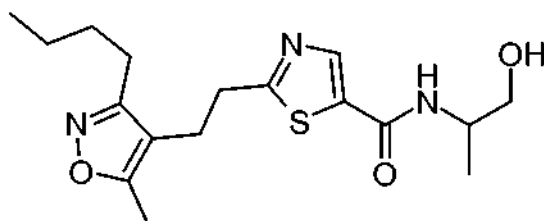
título (360 mg, 58 %) en forma de un aceite de color pardo claro. EM: $m/e = 309,2 [M+H]^+$.

b) Isopropilamida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

- 5 A una solución en agitación de isopropilamina (130 mg, 2,2 mmol) en dioxano (3 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,65 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,3 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (170 mg, 0,55 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los
- 10 extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 6 % de metanol en diclorometano y a continuación heptano:acetato de etilo = 100:0 a 1:4) dio el compuesto del título (30 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: $m/e = 336,5 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 58

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

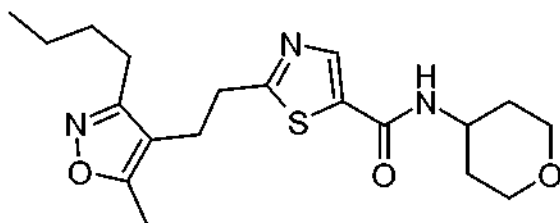


- 20 A una solución en agitación de éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (170 mg, 0,55 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadieron rac-2-amino-1-propanol (83 mg, 1,1 mmol) y TBD (23 mg, 0,017 mmol). Después de 15 h la mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 7 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (85 mg, 44 %) en forma
- 25 de un aceite de color amarillo pálido. EM: $m/e = 352,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 59

(Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

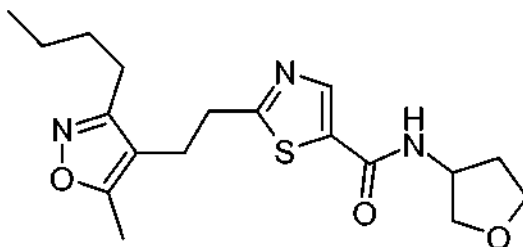
30



- Como se describe para el ejemplo 57b, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto
- 35 del título (50 mg, 76 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: $m/e = 378,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 60

(Tetrahidrofurano-3-il)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico



5

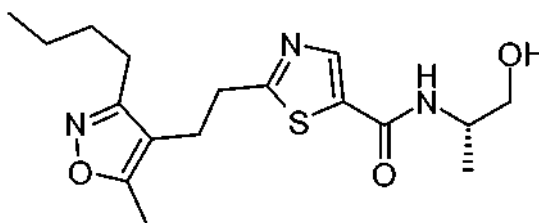
Como se describe para el ejemplo 57b, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando tetrahidrofurano-3-amina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (45 mg, 71 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 364,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 61

((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

15



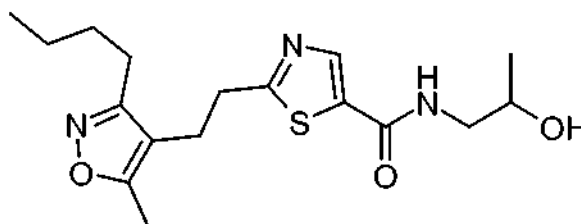
Como se describe para el ejemplo 58, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando L-alaninol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto del título (50 mg, 81 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM: m/e = 352,4 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 62

(2-Hidroxipropil)-amida del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico

25

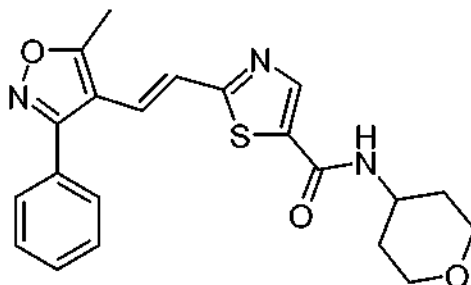


Como se describe para el ejemplo 58, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando rac-1-amino-2-propanol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto del título (50 mg, 69 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 352,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 63

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



5

a) Éster de etilo del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

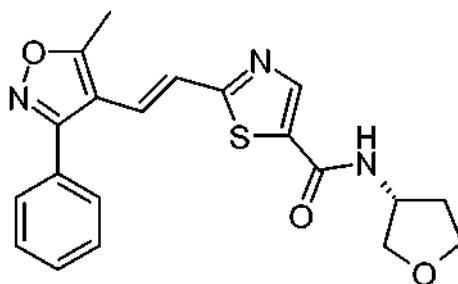
Se disolvió éster de etilo del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (547 mg, 2,92 mmol) en anhídrido acético (0,15 ml, 15,5 mmol) y ácido acético (0,04 ml, 2,54 mmol) y a continuación se añadió 5-metil-3-fenil-4-isoxazolcarbaldehído (500 mg, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C. Después de 6 días, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron y a continuación se purificaron por cromatografía (sílice, 0 al 30 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (191 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de trituración con isopropil éter. EM: m/e = 341,3 [M+H]⁺.

b) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de 4-aminotetrahidropirano (123 mg, 1,22 mmol) en dioxano (3 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,6 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,2 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de etilo del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol) en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con solución de sal de Seignette y a continuación se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 2,5 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (34 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 396,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

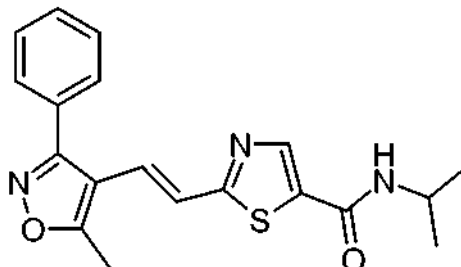
(Tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido (S)-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 63b, se convirtió éster de etilo del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), usando (S)-tetrahydrofuran-3-amina HCl en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (50 mg, 89 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 382,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



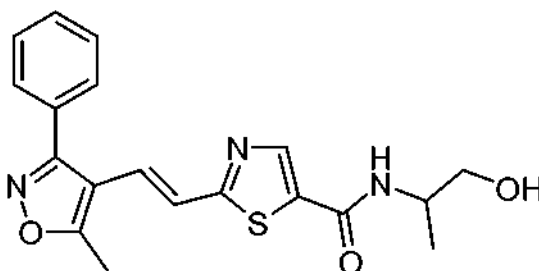
5

Como se describe para el ejemplo 63b, se convirtió éster de etilo del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (50 mg, 0,15 mmol), usando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (37 mg, 71 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 354,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 66

(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



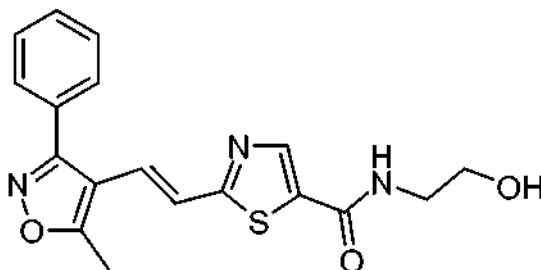
15

A una solución en agitación de éster de etilo del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (30 mg, 0,09 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadieron rac-2-amino-1-propanol (9 mg, 0,12 mmol) y TBD (4 mg, 0,03 mmol). Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (26 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 67

25 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

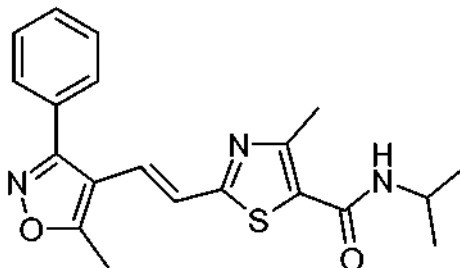


30

Como se describe para el ejemplo 66, se convirtió éster de metilo del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (55 mg, 0,17 mmol), usando etanolamina en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto del título (34 mg, 63 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 356,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



5

a) Éster de metilo del ácido 2-[2-hidroxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

10 A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (0,84 g, 5,34 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota n-butil litio (7,63 ml de una solución 1,40 M en hexano, 10,7 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbaldehído (1,0 g, 5,34 mmol) en THF (50 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % (50 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (40 ml) y éter (20 ml) y a continuación se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (4,0 ml de una solución 2 M en éter, 8,0 mmol). Después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de (trimetilsilil)diazometano (4,0 ml de una solución 2 M en éter, 8,0 mmol). Después de 15 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 gotas) y a continuación se concentró y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH (2 N). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 10 al 40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (500 mg, 26 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM: m/e = 359,0 [M]⁺.

b) Éster de metilo del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

25 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a éster de metilo del ácido 2-[2-hidroxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,56 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 90 °C durante 10 min. La solución se añadió gota a gota cuidadosamente a una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y a continuación se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto del título (160 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo en un sólido de color amarillo. Este material se usó directamente sin purificación adicional. EM: m/e = 341,1 [M+H]⁺.

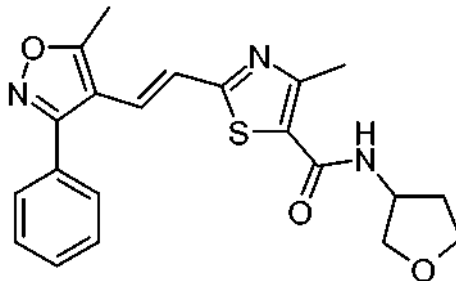
c) Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

35 A una solución en agitación de isopropilamina (56 mg, 0,95 mmol) en dioxano (2 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,47 ml de una solución 2 M en tolueno, 0,94 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de metilo del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con hielo y solución de sal de Seignette, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 10 al 80 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (40 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 368,1 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 69

(Tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



5

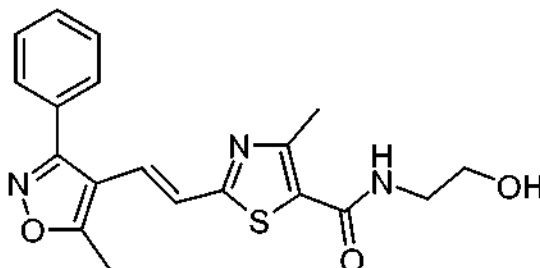
Como se describe para el ejemplo 68c, se convirtió éster de metilo del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,24 mmol), usando 3-amino-tetrahidrofurano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (40 mg, 43 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 396,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 70

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

15



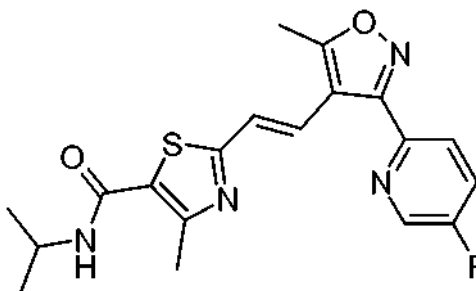
A una solución en agitación de éster de metilo del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico (70 mg, 0,21 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadieron etanolamina (15 mg, 0,25 mmol) y TBD (18 mg, 0,13 mmol). Después de 24 h la mezcla de reacción se diluyó con solución salina saturada y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, y a continuación se purificaron por cromatografía (sílice, 0 a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (48 mg, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 71

Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

25



30

ai) 3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído

A una solución de [3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (1,9 g, 9,13 mmol) en DCM (38 ml) se añadió una suspensión de DMP (4,65 g, 10,96 mmol) en DCM (30 ml) en porciones y en atmósfera de argón a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se enfrió a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente

35

durante una noche. La mezcla se vertió a continuación cuidadosamente en una solución saturada en agitación de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (1,7 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 207,0 [M+H]⁺.

Alternativamente

aii) 3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído

A una solución de [3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (2,10 g, 10,1 mmol) en DCM (240 ml) se añadió óxido de manganeso(IV) (activado al 85 %, 20,63 g, 201 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Dicalite y a continuación se añadió óxido de manganeso(IV) reciente (activado al 85 %, 20,63 g, 201 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante otros 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Dicalite y se evaporó. Los extractos de DCM combinados se secaron a continuación sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 50 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (845 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 207,0 [M+H]⁺.

b) Ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (650 mg, 7,0 mmol) en THF (33 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 4,94 ml, 7,9 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (814 mg, 3,95 mmol) en THF (12 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 25 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada, agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por recristalización (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (729 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 362,2 [M+H]⁺.

c) Ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (9,3 ml) a ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (574 mg, 1,58 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 90 °C durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vertió en hielo (100 g) y el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar el producto del título (471 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 344,1 [M-H]⁻.

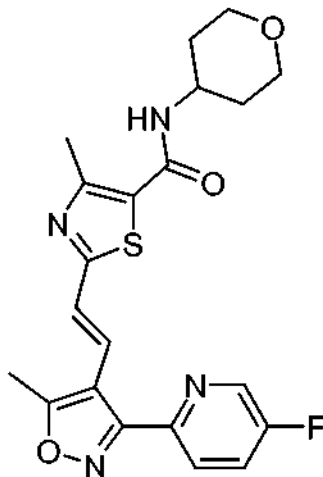
d) Isopropilamida del ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución de ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (28 mg, 0,085 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (30 mg, 0,085 mmol), N,N-diisopropil etil amina (72 µl, 0,423 mmol) e isopropilamina (8 µl, 0,40 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a continuación y la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (24 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco después de trituración en agua. EM: m/e = 387,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

5

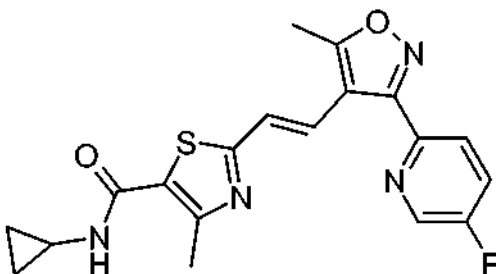


Como se describe para el ejemplo 71d, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,2 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (60 mg, 70 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de trituración en metanol/agua. EM: m/e = 429,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 73

15 Ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



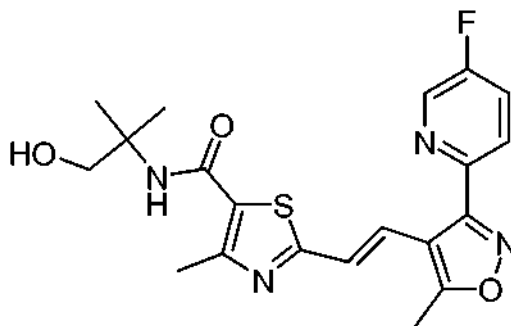
Como se describe para el ejemplo 71d, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,2 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (40 mg, 52 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de trituración en metanol/agua. EM: m/e = 385,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 74

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

5

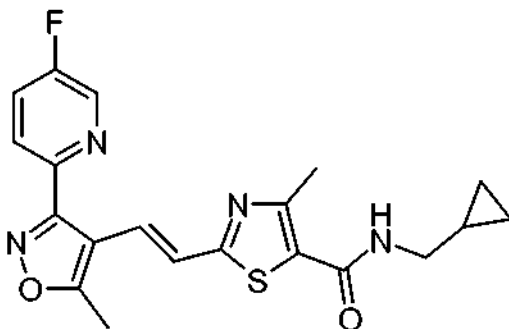


Como se describe para el ejemplo 71d, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,2 mmol), usando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (25 mg, 30 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de trituración en metanol/agua. EM: m/e = 417,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 75

15 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

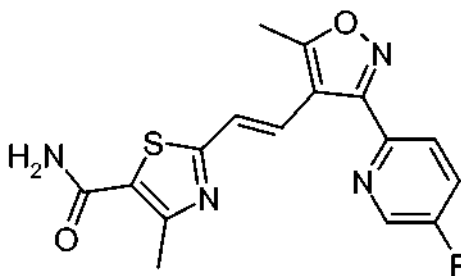


Como se describe para el ejemplo 71d, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,2 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (53 mg, 67 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 76

25 Amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

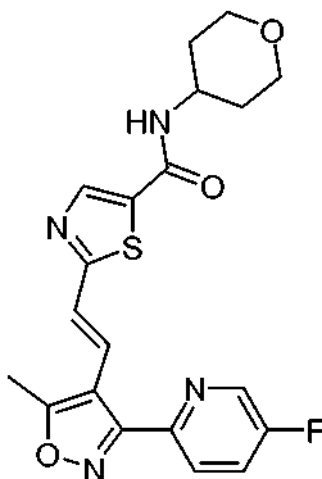


30 A una solución de ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (69 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (39 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (308 l, 2,0 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 1:1 a 0:1) proporcionó el compuesto del título (33 mg, 48 %) en

forma de un sólido de color blanco después de trituración en diclorometano. EM: $m/e = 345,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 77

- 5 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico



10 a) Ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil]-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (1,15 g, 8,05 mmol) en THF (67 ml) a -70°C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 10,06 ml, 16,1 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (1,66 g, 8,05 mmol) en THF (24 ml). Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 50 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada, agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por trituración (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (1,85 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: $m/e = 348,2 [M-H]^-$.

20 b) Ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico

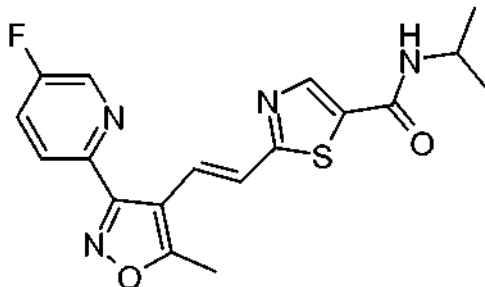
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (29 ml) a ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil]-tiazol-5-carboxílico (1,71 g, 4,9 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 90°C durante 10 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se vertió en hielo (200 g) y el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar el producto del título (1,44 g, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: $m/e = 330,0 [M-H]^-$.

25 c) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico

30 A una solución de ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (88 mg, 0,28 mmol), N,N-diisopropil etil amina (214 μl , 1,25 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (28 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a continuación y la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (68 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: $m/e = 415,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 78

Isopropilamida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico



5

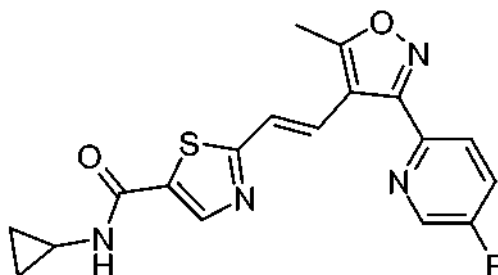
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (55 mg, 59 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de recristalización en heptano/acetato de etilo. EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 79

Ciclopropilamida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico

15



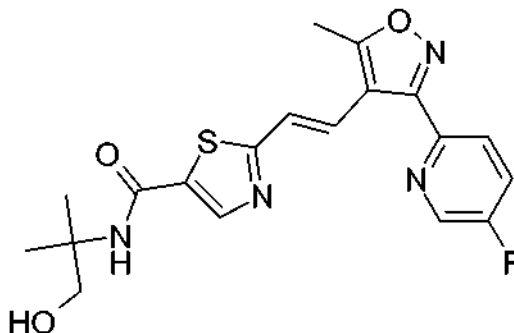
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (40 mg, 43 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de recristalización en heptano/acetato de etilo. EM: m/e = 371,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 80

(2-Hidrox-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico

25



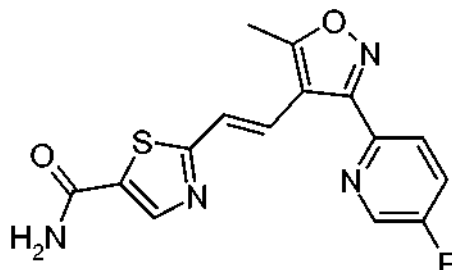
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil)-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (46 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de

30

recristalización en heptano/acetato de etilo. EM: $m/e = 403,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 81

5 Amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico

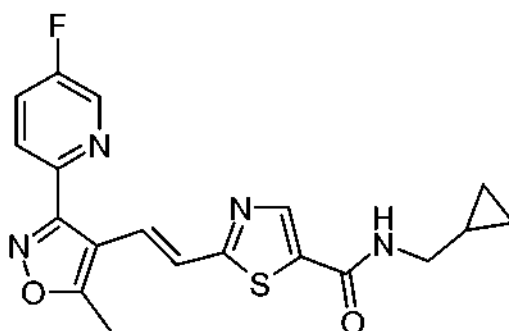


10 A una solución de ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (49 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (25 %, 385 µl, 2,5 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por trituración en agua/metanol proporcionó el compuesto del título (64 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino después. EM: $m/e = 331,0 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 82

Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico



20

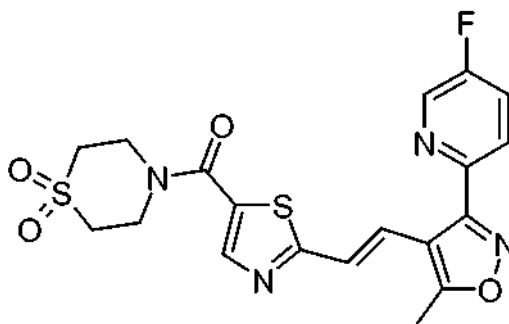
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (56 mg, 58 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: $m/e = 385,2 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 83

(1,1-Dioxotiomorfolin-4-il)-(2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-metanona

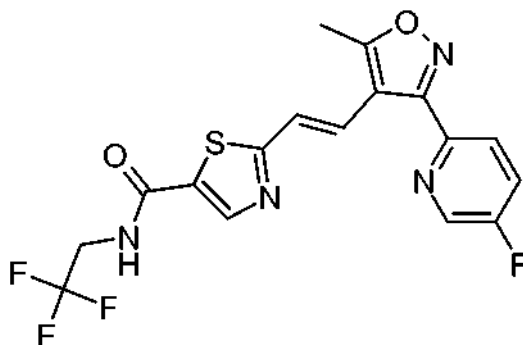
30



Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (94 mg, 84 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 449,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

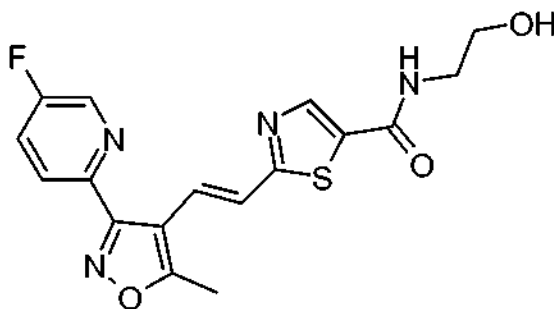
(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (87 mg, 84 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

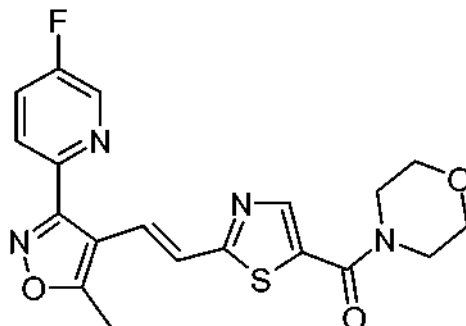
(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (43 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y trituración en metanol. EM: m/e = 375,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

(2-((E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-morfolin-4-il)-metanona



5

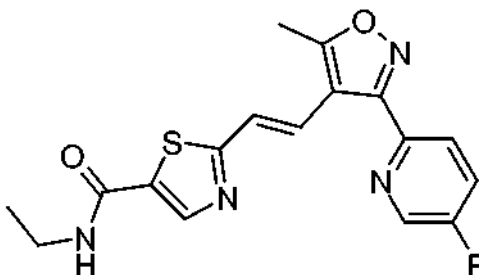
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando morfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (83 mg, 83 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 401,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 87

Etilamida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico

15



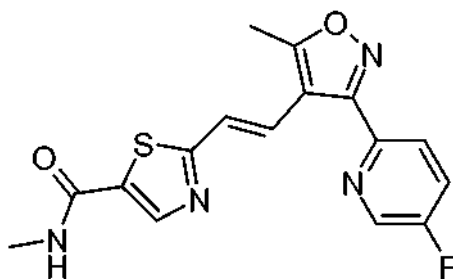
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (70 mg, 78 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 359,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 88

Metilamida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico

25



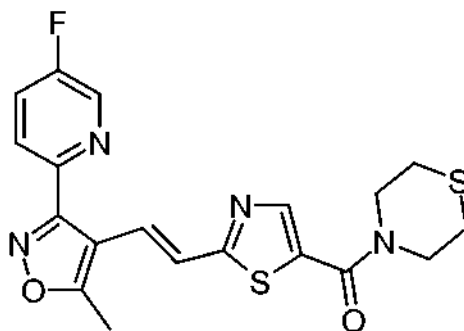
Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (66 mg, 77 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e =

30

345,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

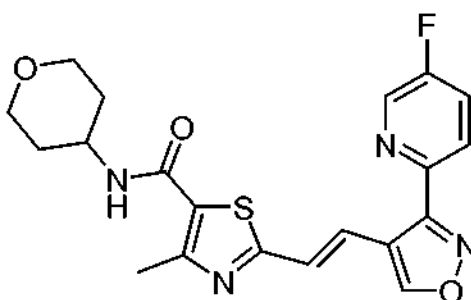
5 (2-((E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il)-metanona



10 Como se describe para el ejemplo 77c, se convirtió ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico (83 mg, 0,25 mmol), usando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (61 mg, 59 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y trituración en dietil éter. EM: m/e = 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

15 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-((E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



20 a) Oxima de 5-fluoro-piridina-2-carbaldehído

A una solución de 5-fluoro-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,06 g, 44 mmol) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se añadió hielo (18,6 g). A continuación se añadió gota a gota una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmol) en agua (4,6 ml) durante 10 min manteniendo la temperatura entre -5 °C y 5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió HCl (4 N) para acidificar la mezcla y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (4,41 g, 79 %) en forma de un sólido de color pardo claro. EM: m/e = 141,0 [M+H]⁺.

30 b) Éster de etilo del ácido 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico

A una solución de N-clorosuccinimida (17,34 g, 130 mmol) en DMF (128 ml) se añadió oxima de 5-fluoro-piridina-2-carbaldehído (18,2 g, 130 mmol) en porciones durante 2 h a temperatura ambiente y dado que la reacción se calentó hasta 60 °C la mezcla se enfrió de nuevo a temperatura ambiente con un baño de hielo-agua y la mezcla resultante se agitó a continuación durante 64 h a temperatura ambiente. A esta solución se añadieron a continuación 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (18,6 g, 130 mmol) y trietilamina (36,2 ml, 260 mmol) en cloroformo (64 ml) y la mezcla resultante se agitó a continuación durante 1 h a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de agua en hielo y HCl (4 N, 1 l) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó a continuación con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 1:1) proporcionó el producto del título (21,96 g, 72 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 237,1 [M+H]⁺.

c) [3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol

5 A una solución de éster de etilo del ácido 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,23 mmol) en THF (52 ml) se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (89 mg, 2,33 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua (88 µl) seguido de hidróxido sódico (solución al 15 %, 88 µl) y a continuación agua de nuevo (264 µl) y la mezcla se agitó a continuación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, el precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF. A continuación, se evaporaron los lavados combinados y el filtrado. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (249 mg, 30 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 195,1 [M+H]⁺.

d) 3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-carbaldehído

15 A una solución de [3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol (2,1 g, 10,8 mmol) en DCM (45 ml) se añadió una suspensión de DMP (5,5 g, 13,0 mmol) en DCM (35 ml) en porciones y en atmósfera de argón a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se enfrió a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió a continuación cuidadosamente en una solución saturada en agitación de hidrogenocarbonato sódico y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (1,85 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 193,1 [M+H]⁺.

e) Ácido 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

25 A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (1,36 g, 8,63 mmol) en THF (72 ml) a -70 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 10,8 ml, 17,27 mmol). Después de 2 h se añadió gota a gota una solución de 3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-carbaldehído (1,78 g, 8,63 mmol) en THF (26 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 %, 55 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina saturada, agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por recristalización (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (1,67 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 348,2 [M-H]⁻.

f) Ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

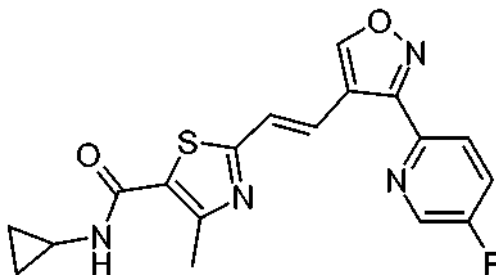
35 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (27 ml) se añadió a 2-{2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-2-hidroxi-etil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (1,6 g, 4,6 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se vertió en hielo (200 g) y el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar el producto del título (930 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo claro después de trituración en acetato de etilo. EM: m/e = 330,3 [M-H]⁻.

g) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico

45 A una solución de ácido 2-{(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil}-4-metiltiazol-5-carboxílico (99 mg, 0,3 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (106 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropil etil amina (257 µl, 1,5 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (33 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a continuación y la purificación por trituración en metanol/agua proporcionó el compuesto del título (103 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 415,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

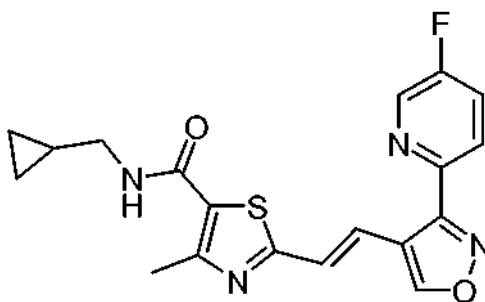
Ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 90g, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (99 mg, 0,3 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (53 mg, 48 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 371,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

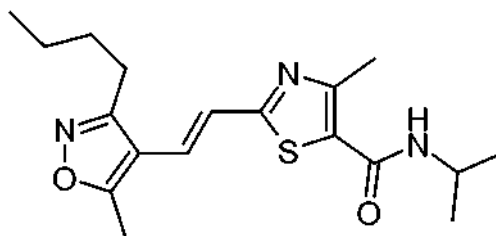
Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 90g, se convirtió ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (99 mg, 0,3 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto del título (51 mg, 44 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en heptano/acetato de etilo. EM: m/e = 385,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



a) 3-Butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído

A una solución en agitación de PCC (4,96 g, 23 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (7,40 g, 61 mmol) en DCM (60 ml) se añadió una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (2,6 g, 15 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Después de 3 h la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml) y se filtró a través de un lecho de sílice. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (2,15 g, 84 %) en forma de un líquido incoloro. EM: m/e = 168,0 [M+H]⁺.

b) Éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (7,52 g, 47,8 mmol) en THF (400 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota n-butil litio (59,8 ml de una solución 1,60 M en hexano, 95,7 mmol). Después de 1,5 h, se añadió gota a gota una solución de 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (8,0 g, 47,8 mmol) en THF (200 ml) durante 30 min. Después de 3 h la mezcla de reacción se inactivó con HCl (1 N, 80 ml) y agua (100 ml), se calentó a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con ácido cítrico acuoso al 10 %. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayor parte de THF y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se redisolvió en metanol (400 ml) y éter (200 ml) a continuación se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (71,8 ml de una solución 2 M en éter, 144 mmol). Después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de (trimetilsilil)diazometano (71,8 ml de una solución 2 M en éter, 144 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético y a continuación se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron hasta ~200 ml y a continuación se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron y a continuación se purificaron por cromatografía (sílice, 10 al 40 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (12,8 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 321,2 $[M+H-H_2O]^+$.

c) Éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

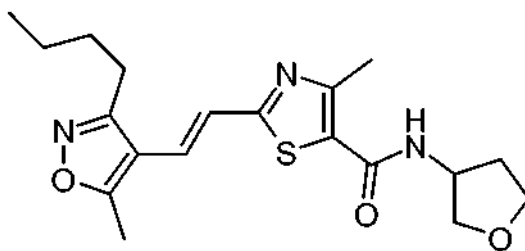
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (85 ml) a éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (9,0 g, 26,6 mmol) y a continuación la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La solución se añadió gota a gota cuidadosamente a hidróxido sódico 2 N (1580 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se añadió bicarbonato sódico saturado hasta que se alcanzó pH 10. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto del título (8,02 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente sin purificación adicional. EM: m/e = 321,2 $[M+H]^+$.

d) Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de isopropilamina (59 mg, 1,0 mmol) en dioxano (2 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,50 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,0 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol) en dioxano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con solución de sal de Seignette (2 ml) y agua (2 ml), y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 10 al 80 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (59 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 348,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

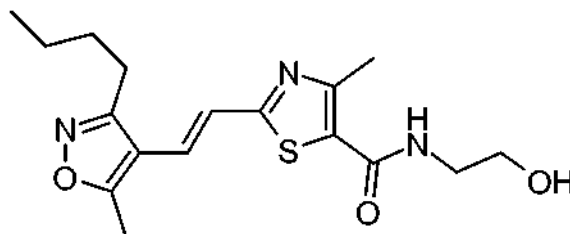
(Tetrahidro-furan-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 93d, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol), usando 3-amino-tetrahidrofurano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (43 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 376,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

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



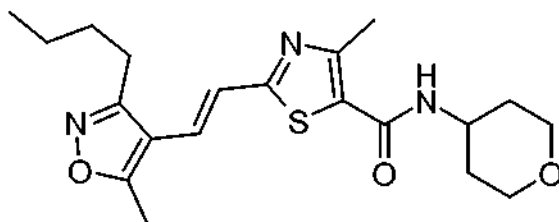
5

A una solución en agitación de éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (70 mg, 0,22 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadieron etanolamina (16 mg, 0,26 mmol) y TBD (18 mg, 0,12 mmol). Después de 20 h la mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (14 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 350,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 96

15 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

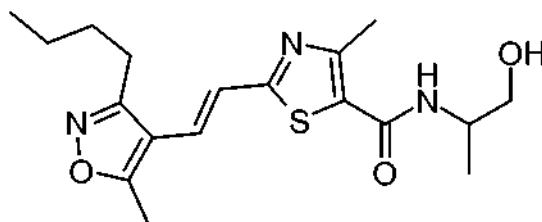


20

Como se describe para el ejemplo 93d, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (60 mg, 0,19 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (55 mg, 75 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 390,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

25 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido rac-2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

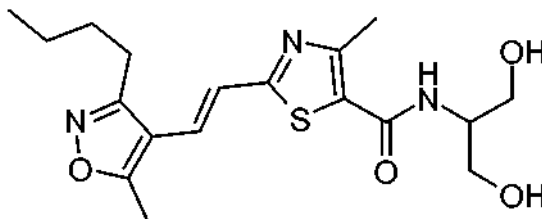


30

Como se describe para el ejemplo 95, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (60 mg, 0,19 mmol), usando rac-2-amino-1-propanol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (45 mg, 79 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM: m/e = 364,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



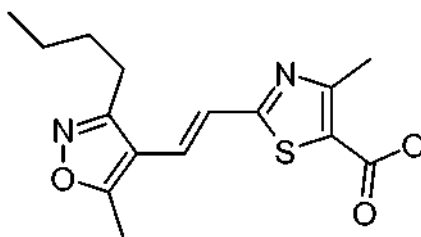
5

Como se describe para el ejemplo 95, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (60 mg, 0,19 mmol), usando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (61 mg, 86 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM: m/e = 380,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 99

Ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



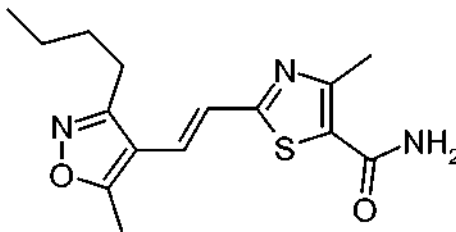
15

A una suspensión de éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (150 mg, 0,47 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (39 mg, 0,93 mmol) en agua (1,5 ml) seguido de metanol (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó a continuación hasta la mitad de volumen y a continuación se acidificó a pH 4 con HCl (1 N) y se enfrió a 0 °C durante 30 min. Precipitó un sólido y se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 91 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 305,2 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 100

Amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



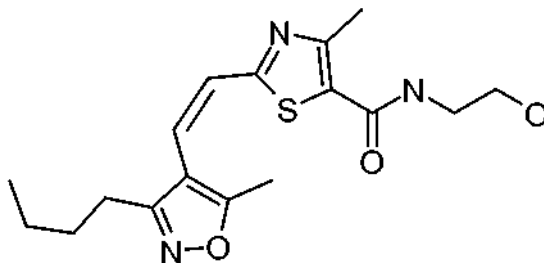
30

A una solución de ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,33 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (64 mg, 0,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h a 60 °C y a continuación se trató con una solución de hidróxido de amonio (490 µl, 3,3 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a continuación. La purificación por cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 1:0 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (84 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 306,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 101

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(Z)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

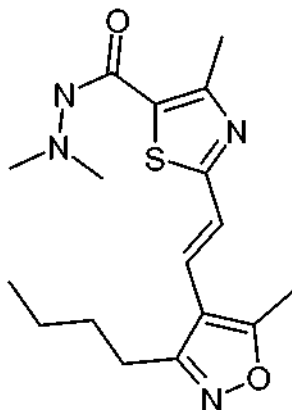
A una solución en agitación de éster de metilo del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (Ejemplo 93c, 1,0 g, 3,12 mmol) en tolueno (7 ml) se añadieron etanolamina (229 mg, 3,75 mmol) y TBD (261 mg, 1,88 mmol). Después de 22 h la mezcla de reacción se diluyó con sal de Seignette y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío, a continuación se purificaron por cromatografía (sílice, 0 a 10 % de metanol en diclorometano) y a continuación sobre una columna Chiralpak AD de 5 x 50 cm a temperatura ambiente usando una fase móvil de isopropanol:heptano (2:8) con detección UV a 220 nM para dar el componente menos polar (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (884 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y a continuación el componente más polar (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(Z)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (80 mg, 7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.

10

15

Ejemplo 102

20 N',N'-Dimetil-hidrazida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



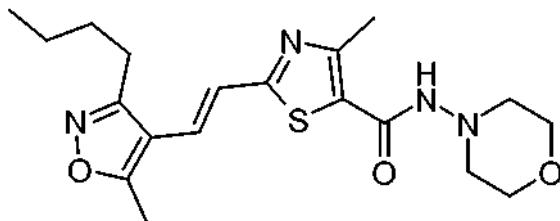
25

30

A una solución de ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (104 mg, 0,32 mmol), N,N-diisopropil etil amina (250 µl, 1,47 mmol) y 1,1-dimetilhidrazina (0,03 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a continuación y la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 2 % de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 349,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

Morfolin-4-ilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



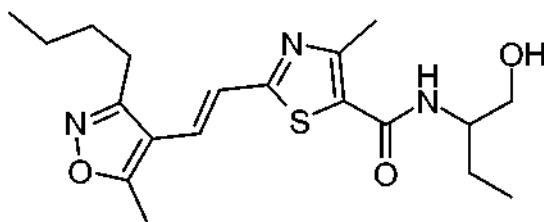
5

Como se describe para el ejemplo 102, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando 4-aminomorfolina en lugar de 1,1-dimetilhidrazina, en el compuesto del título (43 mg, 37 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 391,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 104

(1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



15

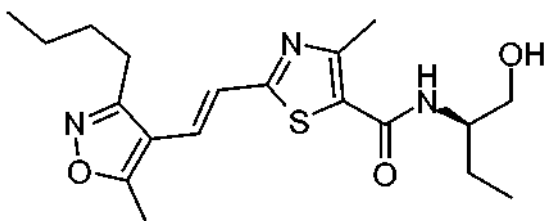
Como se describe para el ejemplo 102, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando rac-2-amino-1-butanol en lugar de 1,1-dimetilhidrazina, en el compuesto del título (98 mg, 52 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 378,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 105

((R)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

25

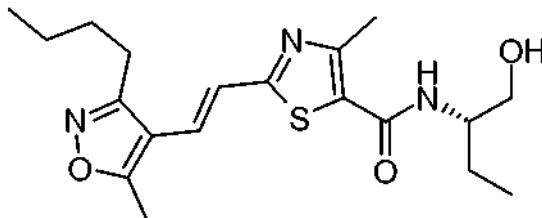


Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando (R)-2-amino-1-butanol en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (151 mg, 80 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 378,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 106

((S)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

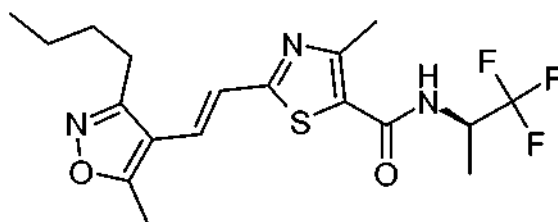
Como se describe para el ejemplo 105, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando (S)-2-amino-1-butanol en lugar de (R)-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (150 mg, 79 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 378,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 107

((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

15



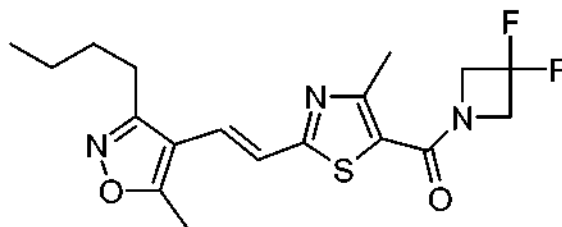
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando L-2,2,2,-trifluoro-1-(metil)etilamina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (92 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 402,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 108

{2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-metanona

25



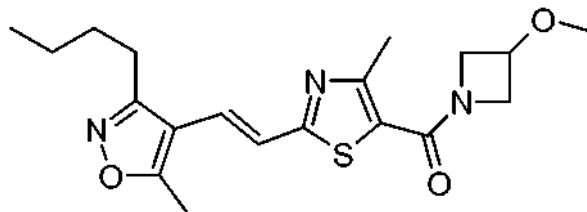
30

A una solución en agitación de ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (93 mg, 0,72 mmol) y N-hidroxisuccinimida (86 mg, 0,74 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (144 mg, 0,75 mmol) y DMF (1 ml) seguido de trietilamina (0,29 ml, 2,1 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón durante 20 h y a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 40 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (73 mg, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 382,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 109

{2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(3-metoxi-azetidin-1-il)-metanona



5

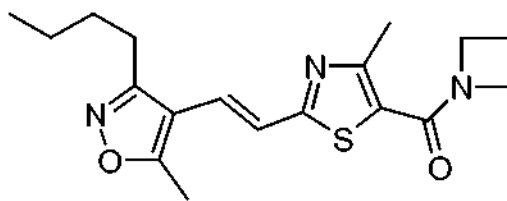
Como se describe para el ejemplo 108, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol), usando clorhidrato de 3-metoxi-azetidina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en el compuesto del título (58 mg, 24 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 376,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 110

Azetidin-1-il-{2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-metanona

15



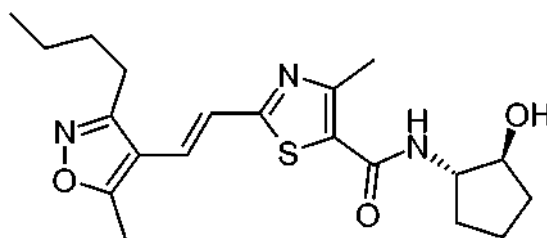
Como se describe para el ejemplo 108, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol), usando trimetilenimina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en el compuesto del título (16 mg, 7 %) que se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 346,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 111

((1S,2S)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

25



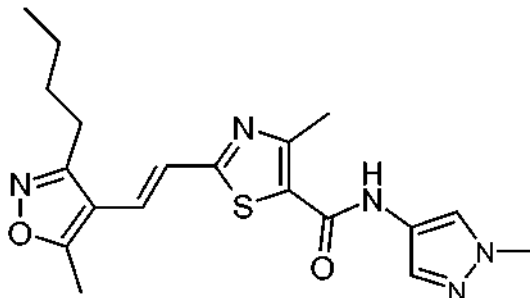
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando clorhidrato de trans-(1S,2S)-2-aminociclopentanol en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (127 mg, 65 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 390,3 [M+H]⁺.

30

35

Ejemplo 112

(1-Metil-1-pirazol-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



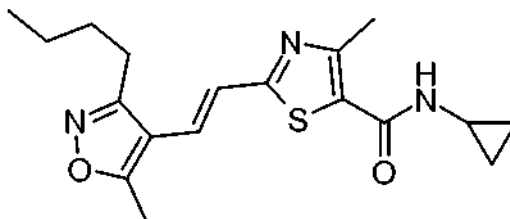
5

Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (306 mg, 1,0 mmol), usando diclorhidrato de 1-metil-1H-pirazol-ilamina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (166 mg, 43 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 386,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 113

15 Ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

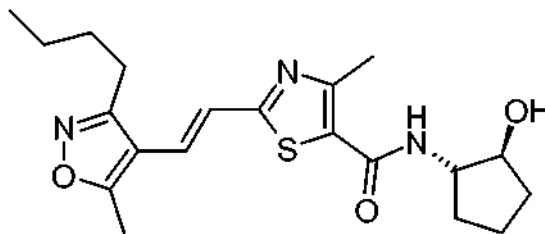


Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando ciclopropilamina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (76 mg, 44 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 346,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 114

25 ((1R,2R)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



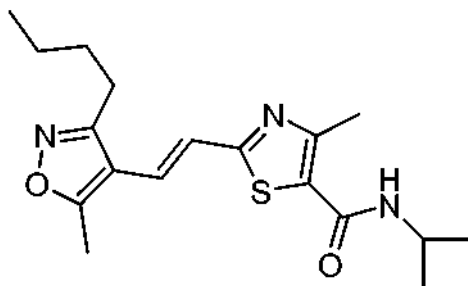
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando clorhidrato de trans-(-)-2-aminociclopentanol en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (146 mg, 75 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 390,3 [M+H]⁺.

30

35

Ejemplo 115

Ciclobutilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



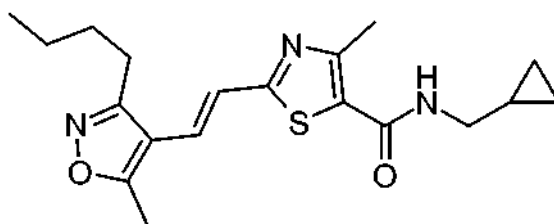
5

Como se describe para el ejemplo 108, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (400 mg, 1,3 mmol), usando ciclobutilamina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en el compuesto del título (68 mg, 15 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 360,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 116

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



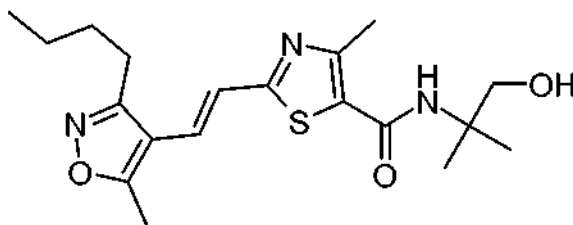
15

Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando aminometilciclopropano en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (93 mg, 52 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 360,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 117

25 (2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

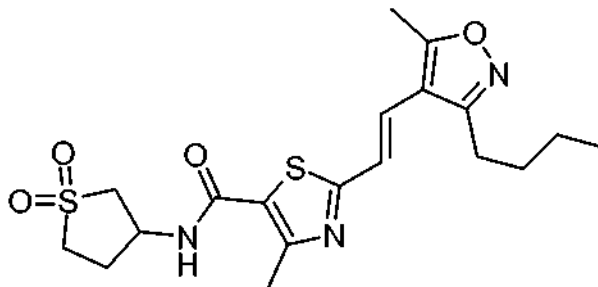


30

Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (87 mg, 46 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 378,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

(1,1-Dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

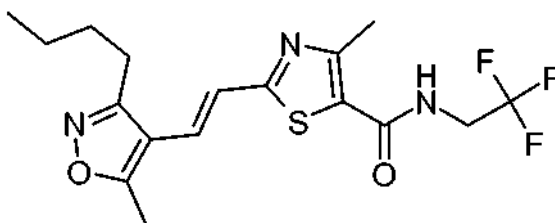
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (174 mg, 82 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 424,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 119

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

15



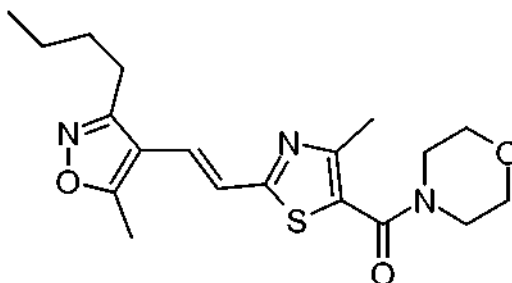
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (131 mg, 68 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 50 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 388,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 120

{2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-morfolin-4-il-metanona

25



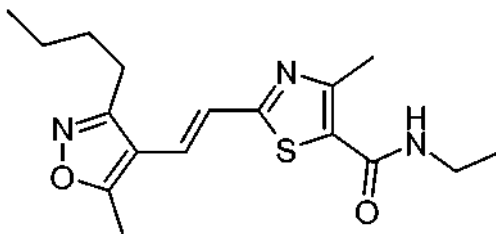
30

Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando morfolina en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (98 mg, 52 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 376,3 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 121

Etilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico



5

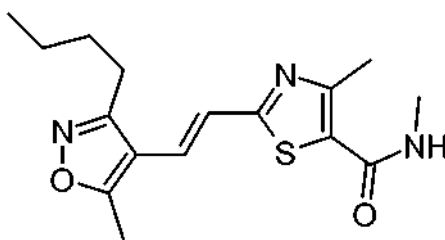
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (91 mg, 55 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano). EM: m/e = 334,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 122

Metilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

15



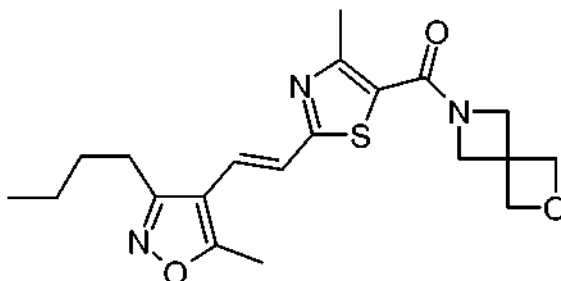
Como se describe para el ejemplo 104, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (153 mg, 0,5 mmol), usando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de rac-2-amino-1-butanol, en el compuesto del título (89 mg, 56 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 100 % de acetato de etilo en heptano) y recristalización en acetato de etilo/heptano. EM: m/e = 320,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 123

{2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona

25



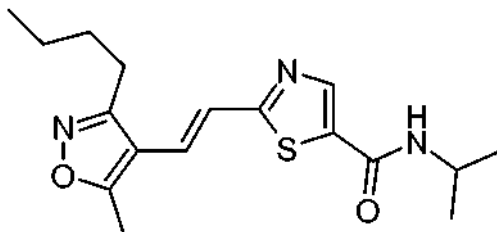
Como se describe para el ejemplo 108, se convirtió ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (50 mg, 0,16 mmol), usando sal de oxalato de 2-oxa-6-azonia-espiro[3.3]heptano en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina, en el compuesto del título (32 mg, 51 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 3 al 5 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 388,2 [M+H]⁺.

30

35

Ejemplo 124

Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico



5

a) Éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-tiazol-5-carboxílico

10 A una solución en agitación de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico (215 mg, 1,50 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C y en atmósfera de argón se añadió gota a gota n-butil litio (1,88 ml de una solución 1,60 M en hexano, 3,0 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carbaldehído (251 mg, 1,50 mmol) en THF (10 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % (10 ml) y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y a continuación los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió de nuevo en metanol (15 ml) y éter (7 ml) y a continuación se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (2,25 ml de una solución 2 M en éter, 4,5 mmol). Después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de (trimetilsilil)diazometano (2,25 ml de una solución 2 M en éter, 4,5 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (3 gotas) y a continuación se concentró y el residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH (2 N). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 4 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (49 mg, 10 %) en forma de un aceite de color pardo. EM: m/e = 307,3 [M+H]⁺.

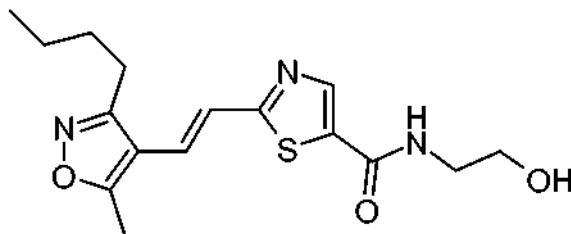
b) Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico

25 Se agitó éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-tiazol-5-carboxílico (30 mg, 0,092 mmol) con ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml) durante 30 min, a continuación la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, y a continuación se disolvieron en tolueno (0,5 ml) y se añadieron isopropilamina (22 mg, 0,37 mmol) y TBD (13 mg, 0,092 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 15 h y a continuación la mezcla de reacción se concentró, y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (10 mg, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM: m/e = 334,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

35

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

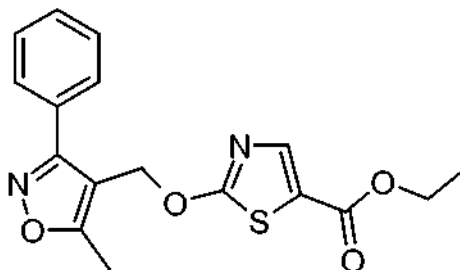


40 Como se describe para el ejemplo 124b, se convirtió éster de metilo del ácido 2-[2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-2-hidroxi-etil]-tiazol-5-carboxílico (90 mg, 0,29 mmol), usando etanolamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (35 mg, 35 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 10 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 336,3 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 126

Éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico



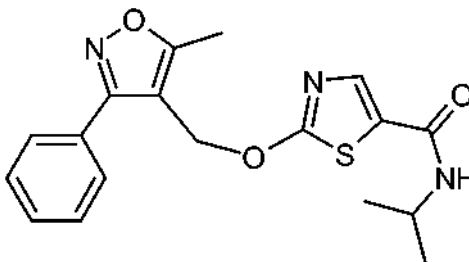
5

A una suspensión en agitación de hidruro sódico (304 mg, 6,98 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (1,0 g, 5,28 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 1 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió una solución de éster de etilo del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (1,01 g, 5,28 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 15 h, se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 20 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (940 mg, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 345,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 127

Isopropilamida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico



20

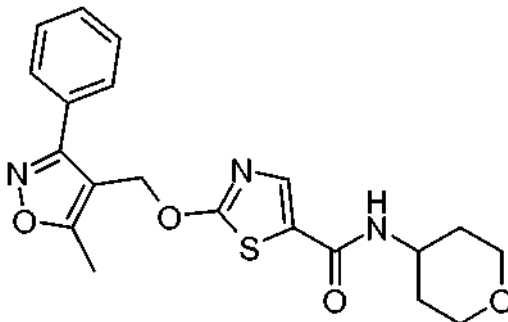
A una solución en agitación de isopropilamina (66 mg, 1,12 mmol) en dioxano (5 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (0,60 ml de una solución 2 M en tolueno, 1,20 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con solución de sal de Seignette y agua, y a continuación se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (68 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 358,1 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 128

(Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico



5

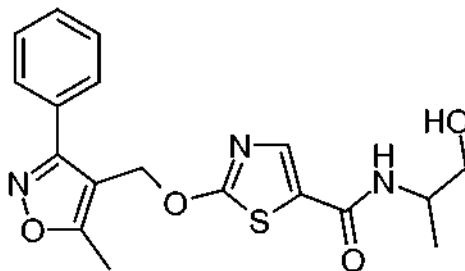
Como se describe para el ejemplo 127, se convirtió éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (65 mg, 56 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 398,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 129

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

15



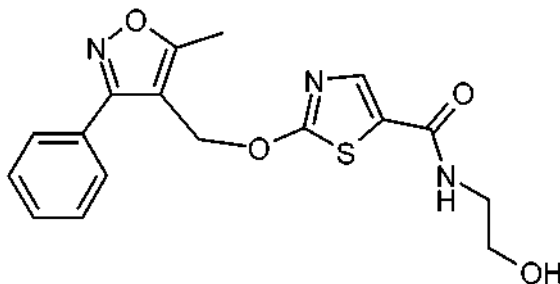
Como se describe para el ejemplo 127, se convirtió éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (200 mg, 0,56 mmol), usando rac-2-amino-1-propanol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (94 mg, 43 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 374,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 130

(2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

25

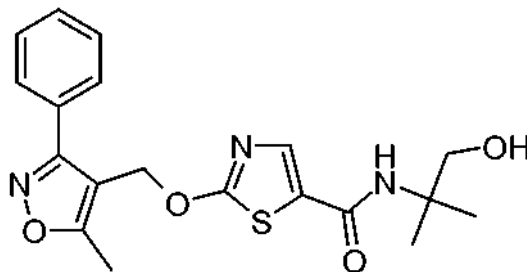


Como se describe para el ejemplo 127, se convirtió éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol), usando etanolamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (62 mg, 59 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 360,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 131

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico



Como se describe para el ejemplo 127, se convirtió éster de etilo del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (95 mg, 0,28 mmol), usando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (25 mg, 23 %) que se obtuvo en forma de una goma incolora después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 388,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

Isopropilamida del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

a) Isopropilamida del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de isopropilamina (123 mg, 2,08 mmol) en dioxano (5 ml) en atmósfera de argón y a temperatura ambiente se añadió trimetilaluminio (1,04 ml de una solución 2 M en tolueno, 2,08 mmol). Después de 1 h, se añadió una solución de éster de etilo del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,522 mmol) en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con solución de sal de Seignette y agua, y a continuación se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 30 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (100 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 203,4 [M+H]⁺.

b) Isopropilamida del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

A una suspensión de NaH (55 %, 58 mg, 2,4 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (169 mg, 1,0 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de isopropilamida del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (205 mg, 1,0 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 30 % de metanol en diclorometano, y a continuación 0 al 60 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (145 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 338,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

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

a) Éster de ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

A una suspensión de NaH (55 %, 340 mg, 7,8 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de (3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-metanol (1,0 g, 5,9 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de éster del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (1,13 g, 5,9 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía (sílice, 0 al 30 % de acetato de etilo en heptano) dio el compuesto del título (980 mg, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo claro y se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

b) (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido rac-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

A una solución en agitación de éster del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (150 mg, 0,46 mmol) en tolueno (0,3 ml) se añadieron rac-2-amino-1-propanol (42 mg, 0,56 mmol) y TBD (19 mg, 0,13 mmol).

Después de 15 h la mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 25 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (120 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro. EM: m/e = 354,1 $[M+H]^+$.

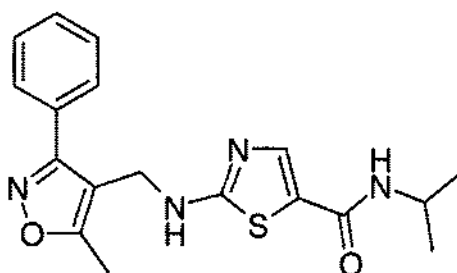
5 Ejemplo 134

(2-Hidroxietil)-amida del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico

10 Como se describe para el ejemplo 134b, se convirtió éster del ácido 2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico (150 mg, 0,46 mmol), usando etanolamina en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto del título (90 mg, 57 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 25 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 340,3 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 135

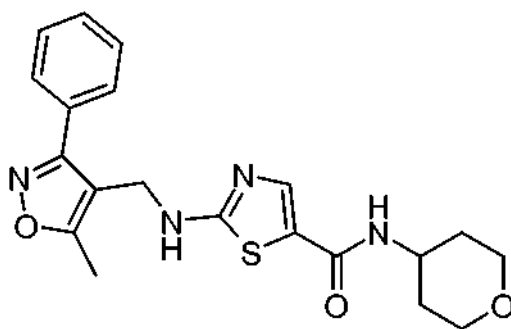
Isopropilamida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



20 Una solución en agitación de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metilamina (100 mg, 0,53 mmol) e isopropilamida del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,49 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 100 °C durante 7 días, y a continuación a 150 °C con irradiación de microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío, y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron, y a continuación se purificaron por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (23 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 357,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

30 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



a) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico

35 Como se describe para el ejemplo 135a, se convirtió éster de etilo del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (500 mg, 2,6 mmol), usando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto del título (471 mg, 73 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano). EM: m/e = 247,3 $[M+H]^+$.

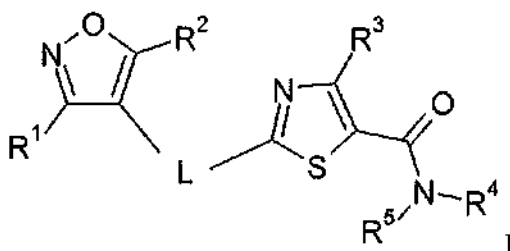
40 b) (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico

Una solución en agitación de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metilamina (100 mg, 0,53 mmol) y (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-cloro-tiazol-5-carboxílico (131 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 150 °C con irradiación

de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío, y a continuación se purificó por cromatografía (sílice, 0 al 3 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (12 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: $m/e = 399,1$ $[M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos,
- iii) arilo,
- iv) arilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, COO-alquilo C₁₋₆, CO-N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, CO-N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, CO-NH₂-alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-CO-,
- v) heteroarilo, y
- vi) heteroarilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-, CO-N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, CO-N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, CO-NH₂-alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-CO-,

R² es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo;

R³ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acetamídilo, acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi C₁₋₆, heterociclilo, hidroxilo, alquil C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, nitro y alquil C₁₋₆-S(O)₂-,
- iv) arilo,
- v) heteroarilo,
- vi) heteroarilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-, CO-N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, CO-N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, CO-NH₂-alquilo C₁₋₆, y alquil C₁₋₆-CO-,
- vii) cicloalquilo,
- viii) cicloalquilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo,
- ix) heterociclilo,
- x) -NR⁶R⁷;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 halógenos; o R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo o un heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, amino-alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, nitro, alquil C₁₋₆-S(O)₂-, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-COO-, CO-N(alquil C₁₋₆,H)-alquilo C₁₋₆, CO-N(alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, CO-NH₂-alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-CO-;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;
 R⁷ es H o alquilo C₁₋₆;
 L es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-NH- o -CH=CH-,

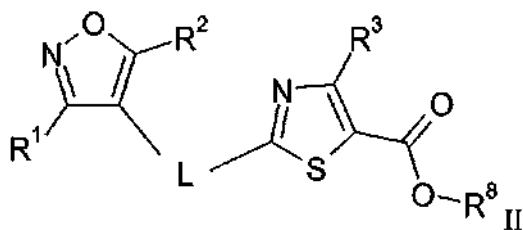
- 5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es -CH₂-CH₂-.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L es -CH=CH-.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es H o alquilo C₁₋₆.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es H o alquilo C₁₋₆.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en
- i) H,
 ii) alquilo C₁₋₆,
 20 iii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente entre cicloalquilo, halógeno e hidroxilo,
 iv) heteroarilo sustituido con 1-2 alquilo C₁₋₆,
 v) cicloalquilo,
 vi) cicloalquilo sustituido con 1-2 hidroxilo,
 25 vii) heterociclilo, y
 viii) -NR⁶R⁷, seleccionándose individualmente R⁶ y R⁷ entre alquilo C₁₋₆.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁵ es H.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo o un heterociclilo sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y alcoxi C₁₋₆.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 seleccionado entre el grupo que consiste en
- 35 (1,1-Dioxotiomorfolin-4-il)-(2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-metanona,
 (2-[(E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-morfolin-4-il-metanona,
 (2-[(E)-2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona,
 (2-{2-[3-(5-Fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil}-4-metil-tiazol-5-il)-tiomorfolin-4-il-metanona,
 40 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(3-metoxi-azetidin-1-il)-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-morfolin-4-il-metanona,
 {2-[(E)-2-(3-Butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 {4-Metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
 45 Isopropilamida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxil-1-metiletil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxil-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 50 (2-Hidroxil-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 2-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 55 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxil-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxil-1-hidroximetil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 60 N',N'-Dimetil-hidrazida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Morfolin-4-ilamida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((R)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ((S)-1-Hidroximetil-propil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 65 ((R)-2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,

[illegible]

(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 Etilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 Metilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-
 5 carboxílico,
 Ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[(E)-2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-vinil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-
 carboxílico,
 10 Isopropilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-
 carboxílico,
 15 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Etilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Metilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 20 Ciclopropilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilmetil-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Etilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 25 Metilamida del ácido 2-[2-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-furan-3-il)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[(E)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-vinil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 30 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydrofurano-3(R)-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydrofurano-3(S)-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 35 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Isopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Ciclopropilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 40 Ciclopropilmetil-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 (2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Etilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 Metilamida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico,
 45 Amida del ácido 4-metil-2-[2-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-etil]-tiazol-5-carboxílico, y
 Azetidin-1-il-2-[(E)-2-(3-butil-5-metil-isoxazol-4-il)-vinil]-4-metil-tiazol-5-il}-metanona,

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de fórmula II,



en la que R¹, R², R³ y L son como se han definido en la reivindicación 1,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,

5 iii) alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados individualmente entre acetamidilo, acetilo, acetilamino, amido, amino, carboxi, ciano, cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi C₁₋₆, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆,alquil C₁₋₆)N-, (alquil C₁₋₆,H)N-, nitro y alquil C₁₋₆-S(O)₂-,

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera las reivindicaciones 1-9, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula R⁴R⁵NH (III) con un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 10, en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ son como se han definido en la reivindicación 1, R⁸ es como se define en la reivindicación 10 y L es -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -CH=CH-.

15 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos
25 obsesivo/compulsivos, trastorno por estrés agudo, adicciones a fármacos, trastornos de movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por deficiencia de cognición, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, dolor neuropático, apoplejía y trastornos de atención o como potenciador cognitivo.

30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.