

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 219**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2012 PCT/EP2012/051360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12703014 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2668183**

54 Título: **Inhibición de IL17 e IFN-gamma para el tratamiento de una inflamación autoinmunitaria**

30 Prioridad:

28.01.2011 EP 11152512

28.01.2011 US 201161437080 P

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

18.04.2018

73 Titular/es:

IMMUNIC AG (100.0%)

Am Klopferspitz 19

82152 Planegg-Martinsried, DE

72 Inventor/es:

LEBAN, JOHANN;

TASLER, STEFAN;

SAEB, WAEL y

CHEVRIER, CARINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 664 219 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

Inhibición de IL17 e IFN-gamma para el tratamiento de una inflamación autoinmunitaria.

5 La familia de citocinas IL-17 se ha asociado con la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias, y es generalmente culpable de los síntomas patógenos de inflamación autoinmunitaria. La sobreexpresión de IL-17 es una marca distintiva para las enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, y psoriasis (Yao Z et. al., J Immunol, 155(12), 1995, 5483-6. Chang S H, et. al., Cytokine, 46, 2009, 7-11; Hisakata Yamada et. al., Journal of Inflamm. Res., 3, 2010, 33-44)).

10 La familia de citocinas IL-17 comprende seis miembros, de los cuales IL-17A e IL-17F son los mejor caracterizados. IL-17A e IL-17F existen como homo- así como también como heterodímeros (IL-17AA, IL-17AF, IL-17FF). IL-17A e IL-17F están claramente asociados con la inflamación (Gaffen S H, Cytokine, 43, 2008, 402-407; Torchinsky M B et al., Cell. Mol. Life Sci., 67, 2010, 1407-1421).

15 La secreción de IL-17 está causada predominantemente por un subtipo específico de células auxiliares T denominadas células TH-17. Se mostró que IL-23, TGF β e IL-6 son factores importantes que conducen a la conversión de células T CD4+ sin tratamiento previo en células TH17. También se dio a conocer que TGF β e IL-6 inducen de forma potente en sinergia la diferenciación de TH17. Los factores de transcripción importantes para la secreción de IL-17 a partir de células TH17 son ROR γ t y STAT3 (Ivanov, y et. al. Cell 126, 2006, 1121-1133). IL-17 induce citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α e IL-1b) y quimiocinas (CXCL1, GCP-2, CXCL8 o IL-8, CINC, MCP-1). Aumenta la producción de la prostaglandina de óxido nítrico E2 y de metaloproteinasas de la matriz. Como consecuencia de estos sucesos, se produce la infiltración de neutrófilos, daño tisular e inflamación crónica (PECK A et. al., Clin Immunol., 132(3), 2009, 295-304).

20 Antes del reconocimiento de la importancia de IL-17 en la inflamación autoinmunitaria, se creyó que IFN-gamma derivado de células TH1 era una citocina importante que guía los trastornos autoinmunitarios (Takayanagi H et. al. Nature, 408, 2000, 600-605. Huang W. et. al. Arthritis Res. Ther., 5, 2002, R49-R59). La secreción de IFN-gamma es una característica clave de la estirpe de células efectoras TH1, y la secreción está regulada por los factores de transcripción T-bet y STAT4 (Bluestone JA et. al. Nat Rev Immunol, 11, 2009, 811-6). La infiltración de células T activadas y la elevación de M-CSF, IL-10 y TNF apoyan esta noción (Yamanda H et. al. Ann. Rheu. Dis., 67, 2008, 1299-1304; Kotake S et. al. Eur. J. Immunol, 35, 2005, 3353-3363).

25 Recientemente, se ha propuesto una situación más compleja, en la que células híbridas TH17/TH1, inducidas por IL-23 e IL-6 en concierto con IL-1, segregan IL-17 e IFN-gamma. Estas células están bajo el control de los factores de transcripción ROR γ t y T-bet, confirmando la noción de que éstas son híbridos verdaderos de células TH1 y TH17. También se demostró que estas células doblemente productoras son la especie patógena en IBD y EAE (Buonocore S et.al. Nature, 464, 2010, 1371-5; Ghoreski K. et. al. Nature, 467, 2010, 967-971).

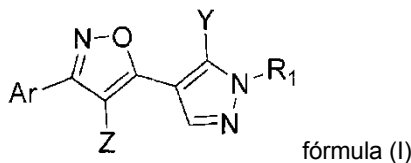
30 Los compuestos que se dirigen contra y suprimen tanto IL-17 como IFN-gamma están predispuestos para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios.

35 El documento WO 00/31063 A1 describe ciertos compuestos de pirazol específicos, composiciones y métodos, que se describen como utilizables para tratar trastornos mediados por p38 cinasa.

40 La eficacia de bloquear la señalización de IL-17 como tratamiento terapéutico en enfermedades autoinmunitarias ya ha sido probada en ensayos clínicos con, por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra IL-17A (AIN457, secukinumab; Ly2439821, ixekizumab; RG4934) y/o el receptor de IL-17 IL-17RA (AMG827, brodalumab). Se han dado a conocer resultados positivos para el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis y uveítis (Hueber W et al., Sci. Transl. Med., 2, 2010, 52ra72, DOI: 10.1126/scitranslmed. 3001107; van den Berg W B et al., Nat. Rev. Rheumatol., 5, 2009, 549-553), espondilitis anquilosantes y espondiloartritis (Song I-H et al., Curr. Opin. Rheumatol., 23, 2011, 346-351). Secukinumab está actualmente bajo investigación en ensayos clínicos para artritis psoriásica, enfermedad de Behcet, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple (Kopf M et al., Nat. Rev. Drug Disc., 9, 2010, 703-718; Song I-H et al., Curr. Opin. Rheumatol., 23, 2011, 346-351). Brodalumab, ixekizumab y RG4934 están actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis, y/o artritis psoriásica (Kopf M et al., Nat. Rev. Drug Disc., 9, 2010, 703-718; clinicaltrials.gov; Medicines in development for skin diseases, 2011, publicado por PhRMA, www.phrma.com).

45 Con respecto al bloqueo de la señalización de IFN-gamma como tratamiento terapéutico en enfermedades autoinmunitarias, actualmente el anticuerpo monoclonal AMG811 específico contra el IFN-gamma está bajo investigaciones clínicas para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (Kopf M et al., Nat. Rev. Drug Disc., 9, 2010, 703-718).

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



5 y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

10 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

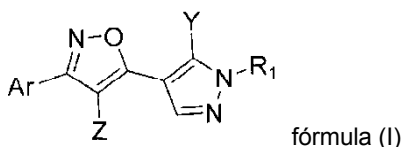
15 Z es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, alquilo o un éster alquílico, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

20 R' representa independientemente H, -CO₂R', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

25 R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I)



30 y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

35 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

40 Ar es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

45 R' representa independientemente H, -CO₂R', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

50 R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'.

55 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y la sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

R¹ es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

5 En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

10 R¹ es heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

15 Ar es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

20 Ar es heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

25 En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

30 Z es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

35 Z es heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

40 En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

45 Z es heterociclilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

50 Z es cicloalquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

Y es halógeno, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

60 En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

65 Y es haloalquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

Y es alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R', -CONHR', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R', -CONHR', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

R¹ es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R', -CONHR', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

Rⁿ representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';

5 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

R¹ es heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

10 Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

15 Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -NR"-CO-haloalqui1, -NO₂, -NR"-SO₂-haloalquilo, -NR"-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR"-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquiltio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

20 Rⁿ representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R';

25 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

30 Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

35 Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alcoxi, -OH, hidroxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

40 Rⁿ representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

45 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

50 R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

55 Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R¹ representa independientemente H, -CO₂R", -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, alcoxi, -OH, hidroxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

60 Rⁿ representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

65 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

en la que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

5 Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

10 R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, alcoxi, -OH, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

15 R" representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R'

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

20 en la que

R¹ es arilo, o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

25 Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

30 R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, alcoxi, -OH, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

35 R" representa independientemente H, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y su sal o solvato farmacéuticamente aceptable,

40 en la que

R¹ es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Ar es arilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

45 Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

50 R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -CN, alquilo, alcoxi, -OH, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

R" representa independientemente H, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

55 en la que

60 un grupo arilo representa un grupo aromático que tiene cinco a quince átomos de carbono, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', y puede estar condensado a otro anillo aromático; el grupo arilo es preferentemente un grupo fenilo, -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R', 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracenoilo o 2-antracenoilo;

65 un grupo heteroarilo representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo como O, N, S. Este grupo heterocíclico puede estar condensado a otro anillo aromático. Por ejemplo, este grupo se puede seleccionar de un grupo tiadiazol, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isooxazol-3-ilo, isooxazol-4-ilo, isooxazol-5-ilo, 1,2,4-

oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzooxazol-4-ilo, benzooxazol-5-ilo, benzoisooxazol-3-ilo, benzoisooxazol-4-ilo, benzoisooxazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, benzoisotiazol-3-ilo, benzoisotiazol-4-ilo, benzoisotiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 4-imidazolilo, benzoimidazol-4-ilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piranoilo, 3-piranoilo, 4-piranoilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1*H*-tetrazol-2-ilo, 1*H*-tetrazol-3-ilo, tetrazolilo, acridilo, fenazinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, indolizina, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo, 1-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo, 7-indolinilo, benzo[b]furanilo, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo, benzotriazol-7-ilo, benzotriazina, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolina, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo, purina, ftalazina, pteridina, tiatetrazaizindeno, tiatriazaizindeno, isotiazolopirazina, 6-pirimidinilo, 2,4-dimetoxi-6-pirimidinilo, bencimidazol-2-ilo, 1*H*-bencimidazolilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-6-ilo, bencimidazol-7-ilo, tetrazol, tetrahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridina, triazolopirazina, triazolopirimidina, o triazolopiridazina. Este grupo heterocíclico puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

un grupo heterocíclico representa un grupo no aromático heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N, y S, en el que el grupo heterocíclico puede estar condensado con otro anillo no aromático, y puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente; el resto de heterocíclico de C₃-C₈ se puede seleccionar del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, piperazinilo, isoxazolidin-2-ilo, 1-alquilpiperazin-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropirranilo, y piranilo;

Para mantener las definiciones tan cortas como sea posible, en los siguientes párrafos, "alquilo" se ha de entender que comprende alquilo, alqueno y alquínilo.

En el contexto de la presente invención, un grupo alquilo, si no se señala de otro modo, representa un alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, preferentemente una cadena lineal o ramificada de uno a cinco átomos de carbono; un grupo alquénilo, si no se señala de otro modo, representa un alquénilo de C₂-C₆ lineal o ramificado; y un grupo alquínilo, si no se señala de otro modo, representa un grupo alquínilo de C₂-C₆ lineal o ramificado, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R'.

El resto de alquilo de C₁-C₆, de alquénilo de C₂-C₆ y de alquínilo de C₂-C₆ se puede seleccionar del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C(R')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇, -C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH-CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH₂-CH=C≡CH, -CH₂-C≡C-C-CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH-CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=C(CH₃)-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH-CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₄H₈-C≡CH, -C≡C-C₄H₉, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₃H₇, y -C₂H₄-C≡C-C₂H₅;

un grupo arilalquilo representa un alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, sustituido por al menos un grupo arilo como se define en la presente memoria. Los grupos arilalquilo ejemplificativos incluyen bencilo, feniletilo, 4-hidroxibencilo, 3-fluorobencilo, 2-fluorofeniletilo, y similares. Este grupo arilalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente;

un grupo cicloalquilo representa un sistema anular no aromático que contiene tres a ocho átomos de carbono, preferentemente cuatro a ocho átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo puede estar sustituido por un grupo E, siendo E O, S, SO, SO₂, N, o NR", siendo R" como se define anteriormente; el resto de cicloalquilo de C₃-C₈ se puede seleccionar del grupo que consiste en -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -ciclo-C₇H₁₃, -ciclo-C₈H₁₅, morfolin-4-ilo, piperazinilo, y 1-alquilpiperazin-4-ilo. Este grupo cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define

anteriormente;

allí donde se use, el término "carbocicloalquilo" especifica un sistema anular no aromático que comprende tres a ocho átomos de carbono, preferentemente cuatro a ocho átomos de carbono, más preferentemente cinco a siete átomos de carbono, y todavía más preferentemente seis átomos de carbono, es decir, un anillo de ciclohexilo. El grupo carbocicloalquilo no comprende heteroátomos en el anillo. Este grupo carbocicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R', en el que R' es como se define anteriormente; allí donde se use, el término "heterocicloalquilo" especifica un grupo cicloalquilo como se define anteriormente, en el que uno o más de los átomos de carbono en el anillo están sustituidos por O, S, SO, SO₂, N, o NR", siendo R" como se define anteriormente. El heterocicloalquilo o heterociclilo preferido es morfolin-4-ilo, piperazinilo, y 1-alkilpiperazin-4-ilo.

un grupo alcoxi representa un grupo O-alkilo, siendo el grupo alkilo como se define anteriormente; el grupo alcoxi es preferentemente un grupo metoxi, etoxi, isopropoxi, *t*-butoxi o pentoxi;

un grupo alquiltio representa un grupo S-alkilo, siendo el grupo alkilo como se define anteriormente;

un grupo haloalquilo representa un grupo alkilo como se define anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido por uno a cinco átomos de halógeno; el grupo haloalquilo es preferentemente un -C(R¹⁰)₃, -CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CR¹⁰(R¹⁰)R^{10'}, -C₂(R¹⁰)₅, -CH₂-C(R¹⁰)₃, -C(R¹⁰)₂-CH(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -CH₂-CR¹⁰(R¹⁰)R^{10'}, -C₃(R¹⁰)₇, o -C₂H₄-C(R¹⁰)₃, en el que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} representan F, Cl, Br o I, preferentemente F; más preferentemente, haloalquilo es CF₃;

un grupo haloarilo representa un grupo arilo como se define anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido por uno a cinco átomos de halógeno;

un grupo haloarilalquilo representa un alkilo de C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido por al menos un grupo haloarilo como se define en la presente memoria;

un grupo hidroxialquilo representa un grupo HO-alkilo, siendo el grupo alkilo como se define anteriormente;

un grupo haloalcoxi representa un grupo alcoxi como se define anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido por uno a cinco átomos de halógeno; el grupo haloalcoxi es preferentemente un -OC(R¹⁰)₃, -OCR¹⁰(R¹⁰)₂, -OCR¹⁰(R¹⁰)R^{10'}, -OC₂(R¹⁰)₅, -OCH₂-C(R¹⁰)₃, -OCH₂-CR¹⁰(R¹⁰)₂, -OCH₂-CR¹⁰(R¹⁰)R^{10'}, -OC₃(R¹⁰)₇ o -OC₂H₄-C(R¹⁰)₃, en el que R¹⁰, R^{10'}, R^{10''} representan F, Cl, Br o I, preferentemente F;

un grupo hidroxialquilamino representa un grupo (HO-alkilo)₂-N- o un grupo HO-alkilo-NH-, siendo el grupo alkilo como se define anteriormente;

un grupo alquilamino representa un grupo HN-alkilo o N-dialquilo, siendo el grupo alkilo como se define anteriormente;

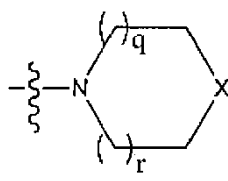
un grupo halo o halógeno representa flúor, cloro, bromo, o yodo; preferentemente cloro o flúor;

Los compuestos que tienen cadenas infinitas que consisten, por ejemplo, en unidades R' y R" que se repiten y similares no están comprendidos en esta invención. De este modo, la cadena más larga permitida en cada cadena lateral R¹, Ar, Z e Y de los compuestos según la invención son tres sustituyentes R' y/o R" acoplados, por ejemplo R' sustituido por R", sustituido además con R', o similar;

esto se ha de entender de manera que las cadenas laterales oligoméricas o poliméricas que comprenden más unidades R' y/o R" que se repiten como se resume anteriormente no están dentro del alcance de la presente invención.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se señala en la presente memoria pueden estar sustituidos, excepto que se indique de otro modo, en cualquier posición químicamente posible.

En las formas de realización de la presente invención, Ar preferentemente no es



60

que puede estar opcionalmente sustituido, y en el que X es N o C, y en el que q y r pueden ser independientemente 0 o 1; además, en las formas de realización de la presente invención, Ar es preferentemente distinto de carbocicloalquilo opcionalmente sustituido, más preferentemente distinto de ciclobutilo opcionalmente sustituido. De este modo, preferentemente, los grupos mencionados anteriormente se excluyen por descargo de la definición de Ar.

En las formas de realización de la presente invención, R' preferentemente no es CONHR", y/o R" preferentemente no es heteroarilo. De este modo, preferentemente, los grupos mencionados anteriormente se excluyen por descargo de la definición de Ar.

En formas de realización preferidas de la presente invención, Z se selecciona de entre el grupo que comprende arilo y heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

más preferentemente, Z es fenilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

incluso más preferentemente, Z se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, furanilo, y tiofenilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

incluso más preferentemente Z se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, furanilo, y tiofenilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

en el que en las formas de realización preferidas mencionadas anteriormente que se refieren al grupo Z, R' se selecciona preferentemente del grupo que comprende alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, y alcóxicarbonilo de C₁₋₄, más preferentemente metilo, trifluorometilo, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y metoxicarbonilo y etoxicarbonilo;

aún incluso más preferentemente Z se selecciona de entre el grupo que comprende 1H-tetrazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 4-hidroxi-tiazol-2-ilo, 4-metoxi-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-3-ilo, fenilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, y 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo;

todavía más preferentemente, Z se selecciona de entre el grupo que comprende 4-metiltiazol-2-ilo, triazol-2-ilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-1-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-1-ilo, 1,3,4-oxadiazol-1-ilo, oxazol-5-ilo, 4-metoxi-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-3-ilo, fenilo, y 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo.

En formas de realización preferidas de la presente invención, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende arilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', heteroarilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', cicloalquilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', y alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo que comprende trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, tetrahidropirano, morfolinilo, piridilo, piridinilo, fluorofenilo y tetrahidrofuranilo;

en otras formas de realización preferidas de la presente invención, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende arilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', heteroarilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', cicloalquilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', y alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo que comprende trifluorometilo, metoxi, tetrahidropirano, morfolinilo, piridilo y tetrahidrofuranilo;

más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', tienilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', tiazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 6-etoxipirimidin-4-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', tienilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R', 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

incluso más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, yodo,

- nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, alquilo de C₁₋₄, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-alquilo de C₁₋₄; piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-alquilo de C₁₋₄; tiazolilo que está
- 5 opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de -COO-alquilo de C₁₋₄ o fluorofenilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 6-etoxipirimidin-4-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 10 incluso más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, alquilo de C₁₋₄, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-alquilo de C₁₋₄; piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo;
- 15 tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-alquilo de C₁₋₄; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- aún incluso más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está
- 20 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, alquilo de C₁₋₄, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-alquilo de C₁₋₄; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, metoxi o trifluorometilo; tienilo sustituido por un sustituyente -COO-metilo, tiazolilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de -COO-etilo o 4-fluorofenilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo,
- 25 isopropilo, isobutilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 6-etoxipirimidin-4-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 30 aún incluso más preferentemente, R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, t-butilo, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-isopropilo; piridilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo o trifluorometilo; tienilo que está
- 35 opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-metilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- aún incluso más preferentemente R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-
- 40 metoxifenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-yodofenilo, 2-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 2-aminofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tercbutilfenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-acetamido-fenilo, 3-acetamido-fenilo, 2-acetamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo, 3-(isopropilamino)sulfonil-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo; 4-piridilo; 4-trifluorometil-pirimid-2-ilo, 6-etoxil-pirimid-4-ilo, 2,6-dimetil-pirimid-4-ilo, 2-metoxicarbonil-tien-3-ilo, 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-piperidin-4-iletilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo, 2-fluorofenilmetilo, 6-etoxipirimidin-4-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 50 aún incluso más preferentemente R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tercbutilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-acetamido-fenilo, 2-acetamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo, 3-(isopropilamino)sulfonil-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo; 4-piridilo; 4-trifluorometil-pirimid-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimid-4-ilo, 2-metoxicarbonil-tien-3-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 55 aún incluso más preferentemente R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-acetamido-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo; 4-piridilo; 2-metoxicarbonil-tien-3-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isobutilo, y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;
- 60 aún incluso más preferentemente R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo y 4-piridilo.
- 65

En formas de realización preferidas de la presente invención, Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo y piridilo, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R¹;

5 más preferentemente, Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo y piridilo, que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, metoxi o cloro;

10 también más preferentemente, Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo y 3-cloro-5-fluoropiridin-4-ilo;

15 incluso más preferentemente Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo y 3-cloro-5-fluoropiridin-4-ilo.

incluso más preferentemente Ar se selecciona de entre el grupo que comprende 2-cloro-6-fluorofenilo, y 2-cloro-6-metoxifenilo.

20 En formas de realización preferidas de la presente invención, Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, haloalquilo, y éster alquílico, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R¹;

más preferentemente, Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, y haloalquilo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R¹;

25 más preferentemente, Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, pentafluoroetilo, trifluorometilo y metoxicarbonilo;

incluso más preferentemente Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo;

30 incluso más preferentemente, Y es trifluorometilo.

35 En formas de realización preferidas de la presente invención, R¹ se selecciona independientemente del grupo que comprende H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, morfolinilo, piperazinilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, CF₃, F, Cl, Br, metoxi, tetrahidropiraniilo, isoxazolidinilo, nitro, -NH₂, acetamido, -SO₂NH₂, -SO₂NHPr y -COO-metilo;

40 más preferentemente, R¹ se selecciona independientemente del grupo que comprende H, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo, CF₃, F, Cl, metoxi, tetrahidropiraniilo, isoxazolidinilo, nitro, -NH₂, y -COO-metilo.

En formas de realización preferidas de la presente invención, R² se selecciona independientemente del grupo que comprende H, trifluorometilo, metoxi, NH₂, y metilo.

45 Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son los compuestos de los ejemplos a continuación de la presente invención, más preferentemente los compuestos de los ejemplos 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-21, B-22, B-24, B-25, B-26, B-27, y B-30, a continuación, todavía más preferentemente los compuestos de los ejemplos 4, 5, 7, 8, 16, 17, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, y B-8 a continuación.

50 Es manifiesto que las formas de realización preferidas mencionadas anteriormente con respecto a los restos X, Y, Ar, R¹, R² y R³ se pueden combinar para producir otras formas de realización más preferidas. Algunos ejemplos de tales combinaciones son, sin limitar la invención a estas combinaciones particulares:

55 Un compuesto según la presente invención, en el que

60 R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, alquilo de C₁₋₄, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-alquilo de C₁₋₄; piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-alquilo de C₁₋₄; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

65 Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo y piridilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de flúor o cloro;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

Un compuesto según la presente invención, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alkilo de C₁₋₄, metoxi, t-butilo, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-isopropilo; piridilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo o trifluorometilo; tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-metilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo y 3,5-difluoropiridin-4-ilo;

Z se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, furanilo, y tiofenilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende metilo, trifluorometilo, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y metoxicarbonilo y etoxiocarbonilo;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

Un compuesto según la presente invención, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tercbutilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-acetamido-fenilo, 2-acetamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo, 3-(isopropilamino)sulfonil-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo; 4-piridilo; 4-trifluorometil-pirimid-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimid-4-ilo, 2-metoxicarbonil-tien-3-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-il-metilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, y tetrahidrofuran-2-il-metilo;

Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo y 3,5-difluoropiridin-4-ilo;

Z se selecciona de entre el grupo que comprende 1H-tetrazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 4-hidroxitiazol-2-ilo, 4-metoxi-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-3-ilo, fenilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, y 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

Según el conocimiento del experto, los compuestos de la invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos, y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula (I), así como todos los solvatos, y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Como se usan en la presente memoria, los términos enfermedad, indicación y afección médica se usan de forma intercambiable.

La presente invención se refiere además a un compuesto para uso en un método de tratamiento para una enfermedad o una indicación terapéutica en la que es beneficiosa la inhibición de interleucina-17 (IL-17) y/o interferón- γ (INF- γ), o para una enfermedad o indicación seleccionada del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, celiaquía, lupus eritematoso sistémico, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, líquen plano, síndrome de Sjögren, hernia discal, acné, reacción de injerto frente a hospedante, reacción de hospedante frente a injerto, y artrosis, en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I). De forma análoga, la presente invención se refiere además a compuestos para uso en métodos como el descrito anteriormente, que comprenden las formas de realización adicionales descritas en la presente memoria, en particular los compuestos preferidos, usos médicos y compuestos para uso en tratamientos médicos como se describe en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas, a kits y a kits de partes que

comprenden los compuestos según la presente invención.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades, trastornos, dolencias y/o afecciones como se menciona en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a los compuestos para uso en métodos y usos médicos descritos en la presente memoria, que comprenden las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente memoria comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo de fabricación, que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido en dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz frente a las afecciones médicas como se describen en la presente memoria, y en el que el material de envasado comprende una etiqueta o inserto de envase que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar dichas afecciones médicas, y en el que dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos de fórmula (I) según la invención. El material de envasado, la etiqueta y el inserto del envase es de otro modo equivalente o se asemeja a lo que generalmente se considera como material de envasado, etiquetas e insertos de envase estándar para sustancias farmacéuticas que tienen utilidades relacionadas.

Las composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos que son conocidos per se y familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferentemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, cápsulas oblongas, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando ventajosamente el contenido de compuesto activo entre 0,1 y 95%, y en el que, mediante la elección apropiada de los auxiliares y/o excipientes, se puede lograr una forma de administración farmacéutica (por ejemplo una forma de liberación retrasada o una forma entérica) exactamente adecuada al compuesto activo y/o al comienzo deseado de acción.

El experto en la materia está familiarizado con auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, portadores o adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases para ungüentos y otros excipientes de compuestos activos, se pueden usar por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes, o promotores de la permeación.

Dependiendo de la enfermedad particular, a tratar o prevenir, los agentes activos terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa enfermedad, se pueden coadministrar opcionalmente con los compuestos según la presente invención. Como se usa en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son conocidos como apropiados para la enfermedad que se esté tratando.

En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos según esta invención, o las sales de dichos compuestos de fórmula (I), se pueden combinar con agentes terapéuticos estándar que se usan habitualmente para el tratamiento de las afecciones médicas como se describen en la presente memoria.

El experto en la materia está al tanto, sobre la base de su conocimiento experto, de la o las dosis diarias totales y la forma o formas de administración del agente o agentes terapéuticos adicionales coadministrados. Dicha o dichas dosis diarias totales pueden variar dentro de un amplio intervalo. En la práctica de la presente invención, y dependiendo de los detalles, características o fines de sus usos mencionados anteriormente, los compuestos según la presente invención se pueden administrar en terapia de combinación separadamente, secuencialmente, simultáneamente, o cronológicamente escalonados (por ejemplo, como formas de dosificación unitaria combinadas, como formas de dosificación unitaria separadas, o como formas de dosificación unitaria discretas adyacentes, como combinaciones fijas o no fijas, como kit de partes, o como mezclas) con una o más sustancias terapéuticas estándar, en particular agentes quimioterapéuticos o anticancerosos específicos de una diana conocidos en la técnica, tales como los mencionados anteriormente.

De este modo, un aspecto adicional de la presente invención es una combinación o composición farmacéutica que comprende un primer principio activo, que es un compuesto según esta invención o una sal del mismo, un segundo principio activo, que es una sustancia terapéutica estándar conocida en la técnica para las afecciones médicas como se describen en la presente memoria, y opcionalmente un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacológicamente aceptable para el uso secuencial, separado, simultáneo, o cronológicamente escalonado en terapia en cualquier orden, por ejemplo para tratar, prevenir o mejorar en un paciente las afecciones médicas como se describen en la presente memoria.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende un primer principio activo, que es al menos un compuesto según esta invención, y un segundo principio activo, que es al menos una sustancia terapéutica estándar conocida en la técnica para las afecciones médicas como se describen en la presente memoria, para el uso separado, secuencial, simultáneo o cronológicamente escalonado en terapia, tal como, por ejemplo, en terapia de aquellas enfermedades mencionadas en la presente memoria.

El término "combinación", según esta invención, puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija, o un kit de partes. Una "combinación fija" se define como una combinación en la que el mencionado primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el mencionado primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el mencionado primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

Un "kit de partes" se define como una combinación en la que el mencionado primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un "kit de partes" es una combinación en la que el mencionado primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes de forma separada. Los componentes del kit de partes se pueden administrar separadamente, secuencialmente, simultáneamente, o cronológicamente escalonados.

El primer y el segundo principio activo de una combinación o kit de partes según esta invención se pueden proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que se juntan subsiguientemente para el uso simultáneo, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación; o se pueden envasar y presentar juntos como componentes separados de un paquete de combinación, para el uso simultáneo, secuencial, separado o cronológicamente escalonado en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo principio activo de una combinación o kit de partes según esta invención puede ser similar, es decir, ambos principios se formulan en comprimidos o cápsulas separadas, o puede ser diferente, es decir, adecuado para diferentes formas de administración, tal como, por ejemplo, un principio activo se formula como un comprimido o cápsula y el otro se formula, por ejemplo, para la administración intravenosa.

Las cantidades de los primer y segundo principios activos de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntas una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o mejora de una afección médica como se describe en la presente memoria.

Un aspecto adicional de la presente invención es un compuesto para uso en un método para tratar coterapéuticamente las afecciones médicas como se describen en la presente memoria, en un paciente que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar separadamente, secuencialmente, simultáneamente, fija o no fija, una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención y una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes terapéuticos conocidos en la técnica para las afecciones médicas como se describen en la presente memoria, a dicho paciente.

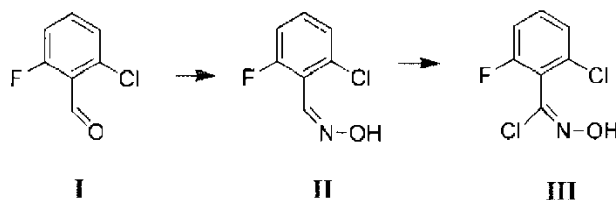
Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se mezclan preferentemente con auxiliares farmacéuticos adecuados, y se procesan posteriormente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones. Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan mediante procedimientos conocidos per se.

La dosificación de los compuestos activos se lleva a cabo en el orden de magnitud habitual. De este modo, las formas de aplicación tópica (tales como ungüentos) contienen los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99%. La dosis habitual en el caso de terapia sistémica (p.o.) está habitualmente entre 0,3 y 30 mg/kg por día, (i.v.) está habitualmente entre 0,3 y 30 mg/kg/h. La elección del régimen de dosificación óptimo y la duración de la medicación, particularmente la dosis óptima y la manera de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso se pueden determinar por un experto en la materia sobre la base de su conocimiento experto.

Un método para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) comprende la etapa de hacer reaccionar un nitrilóxido con acetoacetato, haloalqueno o crotonato de metilo para obtener un derivado de metil-isooxazol (Hanson JC et. al. J Chem Soc 1965, 5976-5979, Lasri J et. al. J Heterocyclic Chem, 45, 2008, 1385-1389). Los nitrilóxidos se obtienen a partir de aldehídos mediante la reacción de hidroxilamina (II) para obtener oximas

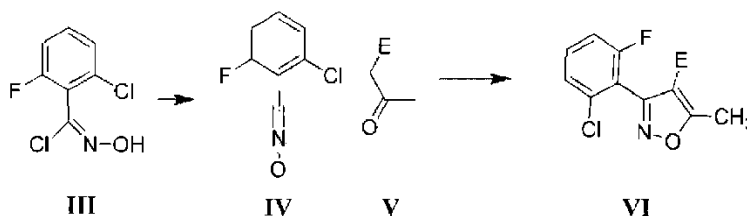
(Cheng FK et. al. Bioorg Med Chem Lett 2006, 16, 3376. Las oximas se hacen reaccionar con n-clorosuccinimida para obtener la clorooxima correspondiente (III) (Balachandran S et. al. Bioorg Med Chem Lett. 19, 2009, 4773-4776).

5 Esquema (1)



10 La clorooxima (III) se usa *in situ* para formar el nitrilóxido (IV), y una cicloadición al dipolarófilo apropiado produce el 3-fenil-5-metilisoxazol apropiado (VI).

Esquema (2)



15 El producto isooxazólico (VI) se puede convertir con el reactivo de Bredereck (VIII), en tolueno a reflujo, en la enamina apropiada (IXa) (Bredereck H et. al. Chem Ber 101, 1968, 41-50). Este compuesto enamínico (IXa) se trata con un anhídrido de ácido o con un ácido activado apropiado (X) hasta el intermedio clave fenil-dimetilamino-trifluoro-oxobutenil-isoxazol (XIa). Este intermedio se calienta con una hidrazina sustituida (XII) para obtener el pirazol (XX).

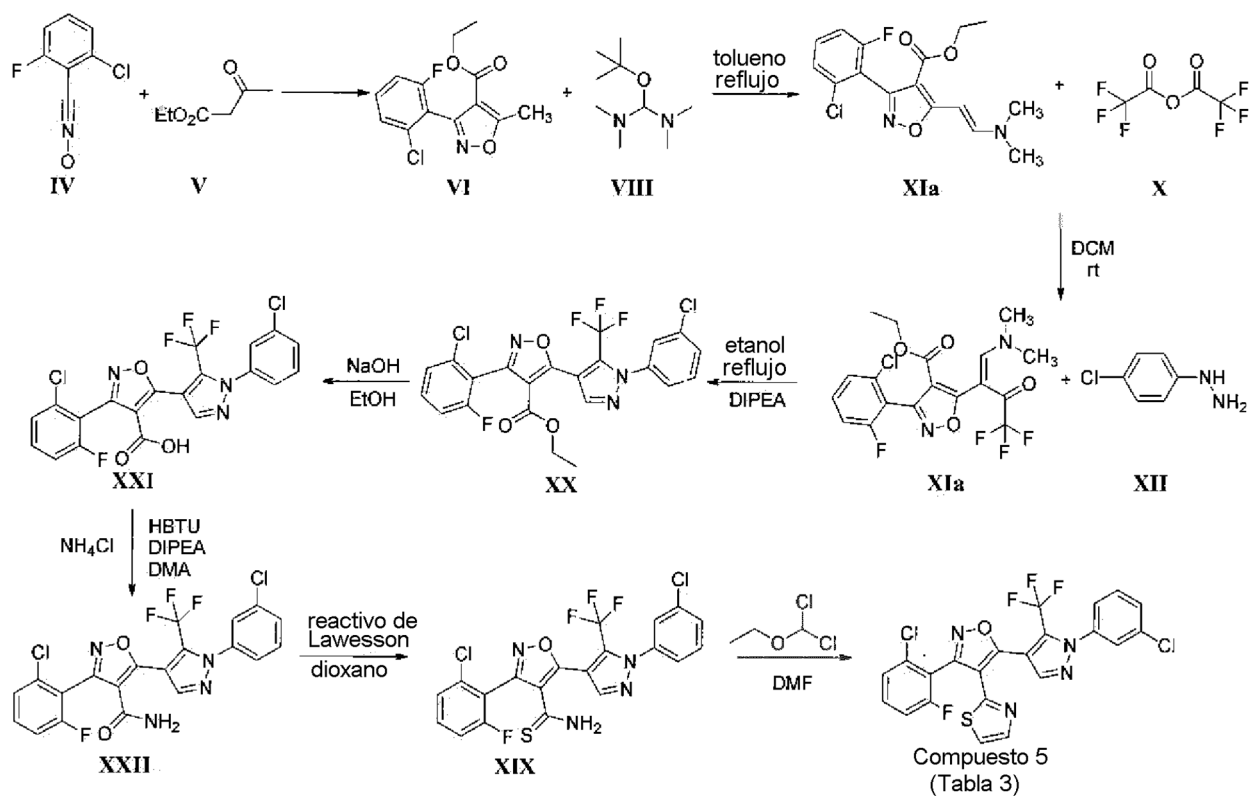
20

La saponificación del éster (XX) (metílico o etílico) produce el ácido libre correspondiente (XXI), que se convierte en la amida (XXII) por reacción de acoplamiento con hidrocloreuro de amonio, HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) y base (DIEPA) en DMA como disolvente (Fields C.G. et.al. Peptide Research, Vol. 4, 1991, 95-101). La amida se convierte en la tionamida con el reactivo de Lawesson en dioxano como disolvente (Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O., Org. Synth., Coll. Vol. 7, 1990, 372). La tionamida (XIX) se convierte en el tiazol (compuesto 5) con 1,2-dicloro-1-etoxietano según Boedeker, J., Pries, H., Roesch, D., Malewski, G., Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Volumen 317, Número 6, 1975, 953-8.

25

30

Esquema 3



- 5 La clase de compuestos de la presente invención es útil para el desarrollo de medicamentos inmunomoduladores y antiinflamatorios, o, más generalmente, para el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de interleucina-17 (IL-17) y/o interferón- γ (INF- γ).

10 Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con o mediadas por citocinas inflamatorias, tales como psoriasis, artritis psoriásica, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, celiaquía, lupus eritematoso sistémico, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, liquen plano, síndrome de Sjögren, hernia discal, acné, reacción de injerto contra hospedador, reacción de hospedador contra injerto, y artrosis.

Ejemplos

20 Se adquirieron los siguientes compuestos:

1. Terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (Apollo Scientific Ltd, UK)
2. 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilsoxazol-4-carboxilato de metilo (Apollo Scientific Ltd, UK)
- 25 3. 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilsoxazol-4-carbonitrilo (Fisher Scientific GmbH, UK)
4. Hidrocloruro de metilamina (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
5. Oxima de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (Fisher Scientific GmbH, UK)
- 30 6. N-Clorosuccinimida, NCS (Acros Organics BVBA, Bélgica)
7. Acetoacetato de etilo, acetoacetato de metilo (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 35 8. Anhídrido trifluoroacético (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
9. Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HBTU (Iris Biotech GmbH,

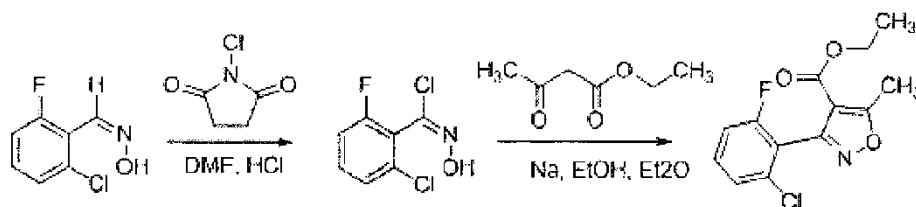
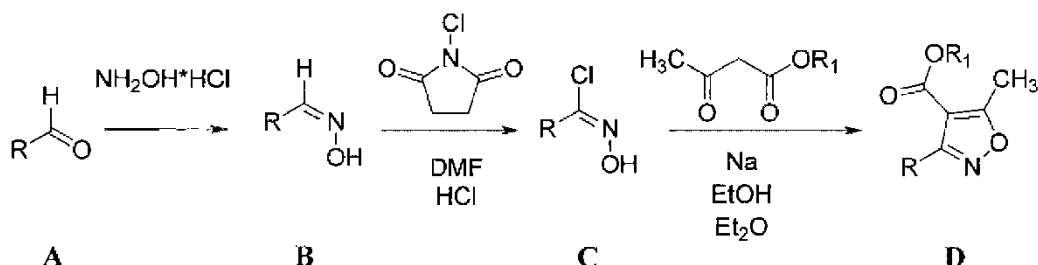
Alemania)

10. Hidroxibenzotriazol, HOBT (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 5 11. 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-[2-(dimetilamino)-1-(2-etoxi-2-oxoacetil)vinil]-4-isoxazolcarboxilato de metilo (Quey Organics Ltd, UK)
12. Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, EDC (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 10 13. Hidrazinas (ABCR GmbH & Co. KG, Alemania)
14. Disolventes en general (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 15 15. N,N-Diisopropiletilamina, DIPEA (ACROS Organics, Bélgica)
16. Cloruro de amonio p.a. (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
17. 2,4-Disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano, reactivo de Lawesson (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 20 18. 1,2-Dicloroetil etil éter (ABCR GmbH & Co. KG, Alemania)
19. Azida sódica (ACROS Organics, Bélgica)
- 25 20. N,O-Dimetilhidroxilamina (ChemPur GmbH, Alemania)
21. Hidruro de litio y aluminio (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
- 30 22. Isocianuro de tosilmetilo, TosMIC (ACROS Organics, Bélgica)

Síntesis de compuestos de fórmula I

Procedimiento general para la preparación de 5-metilisoxazol-4-carboxilato, mostrado de manera ejemplificativa para 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo

35



A una mezcla agitada de aldehído A (5 g, 31,5 mmoles), etanol (10 ml), hielo y agua (30 ml) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,8 g, 40,3 mmoles) se añadió una disolución acuosa de NaOH (3,6 g, 90 mmoles en 5 ml de agua). La mezcla se agitó durante una hora y se extrajo con 40 ml de éter para eliminar las impurezas. La capa acuosa se neutralizó con HCl y se extrajo con éter (2x50 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar 5,19 g de oxima B (rendimiento 93%).

A una disolución de aldoxima B (2 g, 11,5 mmoles) en 10 ml de DMF se añadieron 0,23 g (1,72 mmoles) de N-clorosuccinimida (NCS) a temperatura ambiente. Se burbujeó cloruro de hidrógeno seco en la disolución de DMF hasta que la temperatura de reacción se elevó hasta 35°C. Después, se añadieron en porciones 1,31 g (9,8 mmoles) de NCS, la temperatura se mantuvo a 35-45°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura

ambiente y se vertió en 30 ml de hielo y se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar 2,5 g de cloruro de hidroxamoilo C como un aceite amarillo.

Una disolución de acetoacetato de etilo sódico [a partir de sodio (0,3 g, 13 mmoles), etanol seco (10 ml) y acetoacetato de etilo (1,7 g, 13 mmoles)] se añadió lentamente a una disolución agitada del cloruro de hidroxamoilo C (2,5 g, 12 mmoles) en 20 ml de éter a 0-3°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió con agua y éter, el extracto etéreo se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano) para dar 2,2 g del derivado de isoxazol D como un aceite incoloro.

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo, aceite, rendimiento 67%

Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 283,95

RMN 1H (DMSO- D_6 , CCl_4): 1,06 (3H, t, CH_3), 2,78 (3H, s, CH_3), 4,09 (2H, q, CH_2), 7,26 (1H, t, CH-arom.), 7,39 (1H d, CH-arom.), 7,55 (1H, m, CH-arom.).

De forma análoga se prepararon:

3-(2,4-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo, aceite, rendimiento 82%

RMN 1H (DMSO- D_6 , CCl_4): 1,10 (3H, t, CH_3), 2,74 (3H, s, CH_3), 4,10 (2H, q, CH_2), 7,42 (1H, d, CH-arom.), 7,47 (1H dd, CH-arom.), 7,59 (1H, d, CH-arom.).

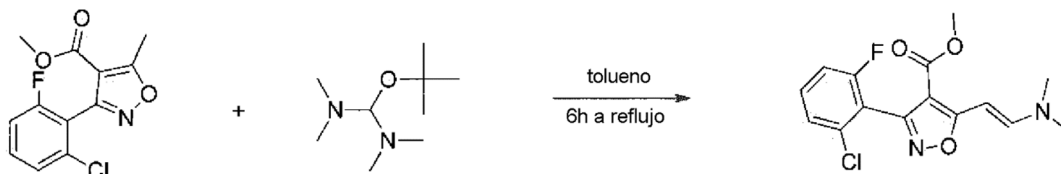
3-(4-Metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo, rendimiento 65%

RMN 1H ($DCCl_3$): 2,71 (3H, s, CH_3), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,85 (3H, s, OCH_3), 6,97 (2H, AB-sist., CH-arom.), 7,60 (2H sist. AB, CH-arom.).

3-Isopropil-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo, aceite, rendimiento 64%

RMN 1H (DMSO- D_6 , CCl_4): 1,26 (3H, s, CH_3), 1,27 (3H, s, CH_3), 2,62 (3H, s, CH_3), 3,37 (1H, m, CH-i-Pr.), 3,81 (1H s, OCH_3).

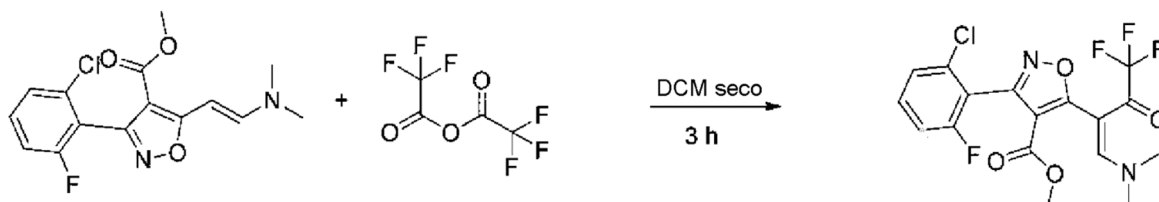
Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A una disolución de 0,1 g (0,3708 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo en 10 ml de tolueno seco se añadieron 0,15 ml (0,7417 mmoles) de terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredebeck). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h.

La mezcla se concentró a vacío y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al residuo oleoso, y se desarrolló un producto cristalino. El producto se recogió mediante filtración, y se obtuvieron 0,070 g (rendimiento teórico: 58%) del derivado de vinilisoxazol. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 325,0; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 3,02 (6H, s, N- CH_3), 3,53 (3H, s, CH_3), 5,54-5,58 (1H, d, CH), 7,72-7,76 (1H, d, CH), 7,32-7,38 (1H, dd, CH-arom.), 7,44-7,47 (1H, d, CH-arom.), 7,56-7,58 (1H, d, CH-arom.).

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo

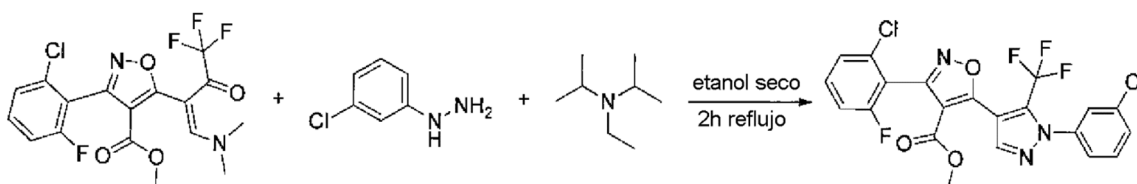


A una disolución de 0,5 g (1,5397 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[2-(dimetilamino)vinil]isoxazol-4-

carboxilato de metilo en 20 ml de diclorometano seco se añadieron gota a gota bajo enfriamiento con un baño de hielo 0,32 ml (2,309 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente.

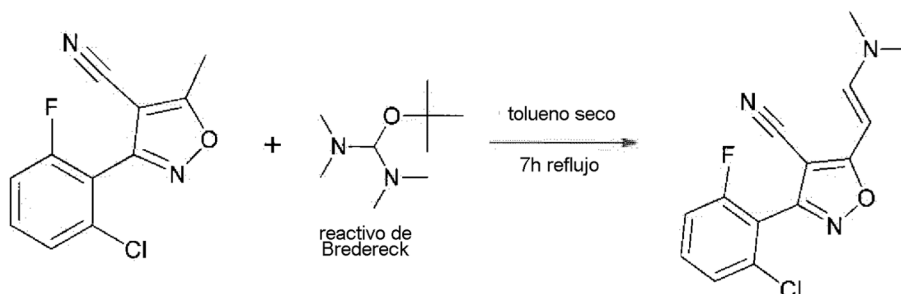
5 Después, la mezcla se concentró a vacío y se secó a alto vacío. El residuo oleoso se cristalizó en éter de petróleo, y el producto se recogió mediante filtración para producir 0,604 g (rendimiento teórico: 94%) del derivado de 5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 420,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,63 (3H, s, N- CH_3), 3,40 (3H, s, N- CH_3), 3,59 (3H, s, CH_3), 7,40-7,46 (1H, dd, CH-arom.), 7,51-7,55 (1H, d, CH-arom.), 7,64-7,66 (1H, d, CH-arom.), 8,12 (1H, s, CH).

10 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo**



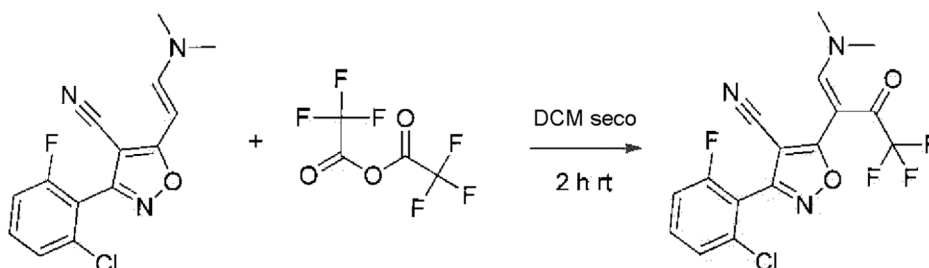
15 A una disolución de 0,5047 g (1,1994 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo en etanol seco se añadieron 0,1790 g (0,9995 mmoles) de 3-clorofenilhidrazina y 0,17 ml (0,9995 mmoles) de N,N-diisopropiletamina (DIPEA). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El producto se aisló usando cromatografía en columna (éter de petróleo:éter dietílico 80:20), y se obtuvieron 0,305 g (rendimiento teórico: 61%) del derivado de pirazolil-isoxazol. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 499,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 3,66 (3H, s, CH_3), 7,45-7,50 (1H, dd, CH-arom.), 7,55-7,58 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,77 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,77 (1H, dd, CH-arom. fenilhidrazina), 7,65-7,77 (1H, d, CH-arom. fenilhidrazina), 7,85 (1H, s, CH-arom fenilhidrazina), 8,56 (1H, s, 1-pirazol)

25 **Síntesis de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carbonitrilo**



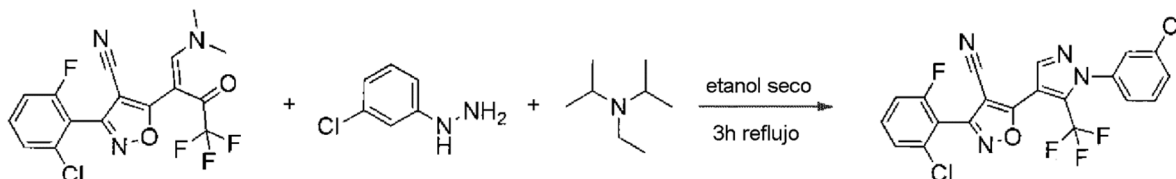
30 A una disolución de 1,5 g (6,3389 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonitrilo en 100 ml de tolueno seco se añadieron 2,10 g (12,6779 mmoles) de terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredereck). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se concentró a vacío y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al material bruto para disparar la cristalización del producto. El producto se recogió mediante filtración, y se obtuvieron 1,791 g (rendimiento teórico: 95,9%) del derivado de vinilisoxazol. Resultado de LC/MS MH^+ : 292,0; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,93 (3H, s, N- CH_3), 3,17 (3H, s, N- CH_3), 5,15-5,20 (1H, d, C_2H_2), 7,74-7,78 (1H, d, C_2H_2), 7,45-7,52 (1H, dd, CH-arom.), 7,57-7,59 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,71 (1H, d, CH-arom.)

40 **Síntesis de (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carbonitrilo**



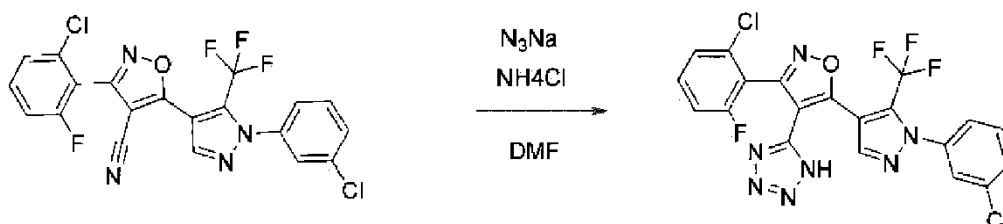
A una disolución de 0,5 g (1,714 mmoles) de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carbonitrilo en 20 ml de diclorometano seco se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con un baño de hielo, 0,36 ml (2,571 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a r.t. Después, la mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al material bruto para disparar la cristalización del producto, que se recogió mediante filtración para obtener 0,625 g (rendimiento teórico: 94%) del derivado de 5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol. Resultado de LC/MS MH^+ : 388,0; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,75 (3H, s, N-CH $_3$), 3,46 (3H, s, N-CH $_3$), 7,53-7,59 (1H, dd, CH-arom.), 7,64-7,67 (1H, d, CH-arom.), 7,73-7,81 (1H, d, CH-arom.), 8,23 (1H, s, CH)

10 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonitrilo**



15 A una disolución de 0,1 g (0,2579 mmoles) (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carbonitrilo en etanol seco se añadieron 0,0462 g (0,2579 mmoles) de 3-clorofenilhidrazina y 0,78 ml (0,2579 mmoles) de DIPEA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. La purificación se logró usando pTLC, y se obtuvieron 0,0037 g (rendimiento teórico: 3,0%) del derivado de pirazolil-isoxazol. Resultado de LC/MS MH^+ : 466,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 7,73-7,97 (6H, m, CH-arom.), 8,04 (1H, s, CH-arom.), 8,81 (1H, s, CH-piraz.)

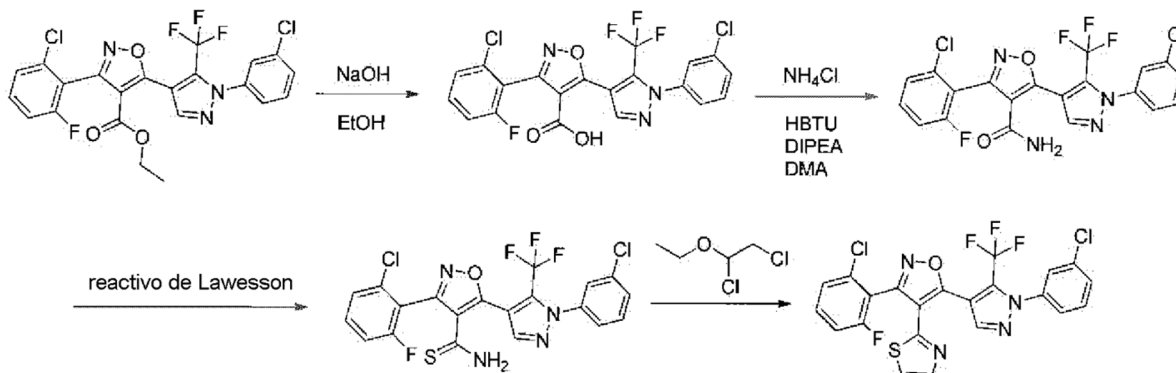
20 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)isoxazol (ejemplo 3)**



25 A una disolución de 0,115 g (0,24 mmoles) de ciano-isoxazol en 10 ml de DMF seca se añadieron 0,080 g (1,231 mmoles) de azida sódica y 0,065 g (1,231 mmoles) de cloruro de amonio. La mezcla se agitó 4 horas a 90°C. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se evaporó *a vacío*. El residuo oleoso marrón se purificó mediante pTLC (éter de petróleo:acetato de etilo 80:20 + 5% de ácido acético) y se secó a vacío para producir 49 mg (61%) del ejemplo 3. Resultado de LC/MS MH^+ : 509,71; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 7,42-7,48 (1H, t, CH-arom.), 7,51-7,534 (1H, d, CH-arom.), 7,63-7,55 (4H, m, CH-arom), 7,81 (1H, s, CH-arom.), 8,58 (1H, s CH-piraz.)

35 Los ejemplos 1 y 2 se sintetizaron de forma análoga.

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol (ejemplo 5)



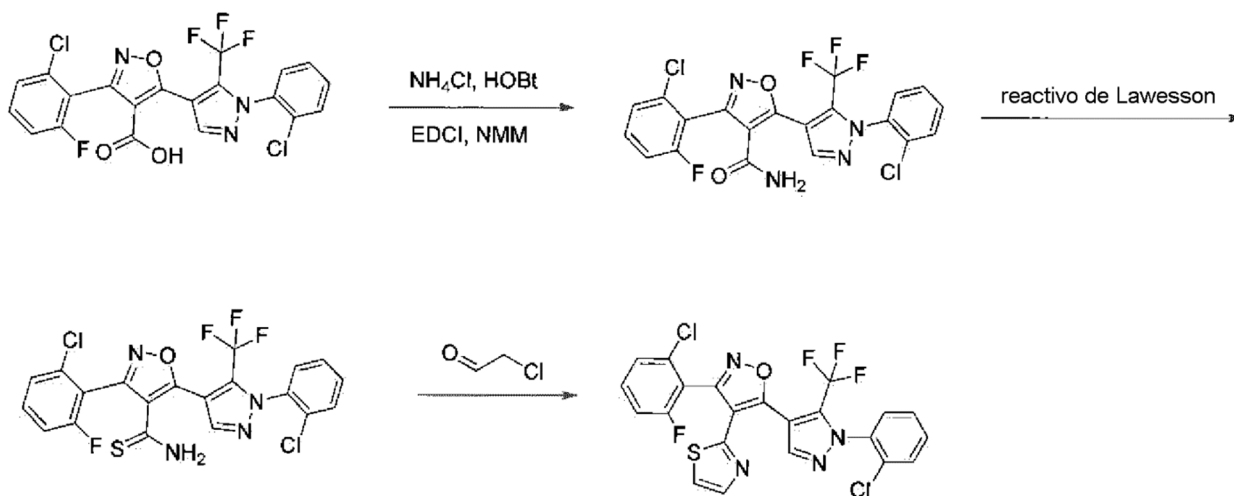
40

Se disolvieron 7,13 g (13,86 mmoles) del éster etílico en 150 ml de etanol, y se añadieron 10 ml de NaOH (2,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El etanol se evaporó a vacío, y la disolución básica se ajustó a pH 2 añadiendo ácido clorhídrico (10% ac). La disolución ácida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se secó a vacío para producir 6,0 g (89%) del ácido carboxílico correspondiente. A una disolución de 6,0 g (12,34 mmoles) del ácido carboxílico y 1,98 g (37,021 mmoles) de cloruro de amonio en 20 ml de DMA seca se añadieron 9,36 g (24,681 mmoles) de HBTU y 6,45 ml (37,021 mmoles) de DIPEA. La mezcla se agitó 3 horas a r.t. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio (5%, ac) y ácido cítrico (5%, ac). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo oleoso se volvió sólido al secarlo a vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo, se filtró y se secó a vacío para producir 5,37 g (90%) de la carboxamida correspondiente.

A una disolución de 5,355 g (11,036 mmoles) de la carboxamida en 20 ml de dioxano seco se añadieron 4,463 g (11,036 mmoles) de reactivo de Lawesson. La mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Después, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 80:20) para producir 1,716 g (31%) de la carbotioamida respectiva.

A una disolución de 1,022 g (2,039 mmoles) de la carbotioamida en 20 ml de DMF seca se añadieron 0,5 ml (4,077 mmoles) de éter 1,2-dicloroetilético. La mezcla se agitó 2 horas a 90°C, y después 2 horas a 130°C. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo 80:20) para producir 180 mg (17%) del ejemplo 5. Resultado de LC/MS MH^+ : 524,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): δ 7,47-7,53 (1H, t, CH-arom.), 7,58-7,60 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,66 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,67 (1H, d, CH-arom.), 7,71-7,73 (1H, t, CH-arom.), 7,74-7,75 (1H, d, CH-arom.), 7,74-7,75 (1H, s, CH-tiaz.), 7,83 (1H, s, CH-arom), 7,84-7,85 (1H, s, CH-tiaz.), 7,59 (1H, s, CH-piraz.)

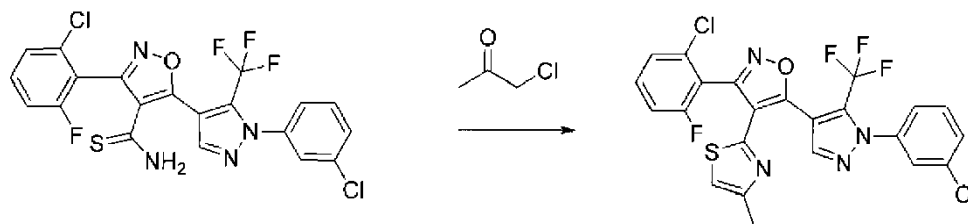
Se realizó una ruta alternativa para los ejemplos 29 y 30, mostrada manera ejemplificativa para 29:



Se disolvieron ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,21 mmoles), cloruro de amonio (10 mg, 0,21 mmoles), HOBT (27,8 mg, 0,21 mmoles) y EDCI (38,3 mg, 0,25 mmoles) en 2 ml de DMF seca. Se añadió N-metilmorfolina (104,2 μ l, 2,1 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La DMF se eliminó mediante evaporación. Se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico acuoso al 5%. El precipitado se filtró y se secó. La mezcla se purificó mediante pTLC ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5) para dar 50 mg (rendimiento 50%) de la carboxamida respectiva.

La etapa del reactivo de Lawesson se llevó a cabo como se describe en la síntesis del ejemplo 5.

A una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioamida (15 mg, 0,03 mmoles) en 0,5 ml de etanol se añadió 2-cloroacetaldehído (0,046 ml, 0,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 48 h a 85°C. La mezcla se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante pTLC (DCM:MeOH 100:5) para dar 10,4 mg del ejemplo 29 como un aceite amarillo (rendimiento 66%). Resultado de LC/MS MH^+ : 524,57; RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,11 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 6H), 7,52 (m, 1H), 8,37 (s, 1H)

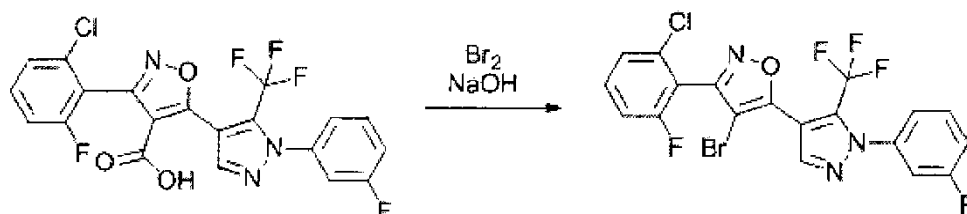
Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 4)

5

Se disolvieron 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioamida (50,0 mg, 0,100 mmoles) y cloroacetona (0,04 ml de 0,5 mmoles) en 10 ml de etanol seco. La mezcla se agitó a r.t. durante 4 h. La purificación de producto se logró mediante pTLC (éter de petróleo:acetato de etilo 80:20). El secado a alto vacío produjo 20 mg (37%) del ejemplo 4 como un aceite incoloro. Resultado de LC/MS MH⁺: 538,76

10

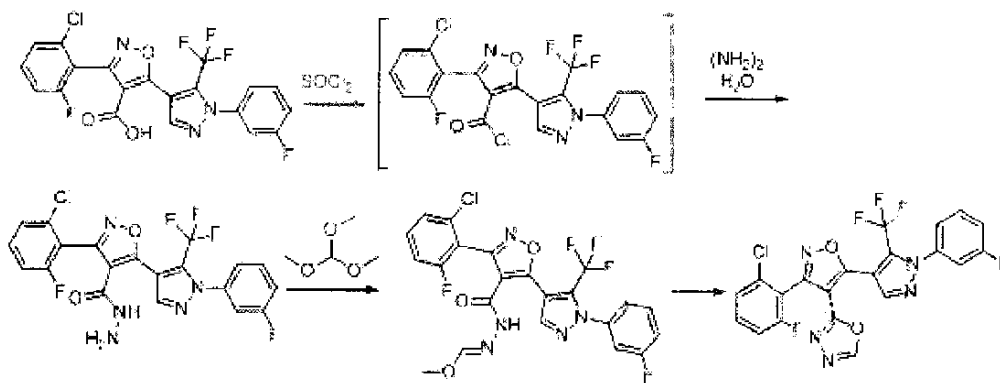
RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 2,32 (s, 1H, CH₃), 6,72 (s, 1H, CH-tiaz.), 7,04-7,52 (m, 7H, arom.), 8,33 (s, 1H, CH-piraz.);

15 Síntesis de 4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol

20

Se disolvieron 0,32 g (0,70 mmoles) del ácido carboxílico en disolución ac. de NaOH (20 ml de agua + 0,115 g de NaOH). Se añadió bromo (0,34 g, 2,1 mmoles) lentamente y gota a gota a esta disolución, con agitación y enfriamiento (0-5°C). La agitación se continuó durante 2 horas a 0-5°C, y durante 2 días a r.t. El precipitado se separó por filtración y se suspendió en disolución ac. de NaOH al 5% (10 ml). Tras 2 horas agitando, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío para producir 0,15 g (0,30 mmoles), 42% del isoxazol bromado como cristales blancos. Resultado de LC/MS MH⁺: 505,7; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 7,35 - 7,48 (m, 4 H) 7,52 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,61-7,74 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H)

25

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isotiazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 7)

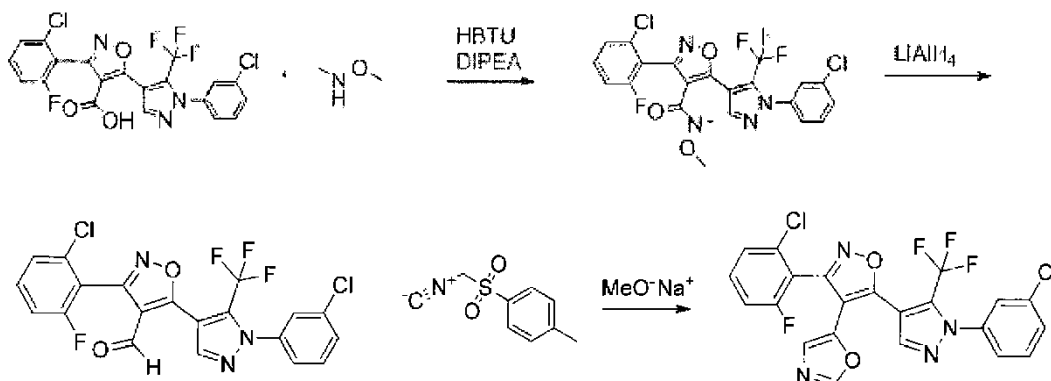
30

Una disolución de 102 mg (0,217 mmoles) del ácido carboxílico en 8 ml de SOCl₂ se puso a reflujo durante 3 h. Los volátiles se evaporaron a vacío a conciencia. El residuo se disolvió en 8 ml de dioxano absoluto, y se añadió gota a gota a una mezcla agitada de 825 mg de N₂H₄*H₂O y 6 ml de dioxano absoluto. Los volátiles se evaporaron, se añadió algo de agua para precipitar un sólido rosa oleoso. El agua se eliminó, el residuo se lavó con agua, después se trató con 5 ml de agua con 10 gotas de AcOH y finalmente se lavó con agua. El producto se extrajo parcialmente con heptano hirviendo (38 mg) y se extrajo parcialmente mediante éter con tratamiento adicional de la disolución etérea mediante heptano (39 mg). La hidrazida se logró con un rendimiento total de 77 mg (73%).

35

Una disolución de la hidrazida (125 mg, 0,258 mmoles) en 2,0 ml de ortoéter metílico se calentó hasta la temperatura de ebullición y se enfrió inmediatamente hasta r.t. Se añadieron otros 2 ml de ortoéter metílico adicionales, y la disolución se puso a reflujo durante 1,5 días. El ortoéter en exceso se evaporó, el residuo se trató con heptano hirviendo y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente EtOAc/heptano 1/3 hasta 1/1), la fracción con producto puro se combinó y se evaporó para dar 47 mg (37%) del ejemplo 7. Resultado de LC/MS MH⁺: 494,8; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 7,20 (td, J=8,53, 0,75 Hz, 1 H) 7,24 - 7,44 (m, 5 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H).

10 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(oxazol-5-il)isoxazol (ejemplo 8)**



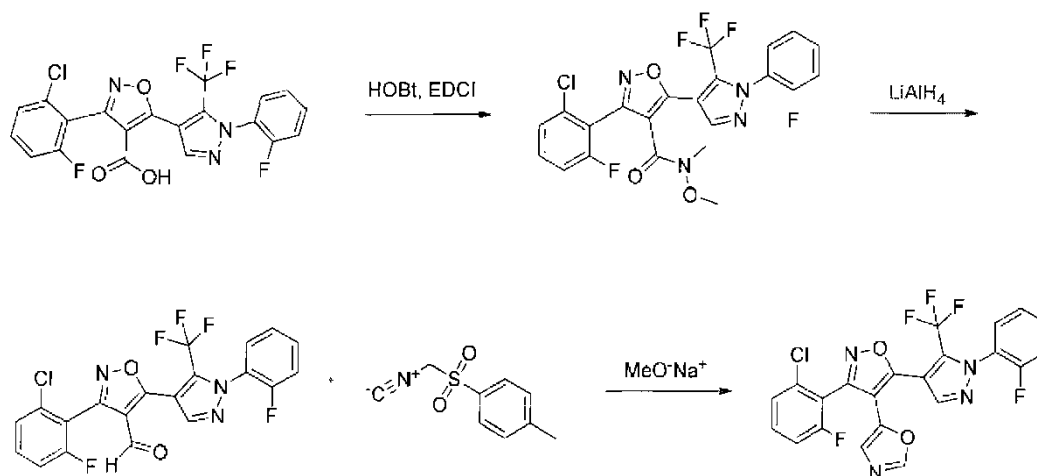
15 A una disolución de 10,8 g (22,2 mmoles) del ácido carboxílico, 2,17 g (1 eq) de N,O-dimetilhidroxilamina y 8,42 g (1 eq) de HBTU en DMF se añadieron 3,68 ml de DIPEA. La mezcla se agitó toda la noche a r.t. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con hidrogenocarbonato de sodio (5%, ac) y ácido cítrico (5%, ac). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna (6:4 éter de petróleo:acetato de etilo). El producto resultante, amida de Weinreb, se secó a vacío para producir 2,28 g (19%).

20 A una disolución enfriada con hielo de 1,0 g (1,8895 mmoles) de la amida de Weinreb en THF seco se añadieron 0,95 ml (0,5 eq = 2 eq de H) de hidruro de litio y aluminio. Tras agitar durante 30 min., la TLC (4:1 éter de petróleo:acetato de etilo) no mostró más educto. Para extinguir el hidruro de litio y aluminio, se añadió cuidadosamente hielo a la mezcla. Para la purificación adicional, la disolución se diluyó con acetato de etilo y se extrajo tres veces con hidrogenocarbonato de sodio (5%, ac) y ácido cítrico (5%, ac). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. El aldehído resultante se secó a vacío para producir 520 mg (58%).

30 A una disolución de 0,5 g (1,0634 mmoles) del aldehído en metanol seco (10 ml) se añadieron cuidadosamente 5 ml de metanolato de sodio (a partir de 83 mg de sodio en 5 ml de metanol seco) bajo argón. Tras agitar durante 5 min. a r.t., se añadieron de forma escalonada 0,25 g (1,2 eq) de TosMIC. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. El producto del ejemplo 8 se aisló mediante HPLC preparativa/MS para producir 128 mg (24%). Resultado de LC/MS MH⁺: 508,78

35 RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 6,92 (1H, s, CH-oxazol), 7,49-7,78 (6H, m, CH-arom.), 7,87 (1H, s, CH-arom.), 8,41 (1H, s, CH-oxazol.), 8,50 (1H, s, CH-piraz.)

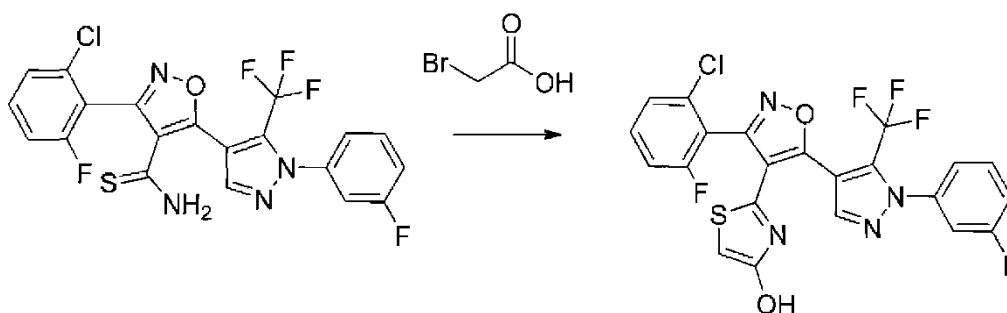
Se realizó una ruta alternativa para los ejemplos 28, 32 y 33, mostrada de manera ejemplificativa para 28:



- 5 Se disolvieron ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (0,3 g, 0,64 mmoles), N,O-dimetilhidroxilamina (0,062 g, 0,64 mmoles), HOBt (0,082 g, 0,064 mmoles) y EDCI (0,118 g, 0,76 mmoles) en 3 ml de DMF seca. Se añadió N-metilmorfolina (104 μ l, 6,4 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La DMF se eliminó mediante evaporación. Se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 5%. El precipitado se filtró y se secó. El producto se purificó mediante pTLC (PE/EE 7/3) para dar la amida de Weinreb como un sólido naranja (149 mg, rendimiento 45%). Las etapas subsiguientes se realizaron como se describe para la síntesis del ejemplo 8.

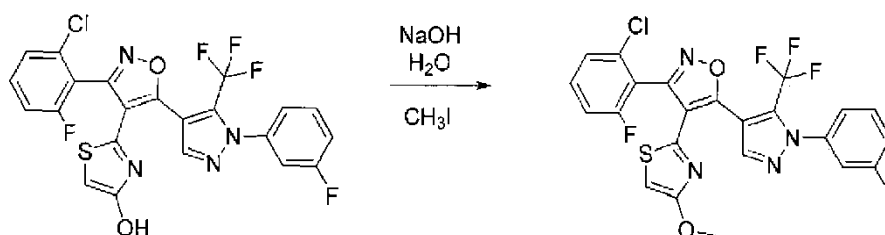
En la etapa final de esta ruta sintética, en conversiones similares, se observó la formación de subproducto en unos pocos casos, dando como resultado una sustitución del sustituyente fluoro aromático por metanolato, dando lugar a los ejemplos 31 y 34.

Síntesis de 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)tiazol-4-ol (ejemplo 9)



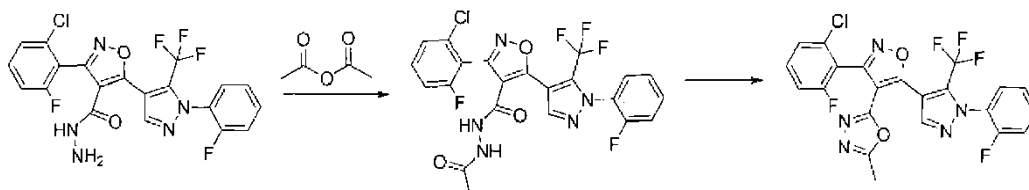
- Una mezcla de 0,145 g (0,03 mmoles) de la tioamida anterior, 0,60 g (0,42 mmoles) de ácido bromoacético y 5 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a vacío. El aceite espeso se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyentes CCl_4 , después $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (1:1, v/v). El rendimiento de la sustancia vítrea del ejemplo 9 es 0,063 g (40%). Resultado de LC/MS MH^+ : 525,01; RMN^1H (DMSO-d_6 ; CCl_4): 7,60-7,94 (7H, m, CH-arom.), 8,62 (1H, s, CH-piraz.), 8,84 (1H, s, CH-tiazol), 10,81 (1H, s, OH)

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxitiazol-2-il)isoxazol (ejemplo 10)



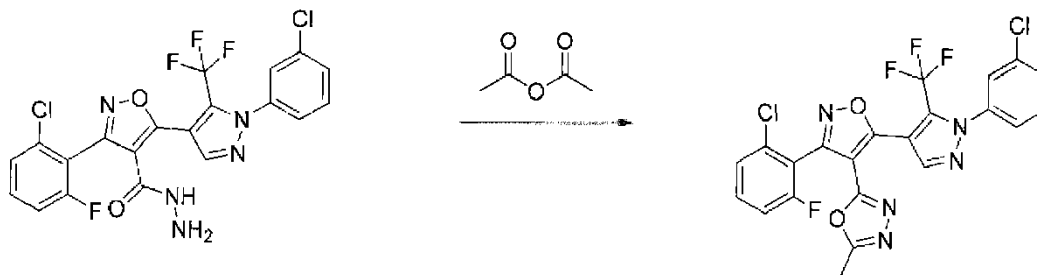
A una disolución agitada de 52 mg (0,1 mmoles) de hidroxiltiazol (ejemplo 9) en 5 ml de dioxano se añadieron de forma alternativa, en pequeñas porciones, 0,140 g (1,0 mmoles) de CH_3I y una disolución de 40 mg (1,0 mmoles) de NaOH en 1 ml de agua. El pH tiene que mantenerse a 8-9 y la temperatura a 40-50°C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 40-50°C, se diluyó con 15 ml de agua, se neutralizó con HCl hasta pH 6-7. El aceite espeso se extrajo con CCl_4 , se secó con MgSO_4 y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyentes CCl_4 , después $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ (1:1, v/v). El rendimiento de la sustancia vítrea del ejemplo 10 es 20 mg (37%). Resultado de LC/MS MH⁺: 539,03; RMN ¹H (DMSO-*d*₆; CCl_4): 3,73 (3H, s, CH_3), 6,59 (1H, s, CH-tiazol), 7,52-7,78 (7H, m, CH-arom.), 8,62 (1H, s, CH-piraz.)

Síntesis de 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (ejemplo 11)



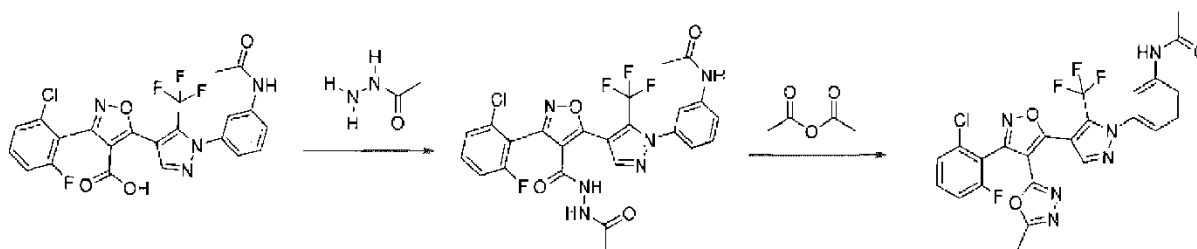
Una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carbohidrazida (66 mg, 0,137 mmoles) en anhídrido acético (3,5 g) se mantuvo a 140°C durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se volvió a evaporar con etanol, y se trató con heptano hirviendo. La concentración y el enfriamiento del extracto de heptano dieron un sólido. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente EtOH/heptano, 1/1) dio 40 mg (58%) de polvo incoloro del ejemplo 11. Resultado de LC/MS MH⁺: 508,05 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,69 (s, 3 H) 8,48 (d, $J=0,50$ Hz, 1 H)

Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación de microondas como se realizó para los ejemplos 4, 10, 18, 19 y 26, mostrado de manera ejemplificativa para 4.



Una mezcla similar como se generó en la síntesis del ejemplo 11, que consiste en hidrazida en anhídrido acético, se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 6 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante pTLC (EE/PE 1:1).

Síntesis de N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida (ejemplo 11)



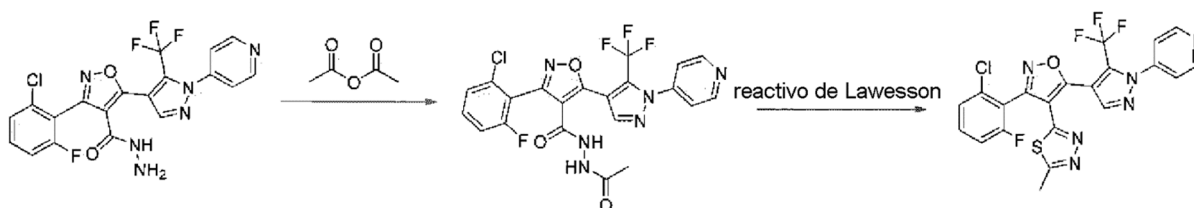
Se disolvieron ácido 5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,196 mmoles), acetidrazida (16,0 mg, 0,216 mmoles) y HATU (97,1 mg, 0,255 mmoles) en THF (2,00 ml). Se añadió DIPEA (268 μl , 0,589 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 3,5 h. Se añadieron acetidrazida (160 mg) y HATU (100 mg) adicionales, y la agitación se continuó a r.t. durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con HCl ac. 1N (1 x 20 ml) y con agua (2 x 20 ml). Las

capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH_2Cl_2 (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante pTLC (EtOAc/MeOH = 9:1) para dar 34 mg del intermedio como aceite marrón (rendimiento 31%).

5 El intermedio N-(3-(4-(4-(2-acetilhidrazinacarbonil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida (25,0 mg, 0,044 mmoles) se disolvió en ácido acético (1,50 ml). Se añadió anhídrido acético (104 μl , 1,1 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó en el microondas hasta 140°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío.

10 El residuo se purificó mediante pTLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1) para dar 2,6 mg del ejemplo 11 como un sólido amarillo (rendimiento 8%). Resultado de LC/MS MH^+ : 546,87; RMN ^1H (MeOD): δ ppm: 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,33-7,61 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

15 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol (ejemplo 22)**



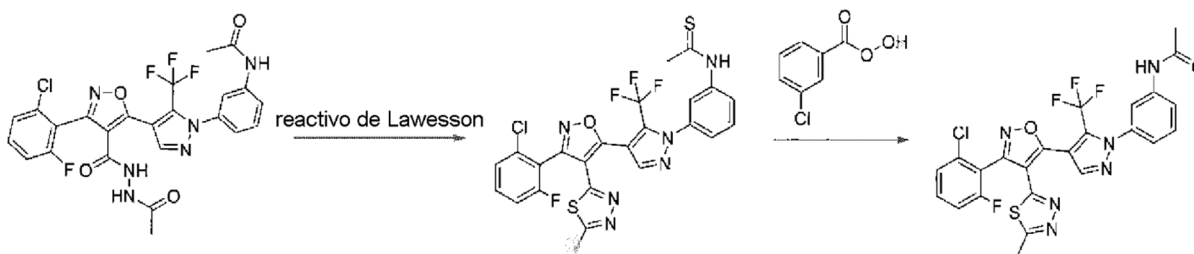
20 A una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (0,03 g, 0,06 mmoles) en ácido acético (0,03 ml) se añadió anhídrido acético (0,01 ml, 0,06 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 29 mg del intermedio como un aceite marrón.

25 A una disolución de N'-acetil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (0,029 mg, 0,01 mmoles) en dioxano (1,5 ml) se añadió reactivo de Lawesson (23,1 mg, 0,01 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min. La mezcla se diluyó entonces con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida.

30 El producto se purificó mediante pTLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 100:5) para dar 7,7 mg del ejemplo 22 como un aceite (rendimiento 26%). Resultado de LC/MS MH^+ : 506,69; RMN ^1H (CDCl_3): δ ppm: 2,27 (s, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (d, 1H)

35 Los ejemplos 20, 21, 23, 27, y 3 se sintetizaron de forma análoga al ejemplo 22.

Síntesis de N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida (ejemplo 12)

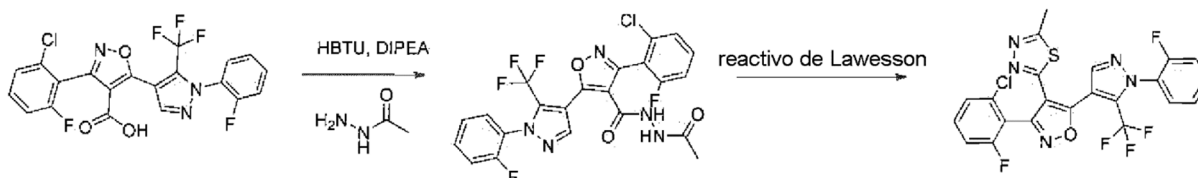


40 El tratamiento de N-(3-(4-(4-(2-acetilhidrazinacarbonil)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida con reactivo de Lawesson según el procedimiento descrito para el ejemplo 22 dio como resultado la formación del tiadiazol pero, de forma simultánea, dio como resultado la formación de una tioamida en el sustituyente arílico del anillo pirazólico. Para una regeneración del sustituyente acetilamínico, se disolvió N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)etanotioamida (19,0 mg, 0,032 mmoles) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). Se añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (70%, 16,2 mg, 0,065 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con Na_2SO_3 sat. (10 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Entonces se añadió NaHCO_3 sat. (10 ml), y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó mediante pTLC (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) para dar 10,2 mg de un sólido amarillo (rendimiento 37%). Resultado de LC/MS MH⁺: 562,75; RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm: 2,10 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 8,21 (s, 1H)

5

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol (ejemplo 12)

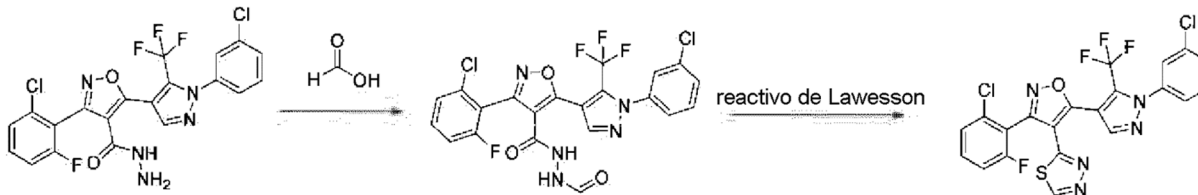


10

Se disolvieron 3,44 g (7,3 mmoles) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico en 19 ml de DMF. Se añadieron 2,92 g (7,7 mmoles) de HBTU y 6,06 ml (36,65 mmoles) de DIPEA a r.t. Tras 20 min. agitando a r.t., se añadieron 1,63 g (22 mmoles) de acethidrazina, y la mezcla se agitó a r.t. toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con 60 ml de agua. La capa acuosa se volvió a extraer con EE, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó vía pTLC (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) para dar 1,3 g del intermedio como un sólido naranja (rendimiento 34%). La formación del tiadiazol a partir del intermedio se logró usando reactivo de Lawesson según el procedimiento descrito para el ejemplo 22.

15

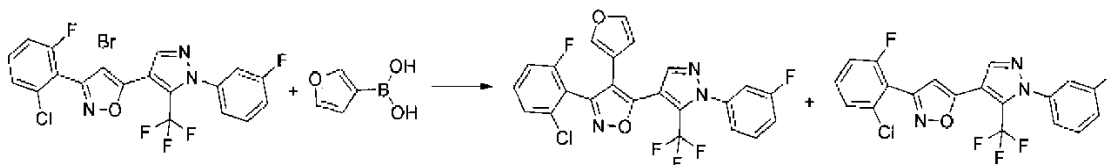
Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol (ejemplo 8)



Se trató 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (85 mg, 0,2 mmoles) con ácido fórmico (6,4 μl, 0,2 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 72 h. A la mezcla de reacción se añadió agua, el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 61 mg del intermedio como un sólido incoloro. A una disolución del intermedio 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N'-formilisoxazol-4-carbohidrazida (20 mg, 0,038 mmoles) en dioxano (2 ml) se añadió reactivo de Lawesson (0,033 ml, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante pTLC (EE/PE 1:1) para dar 6 mg del ejemplo 8 como un sólido incoloro (rendimiento 31%). Resultado de LC/MS MH⁺: 525,72; RMN ¹H (MeOD): δ 7,35 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,59-7,71 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 9,38 (s, 1H)

35

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-3-il)isoxazol (ejemplo 13)



40

El tubo se cargó con 4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol (30 mg, 0,06 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,010 g), 1,5 ml de 1,2-dimetoxietano, y se purgó con argón. Después, se añadieron ácido furan-3-ilborónico (0,012 g, 0,1 mmoles) y una disolución acuosa de carbonato de cesio (0,05 g en 0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas hasta 100°C durante 2 h. El disolvente se evaporó, y el producto se aisló mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 25:1) para obtener 5 mg (17%) de un sólido amarillento del ejemplo 13. Como reacción secundaria principal, se observó hidrobromación.

45

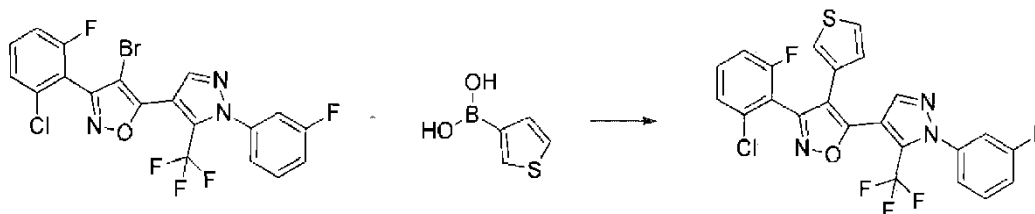
Resultado de LC/MS MH⁺: 492,05; RMN ¹H (CDCl₃; CCl₄): 6,18 (1H, m, CH-furilo), 7,12-7,53 (9H, m, CH-arom.+

CH-furilo), 7,91 (1H, s, CH-piraz.)

El ejemplo 17 se preparó de forma análoga al ejemplo 13.

5 Se aplicó un procedimiento similar a la síntesis de los ejemplos 14, 6, 7, 9, y 24, sustituyendo solamente tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (para el ejemplo 14), y para los ejemplos 6, 7, 9 y 24 sustituyendo también una disolución acuosa de carbonato de cesio por una disolución acuosa de carbonato de sodio.

10 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiofen-3-il)isoxazol (ejemplo 16)**

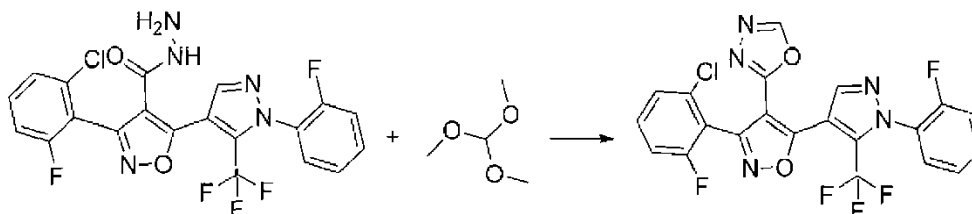


15 Se cargó un tubo de microondas con 4-bromoisoxazol (0,03 g, 0,06 mmoles), Pd(PPh₃)Cl₂ (0,003 g), DME (1,5 ml), y se purgó con argón. Después, se añadieron ácido 3-tienilborónico (0,014 g, 0,1 mmoles) y una disolución acuosa de Cs₂CO₃ (0,05 g en 0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas hasta 100°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó, y la mezcla resultante se separó mediante cromatografía en columna (hexano, hexano:EtOAc 50:1, hexano:EtOAc 25:1) para dar 0,010 g del producto deseado.

20 (Rendimiento 33%); RMN ¹H (CDCl₃): 6,85 (1H, m, CH-tienilo), 7,04 (1H, m, CH-arom.), 7,11 (1H, m, CH-arom.), 7,24-,54 (7H, m, CH-arom. +CH-tienilo), 7,80 (1H, s, CH-piraz.)

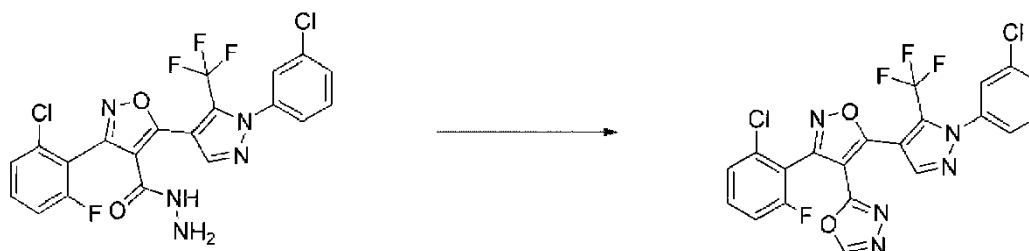
Síntesis de 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol (ejemplo 15)

25



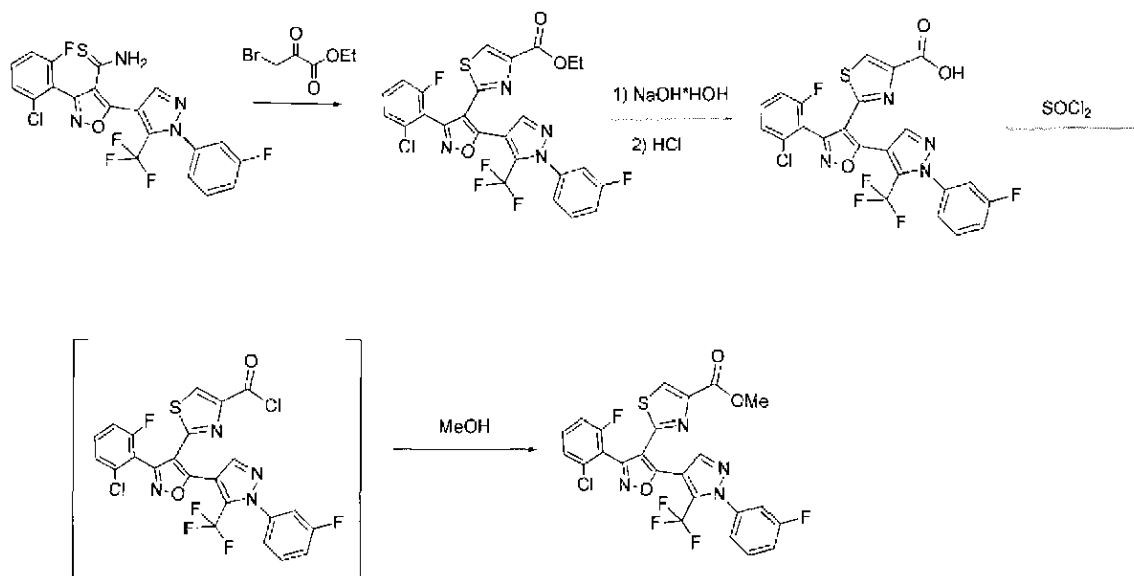
Una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (0,076 g, 0,157 mmoles) en 4 g de ortoformiato de trimetilo se mantuvo a 125°C durante 3 días en un tubo cerrado herméticamente. La disolución se evaporó hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en heptano para dar 36 mg (46%) de un sólido amarillento del ejemplo 15. Resultado de LC/MS MH⁺: 493,75; RMN ¹H (metanol-d₄; 400 MHz) δ ppm: 7,30-7,35 (1H, m, CH-arom.), 7,42-7,48 (3H, m, CH-arom.), 7,60-7,70 (3H, m, CH-arom.), 8,51 (1H, s, CH-oxadiazol), 8,93 (1H, s, CH-piraz.)

35 **Se usó una variante de este procedimiento para la síntesis de los ejemplos 5, 13, 14, 15, 16, 17, y 25, mostrada de manera ejemplificativa para 5:**



40 La mezcla mencionada anteriormente de hidrazida y ortoformiato de trimetilo (véase la síntesis del ejemplo 15) se calentó bajo irradiación de microondas hasta 125°C durante 8 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante pTLC EE/PE 1:1 para dar 6 mg del ejemplo 5 como un sólido blanco (rendimiento 24%).

Síntesis de 2-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo y etilo (ejemplos 1 y 2)



5

Una mezcla de la carbotioamida (0,242 g, 0,5 mmoles) y bromopiruvato de etilo (0,118 g, 0,6 mmoles) se calentó a reflujo durante 3 h en 2 ml de dioxano seco. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de agua. El aceite resultante se separó mediante decantación, se disolvió en CCl_4 , se secó con MgSO_4 . El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyentes gel de sílice y CCl_4 , después CHCl_3 , para dar 0,17 g del ejemplo 1 como un aceite (rendimiento 59%). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,76 (1H, s, H_{tiazol}), 8,50 (1H, s, $\text{H}_{\text{pirazol}}$), 7,80..., 7,53 (7H, m, H_{arom}), 4,28 (2H, q, $J=7,3$ Hz, CH_2), 1,27 (3H, t, $J=7,3$ Hz, Me).

10

La transesterificación del ejemplo 1 en el ejemplo 2 se logró según lo siguiente:

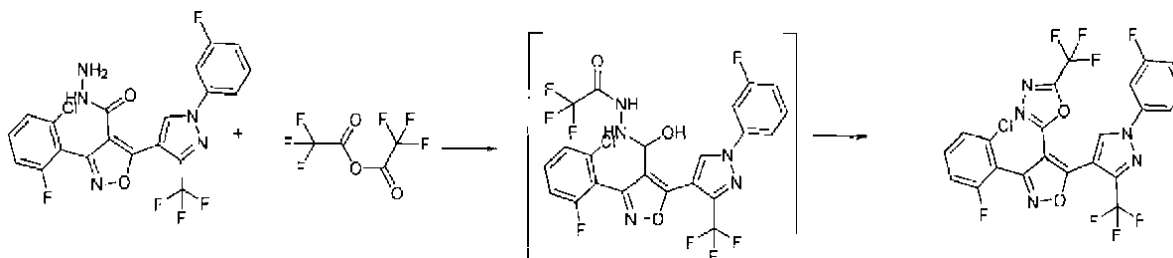
15

A una disolución hirviendo de 0,118 g (0,2 mmoles) del éster etílico en 5 ml de etanol se añadió una disolución de 0,08 g (2 mmoles) de NaOH en 0,5 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 min., después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua acidificada hasta pH 3-4 y se concentró hasta un volumen de 1 ml. El ácido se extrajo con 10 ml de CH_2Cl_2 y se secó sobre MgSO_4 . A la disolución se añadieron 0,1 ml (1,4 mmoles) de SOCl_2 , y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se evaporó a vacío. El residuo se recogió en 2 ml de metanol seco y se calentó a reflujo durante 20 min. Después, la mezcla se concentró a vacío y se diluyó con 10 ml de agua. El producto se extrajo con 10 ml de CH_2Cl_2 y se secó sobre MgSO_4 . La disolución se evaporó a vacío para dar ejemplo 2 como un sólido vítreo (0,063 g, 56%). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,72 (1H, s, H_{tiazol}), 8,52 (1H, s, $\text{H}_{\text{pirazol}}$), 7,82-7,53 (7H, m, H_{arom}), 3,82 (3H, s, OMe).

20

25

Síntesis de 2-[3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-il]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (ejemplo 6)



30

Una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carbohidrazida (158 mg, 0,327 mmoles) y anhídrido de ácido trifluoroacético (342 mg, 1,628 mmoles) en 9 g de dioxano absoluto se calentó a reflujo. La TLC mostró producto intermedio, que se convirtió gradualmente en el 1,3,4-oxadiazol deseado. Tras calentar durante 3 días, la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo oleoso se extrajo con heptano hirviendo, los extractos de heptano se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyente EtOAc/heptano, 1/2 para producir 18 mg de ejemplo 6 puro como un aceite viscoso (rendimiento 10%). RMN ^1H (CDCl_3 ; CCl_4): δ 7,24

35

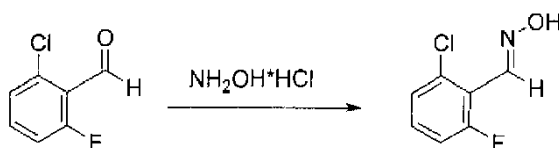
(t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (m 2H), 7,55 (m, 2H), 8,38 (s, 1H)

La síntesis de compuestos de los Ejemplos Ilustrativos se describe en lo siguiente:

5 1. Síntesis de compuestos de fórmula (I)

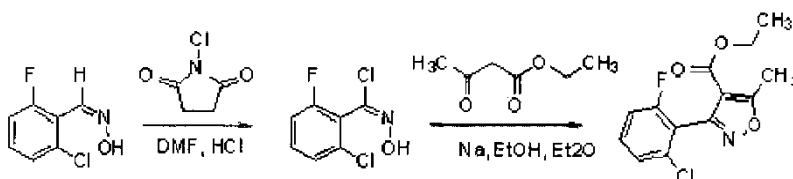
Los compuestos de fórmula (I) se obtuvieron a través de la ruta sintética descrita en el esquema (1). El 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo se adquirió de Apollo Scientific Ltd, Whitefield Rd, Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR. El reactivo de Bredereck (terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano) se adquirió de Apollo Scientific Ltd, Whitefield Rd, Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR. El anhídrido trifluoroacético se adquirió de Acros Organics BVBA, Janssen Pharmaceuticaaan 3a, 2440 Geel, Bélgica. El hidrocloreto de 3-clorofenilhidrazina se adquirió de Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA.

15 Síntesis de derivados de benzaldoxima, mostrada de manera ejemplificativa para la oxima de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído



A una mezcla agitada de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (5 g, 31,5 mmoles), etanol (10 ml), hielo y agua (30 ml) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,8 g, 40,3 mmoles) se añadió una disolución acuosa de NaOH (3,6 g, 90 mmoles en 5 ml de agua). La mezcla se agitó durante una hora, y se extrajo con 40 ml de éter para eliminar las impurezas. La capa acuosa se neutralizó con HCl y se extrajo con éter (2x50ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar 5,19 g de la aldoxima (rendimiento 93%).

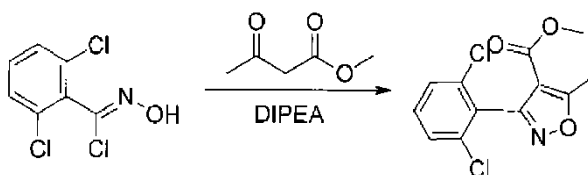
25 Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo



A una disolución de la oxima de (E)-2-cloro-6-fluorobenzaldehído (2 g) en 10 ml de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente se añadieron 0,23 g de N-clorosuccinimida (NCS). Se burbujeó cloruro de hidrógeno seco en la disolución de DMF hasta que la temperatura de reacción aumentó hasta 35°C. Después, se añadieron en porciones 1,21 g de N-cloro-succinimida, la temperatura se mantuvo a 35 – 45°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 30 ml de hielo y se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar 2,5 g de cloruro de 2-cloro-6-fluoro-N-hidroxibencimidoilo como un aceite amarillo.

Una disolución de acetoacetato de etilo sódico [a partir de sodio (0,33 g), etanol seco (10 ml) y acetoacetato de etilo (1,75 g)] se añadió lentamente a una disolución agitada del cloruro de hidroxamilo (2,5 g) en 20 ml éter a 0 – 3°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se agitó con agua y éter, el extracto etéreo se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano) para dar 2,2 g de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. Resultado de LC/MS [M+H]⁺: 283,95; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 0,98-1,03 (3H, t, CH₃), 2,77 (3H, s, CH₃), 4,05-4,12 (2H, q, CH₂), 7,39-7,67 (3H, m, CH-arom.)

45 Síntesis de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo



A una disolución de 0,1 g (0,4455 mmoles) de alfa-cloro-2,6-diclorobenzaldoxima en 5 ml de 3-oxobutanoato de metilo se añadieron 0,11 ml (1,5 eq) de diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 24 h, después el acetato de etilo se eliminó a vacío. El residuo se secó a alto vacío, y el producto bruto se trituró en agua hasta que se

volvió sólido. El sólido se separó por filtración y se purificó adicionalmente mediante recristalización en una mezcla de agua-metanol. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para producir 248 mg (87%) de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 286,12; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,77 (3H, s, CH_3 -isoxazol), 3,28 (3H, s, CH_3 -metoxi), 7,54-7,65 (3H, m, aromático)

Partiendo de benzaldehído no sustituido, 4-clorobenzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, 3-fluoroisocinotaldehído o 3,5-dicloroisocinotaldehído, y usando 3-oxobutanoato de metilo o de etilo, las rutas sintéticas mencionadas anteriormente se usaron para sintetizar los bloques de construcción de 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de metilo o de etilo diferentemente sustituidos requeridos para la preparación de los ejemplos respectivos de esta invención, por ejemplo:

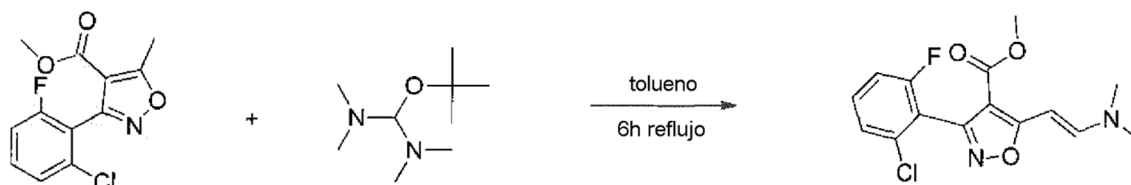
3-(2,4-Diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo, aceite, rendimiento 82%

RMN 1H (DMSO- D_6 , CCl_4): 1,10 (3H, t, CH_3), 2,74 (3H, s, CH_3), 4,10 (2H, q, CH_2), 7,42 (1H, d, CH-arom.), 7,47 (1H dd, CH-arom.), 7,59 (1H, d, CH-arom.).

3-(4-Metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo, rendimiento 65%

RMN 1H ($DCCl_3$): 2,71 (3H, s, CH_3), 3,79 (3H, s, OCH_3), 3,85 (3H, s, OCH_3), 6,97 (2H, sist. AB, CH-arom.), 7,60 (2H sist. AB, CH-arom.).

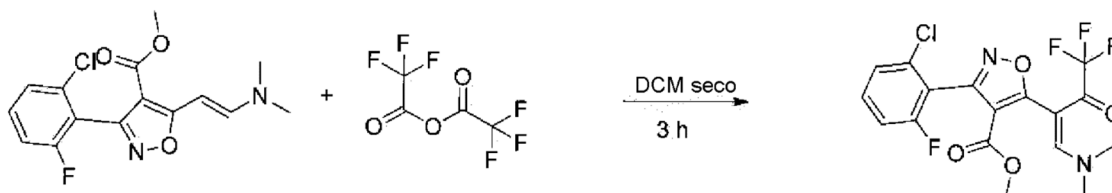
Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A una disolución de 0,1 g (0,3708 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo en 10 ml de tolueno seco se añadieron 0,15 ml (0,7417 mmoles) de terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h.

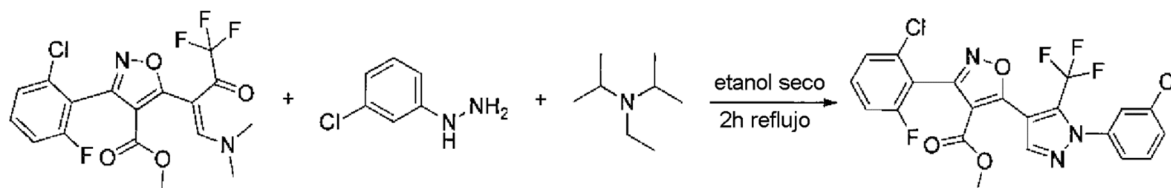
La mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al residuo oleoso, y se desarrolló un producto cristalino. El producto se recogió mediante filtración, y se obtuvieron 0,070 g (rendimiento teórico: 58%) de producto limpio. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 325,0; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 3,02 (6H, s, N- CH_3), 3,53 (3H, s, CH_3), 5,54-5,58 (1H, d, CH), 7,72-7,76 (1H, d, CH), 7,32-7,38 (1H, dd, CH-arom.), 7,44-7,47 (1H, d, CH-arom.), 7,56-7,58 (1H, d, CH-arom.)

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A una disolución de 0,5 g (1,5397 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[2-(dimetilamino)vinil]isoxazol-4-carboxilato de metilo en 20 ml de diclorometano seco se añadieron gota a gota, bajo enfriamiento con un baño de hielo, 0,32 ml (2,309 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. El residuo oleoso se cristalizó con éter de petróleo, y el producto se recogió mediante filtración para obtener 0,604 g (rendimiento teórico: 94%) de producto limpio. Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 420,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,63 (3H, s, N- CH_3), 3,40 (3H, s, N- CH_3), 3,59 (3H, s, CH_3), 7,40-7,46 (1H, dd, CH-arom.), 7,51-7,55 (1H, d, CH-arom.), 7,64-7,66 (1H, d, CH-arom.), 8,12 (1H, s, CH).

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 1-11)

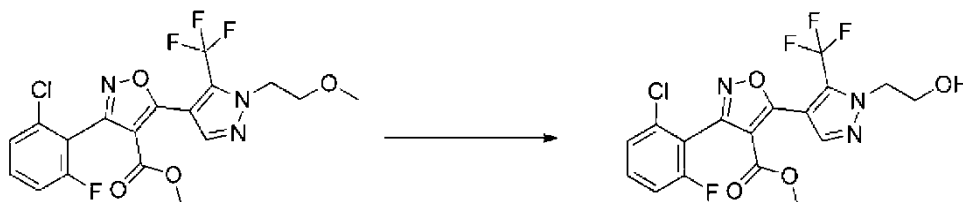


5 A una disolución de 0,5047 g (1,1994 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo en etanol seco se añadieron 0,1790 g (0,9995 mmoles) de 3-clorofenilhidrazina y 0,17 ml (0,9995 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El producto se aisló usando cromatografía en columna (éter de petróleo:éter dietílico 80:20), y se obtuvieron 0,305 g (rendimiento teórico: 61%) de producto limpio (ejemplo I-11). Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 499,8; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 3,66 (3H, s, CH_3), 7,45-7,50 (1H, dd, CH-arom.), 7,55-7,58 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,77 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,77 (1H, dd, CH-arom. fenilhidrazina), 7,65-7,77 (1H, d, CH-arom. fenilhidrazina), 7,85 (1H, s, CH-arom. fenilhidrazina), 8,56 (1H, s, 1-pirazol)

15 La síntesis de los compuestos de éster metílico de los ejemplos I-1, I-3, I-4, I-5, I-7, I-12, I-14, I-33, I-46, I-47, I-48, I-50, I-51, I-52, I-53, I-54, I-61, I-67, I-68, I-69, I-70, I-73, I-74, I-79, I-80, I-81, I-82, I-84, I-85, I-86, I-87, I-88, I-92, I-95, I-96, I-97, I-106, I-107, I-109, I-111, I-116, I-119, IB-20 y IB-30 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-11, usando los bloques de construcción de 5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de metilo apropiadamente sustituidos y los derivados de arilhidrazina apropiadamente sustituidos.

25 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga, pero usando una hidrazina no arílica: los ejemplos I-28, I-65, I-66, I-102, I-103 y I-104, que incorporan isobutilhidrazina, (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina, isopropilhidrazina, (2-metoxietil)hidrazina y 1,1-dióxido de 3-hidraziniltetrahidrotiofeno y 1-(2-hidraziniletíl)piperidina, respectivamente.

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-83)



30 A una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-102) (27 mg, 0,06 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió tribromuro de boro (0,06 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante pTLC (PE:EE 1:1) para producir el ejemplo 1-83 como un aceite (10 mg, 34%).

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo IB-33)



45 La reacción se llevó a cabo de forma análoga a la reacción anterior del ejemplo 11, en la que, sin embargo, el éster metílico respectivo se sustituyó por un bloque de construcción de éster etílico, y la 3-clorofenilhidrazina se sustituyó por 2-clorofenilhidrazina.

La síntesis de los compuestos de éster etílico de los ejemplos I-42, IB-3, IB-4, IB-5, IB-6, IB-7, IB-8, IB-9, IB-10, IB-11, IB-12, IB-13, IB-14, IB-15, IB-16, IB-17, IB-32, IB-37, IB-38, IB-40, IB-41, IB-43, IB-44, IB-45, IB-46, IB-47,

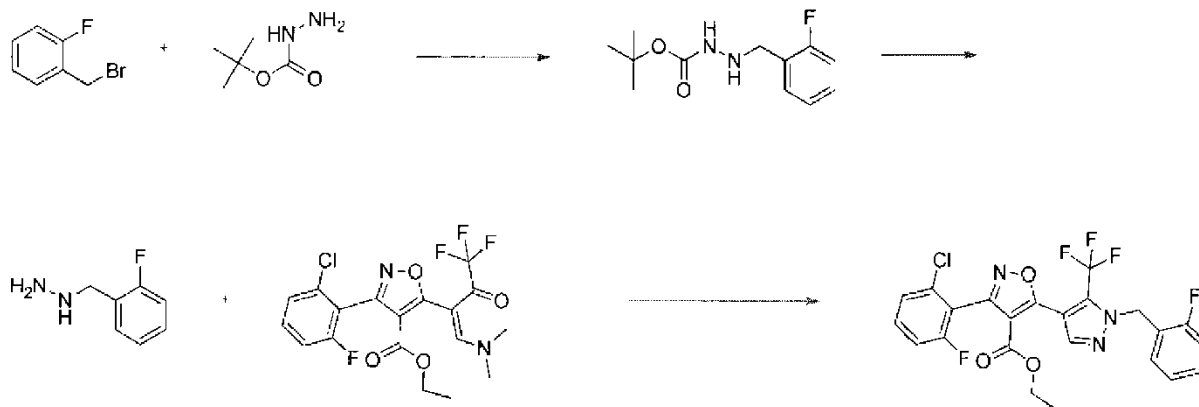
IB-70, IB-72, IB-84, IB-90, IB-94, IB-95, IB-99 y IB-103 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo IB-33, usando los bloques de construcción de 5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de etilo apropiadamente sustituidos y los derivados de arilhidrazina apropiadamente sustituidos

5

Los ejemplos IB-2 y IB-81 se sintetizaron de forma análoga, pero usando (2-metoxietil)hidrazina y ((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)hidrazina, respectivamente, en lugar de una arilhidrazina.

10

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo IB-80)



15

A una disolución de carbazato de terc-butilo (éster terc-butílico del ácido hidrazincarboxílico) (0,3 g 2,3 mmoles) y bromuro de 2-fluorobencilo (0,4 g, 2,3 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,3 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla se diluyó entonces en acetato de etilo y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 380 mg como un sólido blanco (rendimiento 76%). RMN ¹H (CDCl₃): 1,45 (s, 9H), 4,052 (s, 2H), 7,00-7,40 (m, 4H)

20

Se trató 2-(2-fluorobencil)hidrazincarboxilato de terc-butilo (0,5 g, 2,27 mmoles) disuelto en diclorometano (4 ml) con HCl 4M en dioxano (0,8 ml, 22,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida. El producto se liofilizó para dar la bencilhidrazina no protegida como un sólido blanco (200 mg, rendimiento 66%). La última etapa (formación de la unidad de pirazol N-sustituida) se llevó a cabo como se describe para el ejemplo I-11, y dio 489 mg del producto como un sólido amarillo pálido (rendimiento 81%). Resultado de LC/MS [M+H]⁺: 512,04; RMN ¹H (CDCl₃): 1,03 (t, 3H), 4,12 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 3H), 8,04 (s, 1H).

25

La síntesis de los compuestos de los ejemplos I-101, IB-85, IB-96, IB-97 y IB-104 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo IB-80.

30

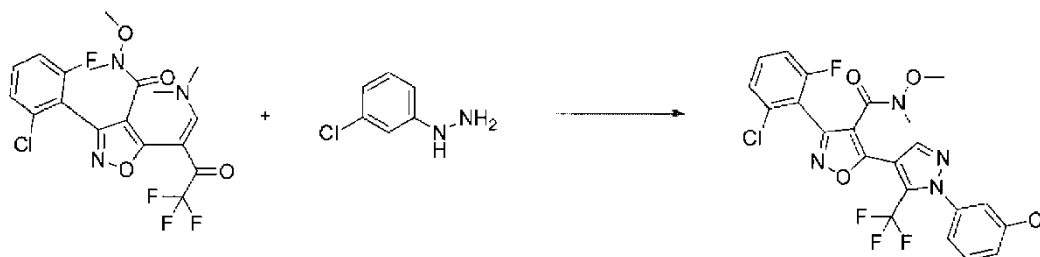
Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida (ejemplo I-63)



35

Se disolvió N,O-dimetilhidroxilamina (1,780 g, 18,243 mmoles) en THF seco (100 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió DIPEA (3,0 ml, 18,2427 mmoles). Entonces se añadió cloruro de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó. Se añadió agua, y el matraz se colocó en el frigorífico durante 2 días. El sólido blanco obtenido se filtró, se lavó con una disolución acuosa al 5% de NaHCO₃, y se secó para dar 5,2 g de la amida de Weinreb como un sólido blanco (rendimiento 95%).

40

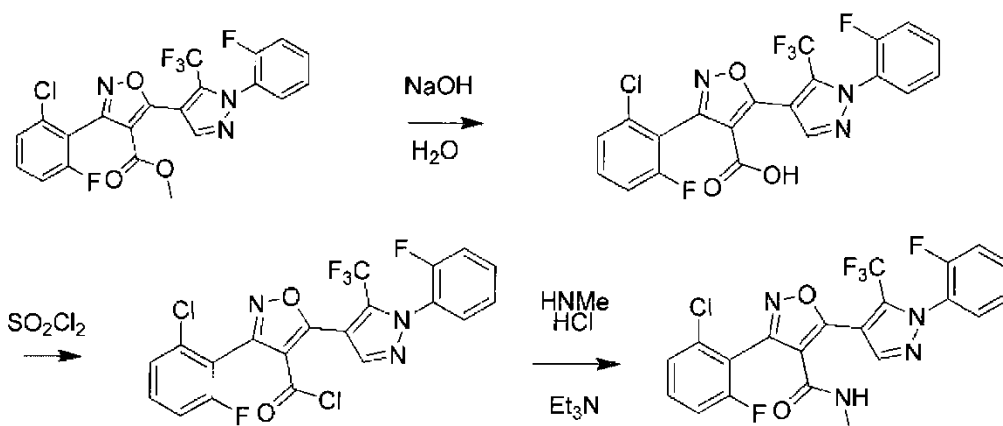


La conversión de la amida de Weinreb, 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida, en 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida y subsiguientemente en el producto final del ejemplo I-63 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis mencionada anteriormente del ejemplo I-11.

La síntesis del compuesto del ejemplo I-135 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-63.

Procedimientos de saponificación, esterificación y amidación

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida (ejemplo I-19)



Saponificación:

Se disolvieron 100 mg (0,27 mmoles) del compuesto del ejemplo I-1 en una mezcla de 10 ml de etanol/agua 1:1, y se añadió una disolución de 100 mg de NaOH (2,5 mmoles) en 5 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. El etanol se evaporó a vacío, y se añadió agua para ajustar el volumen hasta 10 ml. La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble, y la disolución se ajustó hasta pH 1 con HCl concentrado. El precipitado que se desarrolló se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para producir 91 mg (93%) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico.

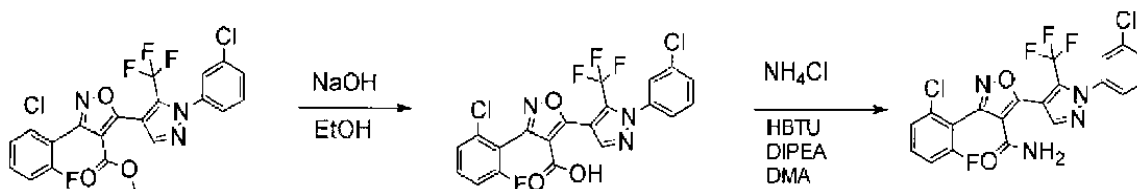
Amidación:

Una disolución de 91 mg de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (0,197 mmoles) en 5 ml de SO_2Cl_2 se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se concentró a vacío y se secó a alto vacío. El residuo, cloruro de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonilo, se disolvió, sin purificación adicional, en 3 ml de dioxano seco. A esta disolución se añadieron 60 mg (0,88 mmoles) de hidrocloreto de metilamina y 1,96 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se trituró con hexano. El precipitado se recogió mediante filtración, y se obtuvieron 30 mg (31%) del ejemplo I-19. Resultado de LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482,9; RMN ^1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 2,609-2,619 (3H, s, CH_3), 7,419-7,737 (7H, m, arom.), 8,161 (1H, s, NH), 8,472 (CH-pirazol)

La síntesis de las N-metilcarboxamidas de los ejemplos I-32, I-37, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59, I-60, I-62, I-75, I-93, I-96, I-98, I-105, I-110 y I-113 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo 19.

Los siguientes compuestos de ácido se obtuvieron usando el protocolo de saponificación descrito anteriormente para la producción de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico: ejemplos I-91, I-108, I-114, IB-18, IB-19, IB-42, y IB-86.

5 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida (ejemplo 1-121)**

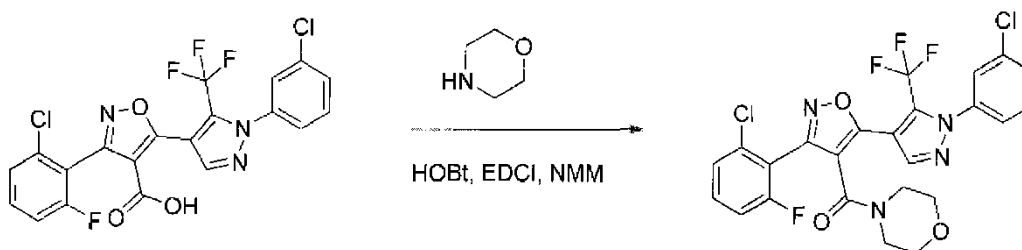


10 La saponificación del éster del ejemplo I-11 se logró siguiendo la descripción para el ejemplo I-19, primera etapa, para dar ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico con 89% de rendimiento. A una disolución de 6,0 g (12,34 mmoles) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico y 1,98 g (37,021 mmoles) de cloruro de amonio en 20 ml de DMA seca se añadieron 9,36 g (24,681 mmoles) de HBTU y 6,45 ml (37,021 mmoles) de DIPEA. La
15 mezcla se agitó 3 horas a r.t. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio (5%, ac) y ácido cítrico (5%, ac). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo oleoso se volvió sólido al secarlo a vacío. El sólido se lavó con éter de petróleo, se filtró y se secó a vacío para producir 5,37 g (90%) del ejemplo I-121. Resultado de LC/MS MH+: 484,83; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 7,39-7,78 (7H, m, CH-arom./ 2H NH₂), 8,43 (1H, s, CH-piraz.)
20

La síntesis de la carboxamida del ejemplo I-124 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo 1-121.

25 Además, la síntesis de las siguientes carboxamidas N-sustituidas de forma diferente se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-121, usando en cada caso la amina apropiada: ejemplos I-2, I-16, I-17, I-18, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-118, I-127, y I-132.

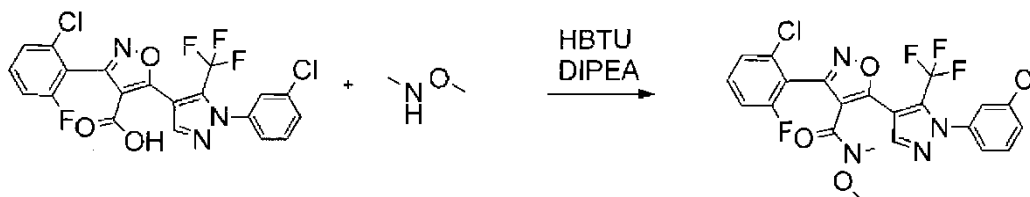
30 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il(morfolino)metanona (ejemplo IB-35)**



35 Se disolvieron ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (50 mg, 0,0001 mmoles), morfolina (9 mg, 0,0001 mmoles), HOBt (14 mg, 0,0001 mmoles) y EDCI (19 mg 0,00012 mmoles) en 1 ml de DMF seca. Se añadió N-metilmorfolina (100 µl, 0,001 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron de nuevo morfolina, HOBt, EDCI y N-metilmorfolina en las proporciones mencionadas anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La DMF se eliminó mediante evaporación. Se añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 5%.
40 El precipitado se filtró y se secó. El producto (ejemplo IB-35) se purificó mediante pTLC (PE/EE 5/5) para dar 26 mg de un aceite amarillo (rendimiento 45%). Resultado de LC/MS MH+: 554,7; RMN ¹H (CDCl₃): 8,15 (1H, s, CH-piraz.), 7,35-7,6 (6H, m, CH-arom), 7,15 (1H, t, CH-arom), 3,6 (4H, m, CH₂-morfolina), 3,18 (4H, m, CH₂-morfolina).

45 Se obtuvieron compuestos amídicos adicionales como se describe anteriormente para el compuesto IB-35, usando, en cada caso, la amina apropiada: ejemplos IB-34, IB-49, IB-50, IB-51, IB-52, IB-53, IB-54, IB-55, IB-56, IB-57, IB-58, IB-59, IB-62, IB-63, IB-64, IB-65, IB-66, IB-74, IB-87, IB-88, IB-91, IB-93, y IB-100 (en el último caso, la formación de amida se aplicó al sustituyente en la unidad arílica del resto de N-aril-pirazol).

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida (ejemplo I-63)



5

A una disolución de 10,8 g (22,2 mmoles) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico, 2,17 g (1 eq) de N,O-dimetilhidroxilamina y 8,42 g (1 eq) de HBTU en dimetilhidroxilamina se añadieron 3,68 ml de DIPEA. La mezcla se agitó toda la noche a r.t. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo, y se extrajo con hidrogenocarbonato de sodio (5%, ac) y ácido cítrico (5%, ac). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. La TLC (6:4 éter de petróleo:acetato de etilo) mostró educto residual. El producto se aisló mediante cromatografía en columna (6:4 éter de petróleo:acetato de etilo). El producto (ejemplo 1-63) se secó a vacío para producir 2,28 g (19%). Resultado de LC/MS MH⁺: 528,8; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 3,08 (3H, s, CH₃), 3,36 (3H, s, CH₃), 7,40-7,81 (7H, m, CH-arom.), 8,39 (1H, s, CH-piraz.)

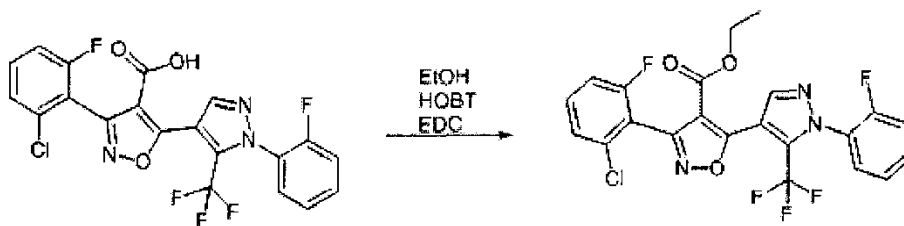
10

15

El compuesto del ejemplo 1-94 se obtuvo de forma análoga al protocolo del compuesto I-63.

Esterificación:

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 1-42)



A una suspensión de cloruro de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonilo (0,1 g) y etanol (0,04 ml) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadieron hidroxibenzotriazol (HOBT) (50 mg) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (45 mg), la mezcla de reacción se agitó de forma ocasional hasta que se formó una disolución transparente, y se dejó reposar toda la noche. La disolución se diluyó con agua, y la capa orgánica separada se purificó mediante cromatografía en columna (CHCl₃) para dar el compuesto de éster del ejemplo I-42 (rendimiento 75%). Resultado de LC/MS [M+H]⁺: 497,8; RMN ¹H (DMSO-d₆, CCl₄): 1,03 (3H, t, CH₃), 4,10 (2H, q, CH₂), 7,32 (1H, t, CH-arom.), 7,42-7,71 (6H m, CH-arom.), 8,43 (1H, s, CH-piraz.).

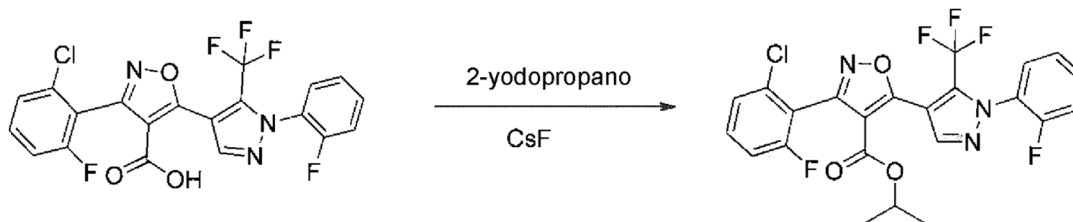
25

30

La síntesis de los compuestos de los ejemplos I-77, I-78, I-90, I-99, I-100, y I-112 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-42.

35

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carboxilato de *i*-propilo (ejemplo I-43)



40

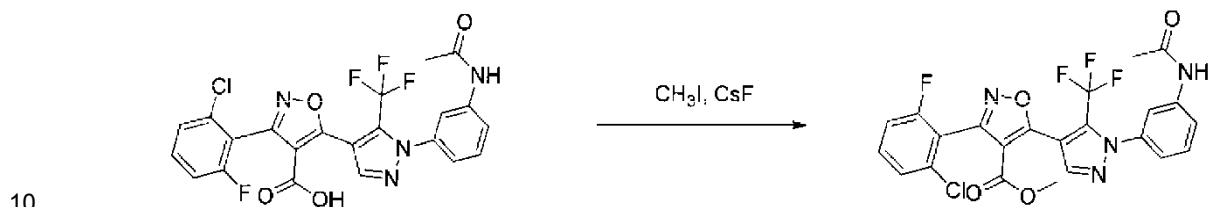
Se disolvieron ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (30 mg, 0,064 mmoles), fluoruro de cesio (12 mg, 0,077 mmoles) y 2-yodopropano (0,008 ml, 0,077 mmoles) en acetonitrilo seco (1 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 20 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó mediante pTLC (PE/EE 9/1) para dar 26 mg de un aceite amarillo

45

(rendimiento 79%). Resultado de LC/MS $[M+H]^+$: 511,8; RMN 1H ($CDCl_3$): 1,02 (6H, d, 2 x CH_3), 5,02 (1H, m, CH-propilo), 7,18 (1H, t, CH-arom.), 7,28-7,61 (6H m, CH-arom.), 8,31 (1H, s, CH-piraz.).

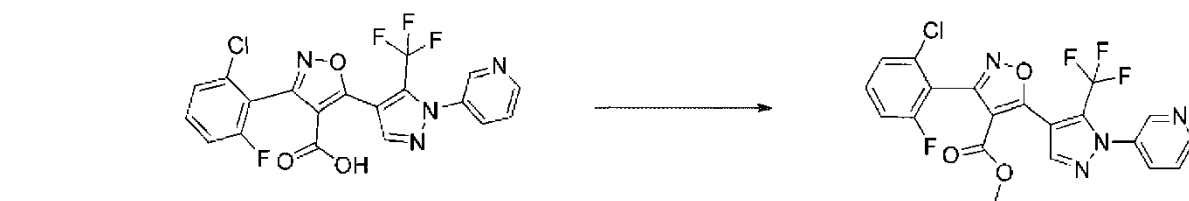
La síntesis de los compuestos de los ejemplos IB-31, IB-60, IB-61, IB-73, IB-78, IB-79, y IB-82 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-43.

Síntesis de 5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (ejemplo IB-89)



Se aplicó el mismo procedimiento de esterificación como se describe anteriormente para el ejemplo I-43, sustituyendo 2-yodopropano por yodometano para dar éster metílico del ejemplo IB-89 como un aceite amarillo (rendimiento 15%).

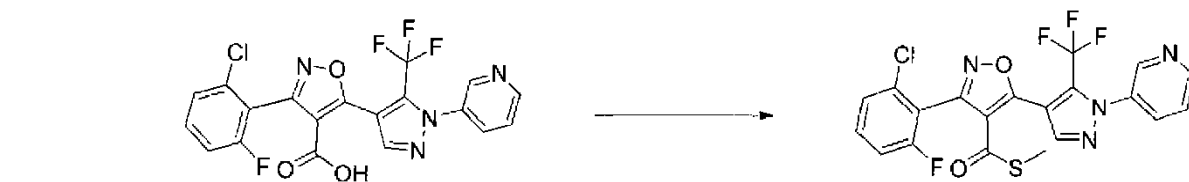
15 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo IB-67)**



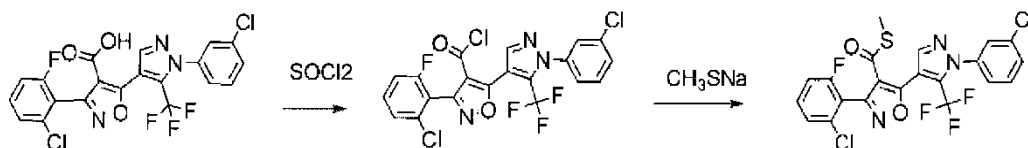
25 A una mezcla de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (30 mg, 0,1 mmoles) en metanol (1,5 ml) se añadió cloruro de tionilo (5 μ l, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y durante 5 h a reflujo. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto (ejemplo IB-67) se purificó mediante pTLC (1:1 EE/PE) para dar 3 mg de un sólido blanco (rendimiento 9%). Resultado de LC/MS MH^+ : 466,76; RMN 1H ($CDCl_3$): 3,19 (s, 3 H), 7,15 (t, 1H), 7,33-7,55 (m, 6H), 8,25 (s, 1H)

La síntesis de los compuestos de los ejemplos IB-69, IB-71, IB-75, IB-76, IB-77, IB-92 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo IB-67.

30 **Síntesis de S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioato de metilo (ejemplo IB-68)**



40 Se trató ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (30 mg, 0,066 mmoles) con cloruro de tionilo (1,5 ml) y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El intermedio se trató con benceno (3x), y el benceno se evaporó para eliminar el agua. Después, la mezcla obtenida se disolvió en benceno (1,5 ml), y se añadió metanotiolato de sodio (32,5 mg, 0,46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto (ejemplo IB-68) se purificó mediante pTLC (1:1 EE/PE) para dar 3 mg de un sólido blanco (rendimiento 9%). Resultado de LC/MS MH^+ : 482,76; RMN 1H ($CDCl_3$): 2,33 (t, 3 H), 7,19 (t, 1H), 7,33-7,55 (m, 6H), 8,23 (s, 1H)

Síntesis de S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioato de metilo (ejemplo I-126)

5 Se puso a reflujo ácido carboxílico, ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (60 mg, 0,123 mmoles), en SOCl_2 (5 ml) durante 2 horas, y el exceso de cloruro de tionilo se evaporó. El residuo se disolvió en dioxano seco (5 ml), se añadió tioletóxido de sodio (60 mg, 0,86 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 día. Tras evaporar el disolvente, se añadió agua (5 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 30 min. a r.t., y el sobrenadante se separó vertiendo la resina resultante. El producto se aisló de esta resina mediante cromatografía en columna (gel de sílice 0,040-0,100 mm, eluyente - cloroformo:hexano = 1:1). Rendimiento del ejemplo I-126: 45 mg (71%) de una resina ligeramente grisácea. Resultado de LC/MS MH⁺: 515,9; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 2,30 (s, 3 H) 7,37 (t, J=8,66 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 4 H) 8,36 (s, 1 H)

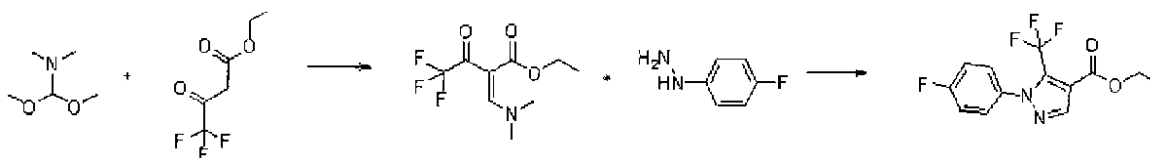
15 La síntesis de los compuestos de los ejemplos I-128 y I-130 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-126.

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carbotioamida (ejemplo I-72)

25 Una mezcla del compuesto del ejemplo I-19 0,37 g, 0,74 mmoles, reactivo de Lawesson (0,30 g, 0,74 mmoles) y dioxano seco (10 ml) se puso a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en etanol (20 ml).

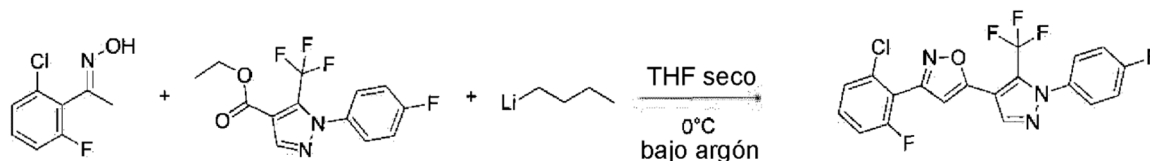
30 Rendimiento del compuesto I-72: 0,28 g (73%), cristales amarillentos. Resultado de LC/MS MH⁺: 516,3; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 3,03 (d, J=4,52 Hz, 3 H) 7,25 (t, J=8,53 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,58 - 7,67 (m, 3 H) 8,05 (s, 1 H) 10,31 (d, J=4,52 Hz, 1 H)

La síntesis de los compuestos de los ejemplos I-76, I-122, I-123, v125, I-129, IB-101 y IB-102 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-72. Resultado de LC/MS MH⁺: 502,3

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol (ejemplo I-25)**1-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:**

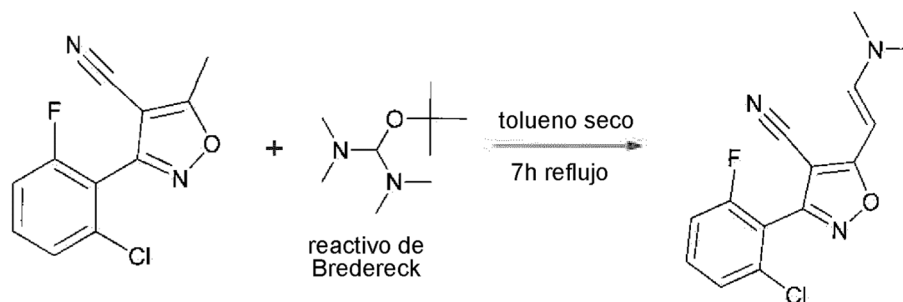
45 Se disolvieron 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (18,5 g, 77,34 mmoles) y acetal dimetílico de la N,N-dimetilformamida (9,21 g, 77,34 mmoles) en benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se evaporó y se destiló con un aparato Kugelrohr para dar 12 g de 2-((dimetilamino)metileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (rendimiento 65%). Se disolvió fenilhidrazina (2,62 g, 20,82 mmoles) en THF anhidro (100 ml), y se añadió trietilamina (2,9 ml, 20,82 mmoles). La disolución se enfrió hasta -10°C. Una disolución de 2-((dimetilamino)metileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (5 g, 20,82 mmoles) en 20 ml de THF se añadió gota a gota en 1 h. La mezcla se agitó entonces 30 min. a -10°C, y después 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio y ácido cítrico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (80:20 PE:EE) para dar 2,8 g de 1-(4-

fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (rendimiento 44%).



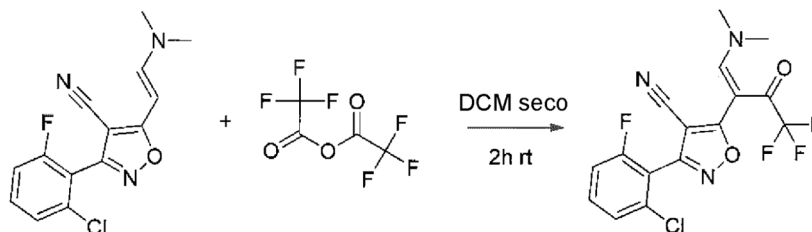
- 5 A una disolución de 1,9243 g (10,2571 mmoles) de oxima de (E)-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanona en 30 ml de THF seco se añadieron gota a gota 8 ml (2 eq.) de n-butil-litio bajo argón y con enfriamiento en un baño de hielo. Se disolvieron 1,55 g (0,5 eq.) de 1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 5 ml de THF seco y también se añadieron en 5 minutos. La disolución se agitó durante 15 minutos a 0°C.
- 10 A esta mezcla de reacción se añadieron 40 ml de ácido clorhídrico (disolución al 10% en agua). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó *a vacío*, la TLC (4:1 hexano:acetato de etilo) mostró varias manchas de impurezas. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo 4:1, y se obtuvieron 355 mg (rendimiento teórico 48%) del compuesto **1-25**.
- 15 LC/MS MH⁺: 426,0; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 7,17 (1H, s, isooxazol); 7,42-7,71 (7H, m, arom.); 8,48 (1H, s, pirazol)

Síntesis de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carbonitrilo

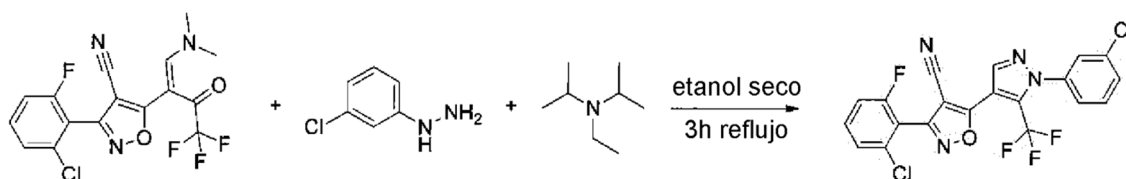


- 20 A una disolución de 1,5 g (6,3389 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonitrilo en 100 ml de tolueno seco se añadieron 2,10 g (12,6779 mmoles) de terc-butoxi-bis(dimetilamino)metano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al residuo cristalizado. El producto se recogió mediante filtración, y se obtuvieron 1,791 g (rendimiento teórico: 95,9%) de producto limpio. Resultado de LC/MS MH⁺: 292,0; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 2,93 (3H, s, N-CH₃), 3,17 (3H, s, N-CH₃), 5,15-5,20 (1H, d, C₂H₂), 7,74-7,78 (1H, d, C₂H₂), 7,45-7,52 (1H, dd, CH-arom.), 7,57-7,59 (1H, d, CH-arom.), 7,65-7,71 (1H, d, CH-arom.)

Síntesis de (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carbonitrilo



- 35 A una disolución de 0,5 g (1,7140 mmoles) de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carbonitrilo en 20 ml de diclorometano seco se añadieron, gota a gota bajo enfriamiento con un baño de hielo, 0,36 ml (2,5710 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a r.t. Después, la mezcla se concentró *a vacío* y se secó a alto vacío. Se añadió éter de petróleo al producto cristalizado, y se recogió mediante filtración para obtener 0,625 g (rendimiento teórico: 94%) de producto limpio. Resultado de LC/MS MH⁺: 388,0; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 2,75 (3H, s, N-CH₃), 3,46 (3H, s, N-CH₃), 7,53-7,59 (1H, dd, CH-arom.), 7,64-7,67 (1H, d, CH-arom.), 7,73-7,81 (1H, d, CH-arom.), 8,23 (1H, s, CH)

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonitrilo (ejemplo I-49)

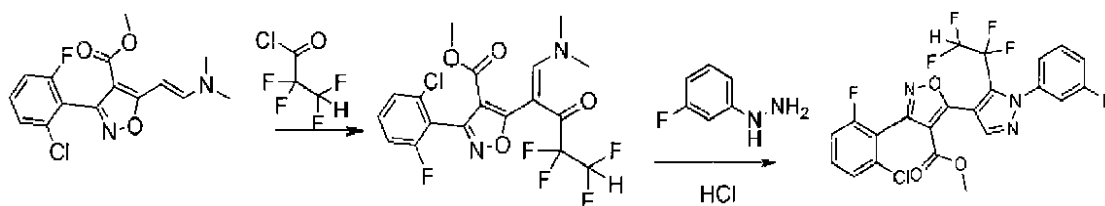
5

A una disolución de 0,1 g (0,2579 mmoles) de (Z)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carbonitrilo en etanol seco se añadieron 0,0462 g (0,2579 mmoles) de 3-clorofenilhidrazina y 0,78 ml (0,2579 mmoles) de DIPEA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío y se secó a alto vacío. La mancha superior se aisló usando la cromatografía de capa fina preparativa, y se obtuvieron 0,0037 g (rendimiento teórico: 3,0%) de producto limpio, compuesto 1-49. Resultado de LC/MS MH^+ : 466,9; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 7,73-7,97 (6H, m, CH-arom.), 8,04 (1H, s, CH-arom.), 8,81 (1H, s, CH-piraz.)

10

15

La síntesis del compuesto del ejemplo I-120 se llevó a cabo de forma análoga a la síntesis anterior del compuesto del ejemplo I-49.

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carbotioamida (ejemplo 1-64)

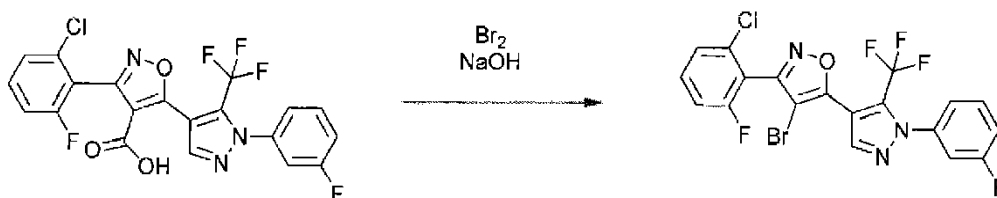
20

A una disolución enfriada (congelada) de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (85 mg, 0,26 mmoles) se añadió una mezcla de dioxano absoluto (2,3 g) y base de Hünig (156 mg, 1,20 mmoles), cloruro de 2,2,3,3-tetrafluoropropanoilo (129 mg, 0,76 mmoles). La mezcla de reacción (disolución) se dejó derretir y se mantuvo durante 1,5 h a r.t. La TLC en EtOAc/ C_7H_{16} 9/1 no mostró material de partida, y mostró un solo producto. La disolución se evaporó hasta sequedad, el residuo oleoso se trató con hexano hirviendo que se concentró para dar (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-oxopent-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo puro. El aceite residual (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-oxopent-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo se usó para reacciones posteriores sin purificación adicional. El tratamiento de (E)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,5,5-tetrafluoro-3-oxopent-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo bruto (116 mg) con hidrocloreto de 3-fluorofenilhidrazina (42 mg) en etanol mediante procedimiento estándar dio 96 mg (73%) de compuesto **1-64** puro. Resultado de LC/MS MH^+ : 516,8; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,55 - 3,78 (m, 13 H) 6,55 - 6,95 (m, 5 H) 7,24 - 7,53 (m, 20 H) 7,55 - 7,73 (m, 8 H) 8,33 (s, 4 H)

25

30

35

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isotiazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-137)

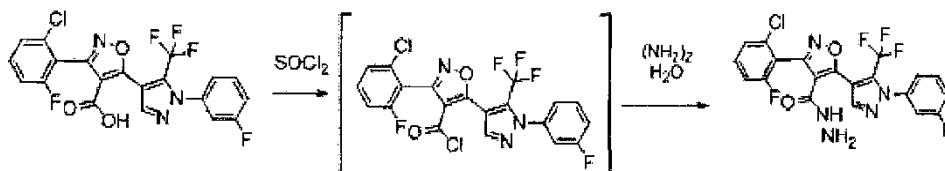
40

Se disolvieron 0,32 g de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico (0,70 mmoles) en disolución acuosa de NaOH (20 ml de agua + 0,115 g de NaOH). Se añadió bromo (0,34 g, 2,1 mmoles) lentamente y gota a gota a esta disolución, con agitación y enfriamiento (0 - 5°C). La agitación continuó durante 2 horas a 0 - 5°C, y durante 2 días a r.t. El precipitado se separó por filtración y se suspendió en disolución acuosa de NaOH al 5% (10 ml). Tras 2 horas agitando, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire para producir 0,15 g (0,30 mmoles, 42%) del compuesto I-137 como cristales blancos. Resultado de LC/MS MH^+ : 505,7; RMN 1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 7,35 - 7,48 (m, 4 H) 7,52 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,61-7,74 (m, 2 H) 8,4 (s, 1 H)

45

Ejemplos adicionales que se obtuvieron de forma análoga al protocolo del ejemplo I-137 son: I-140, I-144, I-145, IB-23, IB-24, IB-25, IB-26, IB-27, IB-28, y IB-83.

5 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isotiazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-133)**



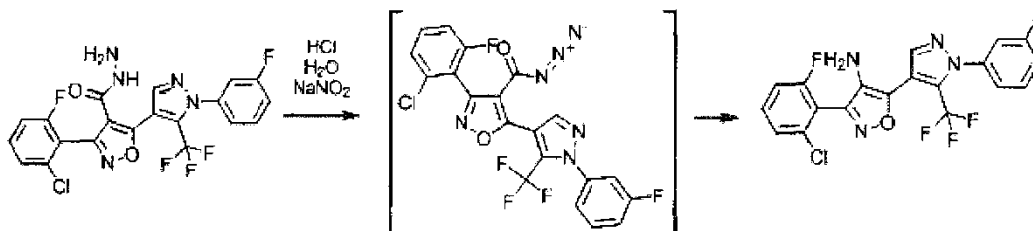
10 Una disolución de 102 mg (0,217 mmoles) de ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico en 8 ml de SOCl₂ se puso a reflujo durante 3 h. Los volátiles se evaporaron a vacío a conciencia. El residuo se disolvió en 8 ml de dioxano absoluto, y se añadió con agitación gota a gota a una mezcla de 825 mg de N₂H₄*H₂O y 6 ml de dioxano absoluto. La TLC de la mezcla de reacción mostró un producto nuevo con R_f menor que el ácido de partida en EtOAc/heptano, 1/1 y mayor - en EtOAc/Et₃N. Los volátiles se evaporaron, se añadió agua al residuo para precipitar un sólido rosa oleoso. El agua se eliminó, el residuo se lavó con agua, después se trató con 5 ml de agua con 10 gotas de AcOH, y finalmente se lavó con agua. El producto se extrajo parcialmente con heptano hirviendo (38 mg), y se extrajo parcialmente mediante éter con tratamiento posterior de la disolución etérea mediante heptano (39 mg). Rendimiento total: 77 mg (73%) del compuesto I-133. Resultado de LC/MS MH⁺: 484,8; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 4,49 (2H, s, NH₂), 7,44-7,79 (7H, m, CH-arom.), 8,44 (1H, s, CH-piraz.), 9,54 (1H, s, NH)

15

20

El ejemplo I-134 se sintetizó según el protocolo descrito para el ejemplo I-133.

25 **Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-amina (ejemplo I-117)**

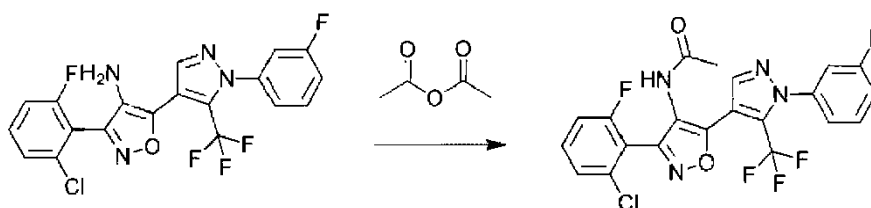


30 El compuesto I-133 (0,60 g, 1,24 mmoles) se disolvió en la mezcla de dioxano (20 ml), H₂O (5 ml), HCl conc. (1 ml). Una disolución de NaNO₂ (0,532 g) en agua (10 ml) se añadió gota a gota con agitación y enfriamiento (0-5°C). Tras agitar 30 min. a esta temperatura, la mezcla se vertió en hielo (aprox. 50 g). Se formó un residuo resinoso de azida bruta. Tras reposar toda la noche en un frigorífico, el sobrenadante se decantó. El residuo se disolvió en la mezcla de dioxano (20 ml) y agua (6 ml), y se puso a reflujo durante 30 min. El disolvente se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de cloroformo, y el producto puro se aisló mediante cromatografía en columna (gel de sílice 0,040-0,100 mm, eluyente - cloroformo, R_f ≈ 0,3). Rendimiento del compuesto I-117: 0,324 g (0,73 mmoles, 59%) de un sólido amarillento. Resultado de LC/MS MH⁺: 440,94; RMN ¹H (DMSO-d₆; CCl₄): 4,56 (2H, s, NH₂), 7,36-7,68 (7H, m, CH-arom.), 8,36 (1H, s, CH-piraz.)

35

El ejemplo IB-36 se sintetizó según el protocolo descrito para el ejemplo I-117.

40 **Síntesis de N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)acetamida (ejemplo I-139)**

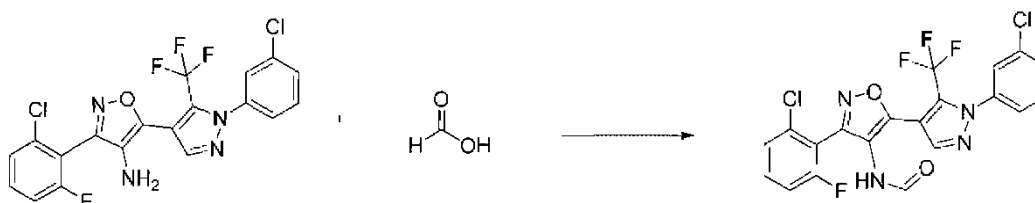


45 Una mezcla del compuesto I-117 (0,167 g, 0,38 mmoles) y anhídrido acético (3 ml) se puso a reflujo durante 2 horas (hasta la ausencia de la amina de partida mediante TLC). Tras enfriar, se añadió agua (15 ml), y la mezcla

de reacción se agitó durante 1 hora. El sobrenadante se eliminó del precipitado oleoso de producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice 0,040-0,100 mm, eluyente - cloroformo, $R_f \approx 0,25$) dio un aceite, que solidificó tras tratarlo con hexano. Rendimiento del compuesto I-139: 0,112 g (0,23 mmoles, 61%) de un sólido amarillento. Resultado de LC/MS MH+: 483,8; RMN ^1H (DMSO- d_6 ; CCl_4): 1,90 (s, 3 H) 7,28 (t, $J=8,66$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 4 H) 7,50 - 7,59 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H)

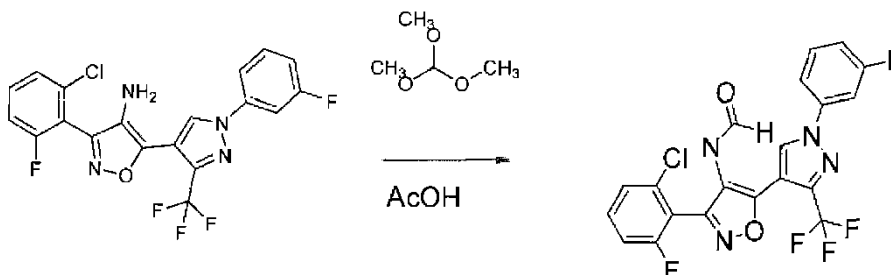
El ejemplo IB-39 se sintetizó según el protocolo descrito para el ejemplo 1-139.

Síntesis de N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)formamida (ejemplo IB-48)



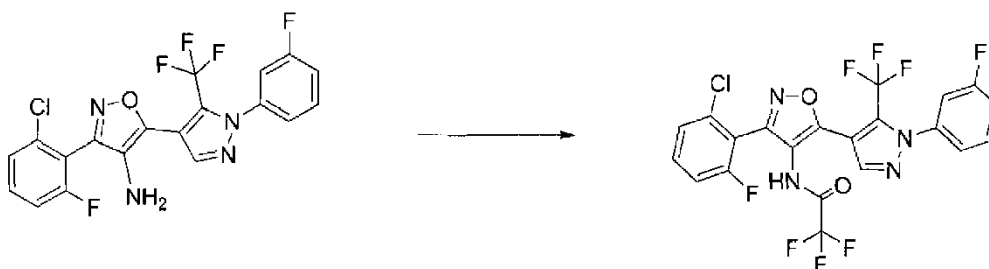
Se disolvió 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-amina (ejemplo IB-36) (40 mg, 0,1 mmoles) en ácido fórmico (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó a vacío. El producto se purificó mediante pTLC (EE/PE 2:1) para dar 32 mg del producto deseado (ejemplo IB-48) (rendimiento 75%). Resultado de LC/MS MH+: 484,82; RMN ^1H (CDCl_3): 6,63 (t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38-7,59 (m, 6H), 8,02 (s, 1H) 8,22 (s, 1H)

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-ilformamida (ejemplo I-141)



Una disolución de 130 mg (0,295 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-amina (ejemplo I-117) en una mezcla de 1847 mg (17,4 mmoles) de ortoéter trimetílico y 1660 mg (27,7 mmoles) de ácido acético se agitó a r.t. durante 1 h. La suspensión se filtró, y las sales sólidas blancas obtenidas se lavaron en el filtro con hexano. Los filtrados se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se trató con hexano, y el extracto se purificó mediante CC sobre gel de sílice, (eluyente EtOAc/hexano 1/1). La fracción obtenida del producto puro (ejemplo 1-141) se evaporó para dar 50 mg de un aceite verdoso claro (rendimiento 36%). Resultado de LC/MS MH+: 469,04; RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4): 7,29-7,35 (m, 1 H) 7,44 (s, 3 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,57-7,67 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H)

N-{3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2-oxazol-4-il}-2,2,2-trifluoroacetamida (ejemplo IB-22)

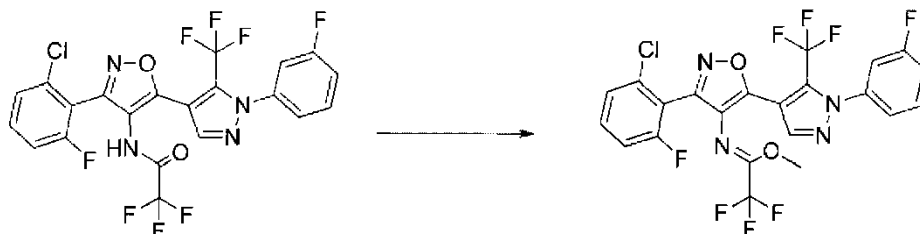


Una mezcla de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-amina (ejemplo 1-117) (70 mg, 0,159 mmoles), dioxano (5 ml) y anhídrido trifluoroacético (50 mg) se agitó a r.t. toda la noche. El disolvente se evaporó a vacío, y se añadió agua (5 ml) al residuo. El precipitado se separó por °

90,2%). RMN ¹H (DMSO-D₆, CCl₄): 7,37 (m, 4H), 7,57 (m 2H), 8,26 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

Síntesis de (Z)-N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetimidato de metilo (ejemplo I-136)

5

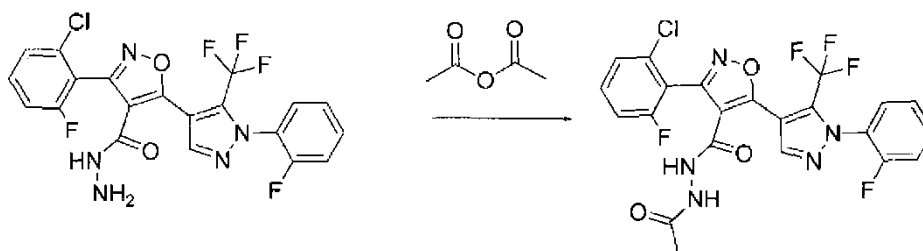


Una mezcla del ejemplo IB-22 (30 mg, 0,056 mmoles), acetona (5 ml), K₂CO₃ anhidro (100 mg) y CH₃I (100 mg) se agitó a r.t. toda la noche. Las sales inorgánicas se separaron por filtración y se lavaron con acetona. El filtrado y el aclarado se combinaron y el disolvente se evaporó a vacío para dar el ejemplo 1-136 como una resina viscosa (27 mg, 0,049 mmoles, 87,5%) como una mezcla de isómeros Z y E (según los datos de RMN ¹H). RMN ¹H (DMSO-D₆, CCl₄): 3,24-3,36 (m, 3H), 7,31-7,57 (m, 6H), 7,58-7,75 (m 2H), 8,23 (s, 1H).

10

Síntesis de N¹-acetil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (ejemplo 1-142)

15



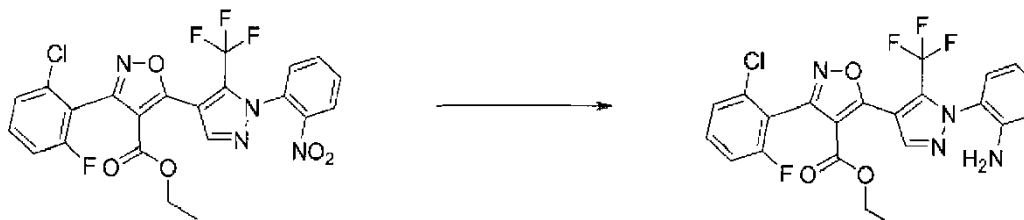
20

25

A una disolución de 190 mg (0,393 mmoles) de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida (que se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo I-133) en 5,8 ml de dioxano absoluto se añadieron 148 mg (1,885 mmoles) de cloruro de acetilo. La conversión se completó en minutos. Los volátiles se evaporaron, el residuo se volvió a evaporar con etanol. El residuo se cristalizó en EtOAc - heptano para dar 175 mg (85%) del compuesto I-142 como un polvo amarillo pálido. Resultado de LC/MS MH⁺: 526,06; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1,98 (3H, s, CH₃), 7,25-7,32 (1H, m, CH-arom.), 7,41-7,48 (3H, m, CH-arom.), 7,54-7,61 (1H, m, CH-arom), 7,64-7,74 (1H, m, CH-arom.), 8,63 (1H, s, CH-piraz.)

Síntesis de 5-(1-(2-aminofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (ejemplo IB-98)

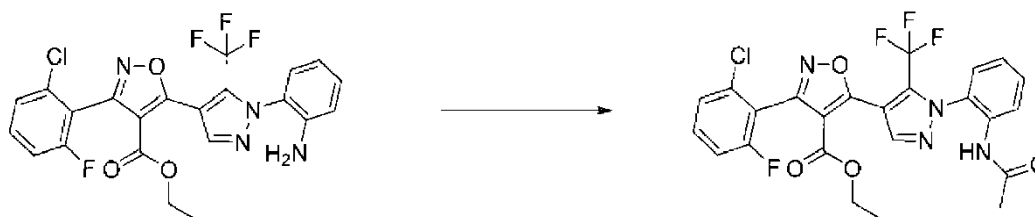
30



35

40

Se colocó 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato (ejemplo IB-95) (100 mg, 0,19 mmoles) en un vial en presencia de ácido acético (1,5 ml) en tetrahidrofurano (2 ml). La disolución se agitó, y se añadieron sucesivamente ácido clorhídrico concentrado (0,03 ml, 0,19 mmoles) y cinc (80,9 mg, 1,24 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (25%) a la mezcla de reacción, para alcalinizarla. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto (ejemplo IB-98) se purificó mediante pTLC (CH₂Cl₂/MeOH 100/5) para dar 25 mg como un aceite marrón/amarillo (rendimiento 27%). Resultado de LC/MS MH⁺: 494,70; RMN ¹H (CDCl₃): 1,05 (t, 3 H), 3,80 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,11-7,45 (m, 5H), 8,23 (s, 1H)

Síntesis de 5-(1-(2-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (ejemplo IB-1)

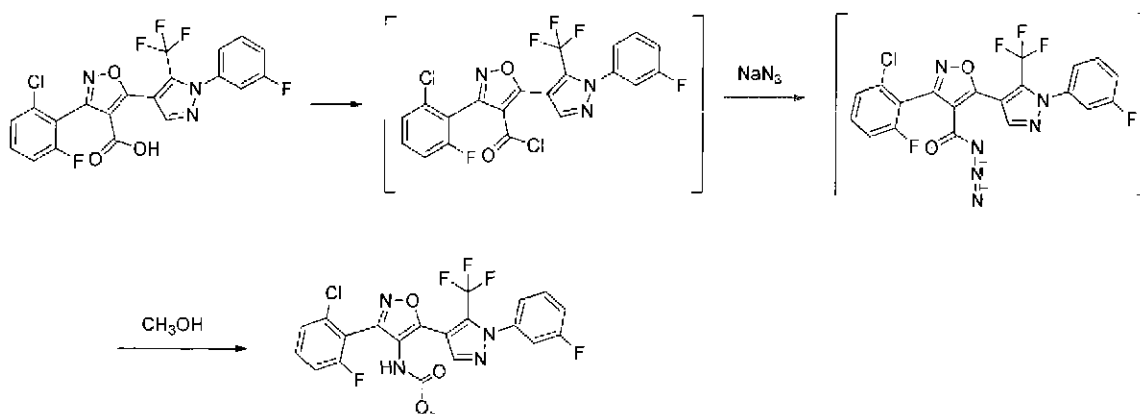
5

A una disolución de 5-(1-(2-aminofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo IB-98) (21 mg, 0,04 mmoles) en ácido acético (1 ml) se añadió anhídrido acético (4 μ l, 0,04 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante TLC (DCM:MeOH 100:5) para dar 3 mg del ejemplo IB-1 como un aceite amarillento (rendimiento 13%). Resultado de LC/MS MH⁺: 536,10; RMN ¹H (CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 7,11-7,60 (m, 7H), 8,33 (s, 1H)

10

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-ilcarbamato de metilo (ejemplo 1-138)

15

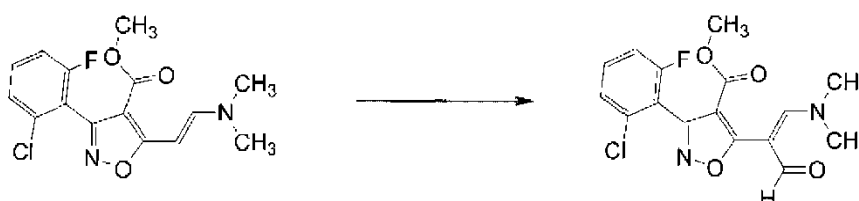


20

25

Se disolvió ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carboxílico (103 mg, 0,219 mmoles) en cloruro de tionilo (6 ml), y se puso a reflujo durante 3 h. Los volátiles se evaporaron a vacío, el residuo se disolvió en benceno absoluto (~ 5 ml), y se añadieron azida sódica (281 mg, 4,322) y 10 gotas de trietilamina a la disolución (pH < 7). La suspensión se agitó durante 3 h. Los volátiles se evaporaron a vacío, y el residuo se trató con 2 x 10 ml de éter. Los extractos etéreos se evaporaron para dar un aceite viscoso marrón. Se añadió metanol (~ 5 ml) al aceite, y la disolución se mantuvo a r.t. durante 1 día. Los volátiles se evaporaron a vacío, y el residuo se trató con 2 x 10 ml de heptano hirviendo, seguido de la evaporación del disolvente, dando 55 mg de producto bruto. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente EtOAc/heptano, 1/1 v/v) dio 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-ilcarbamato de metilo puro (ejemplo 1-138) (45 mg, 41%). Resultado de LC/MS MH⁺: 498

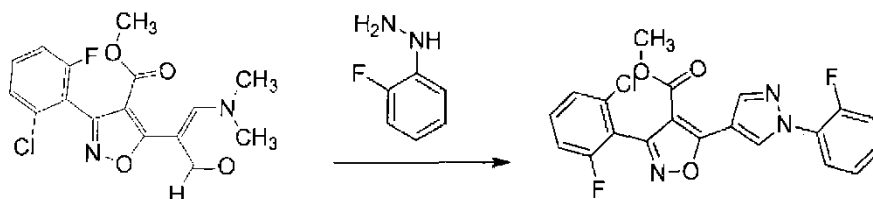
30

3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-89)**A) 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo**

35

Se sintetizó carboxilato a partir de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(2-(dimetilamino)vinil)isoxazol-4-carboxilato de metilo usando una formulación de Vilsmeier, de forma análoga a Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2339.

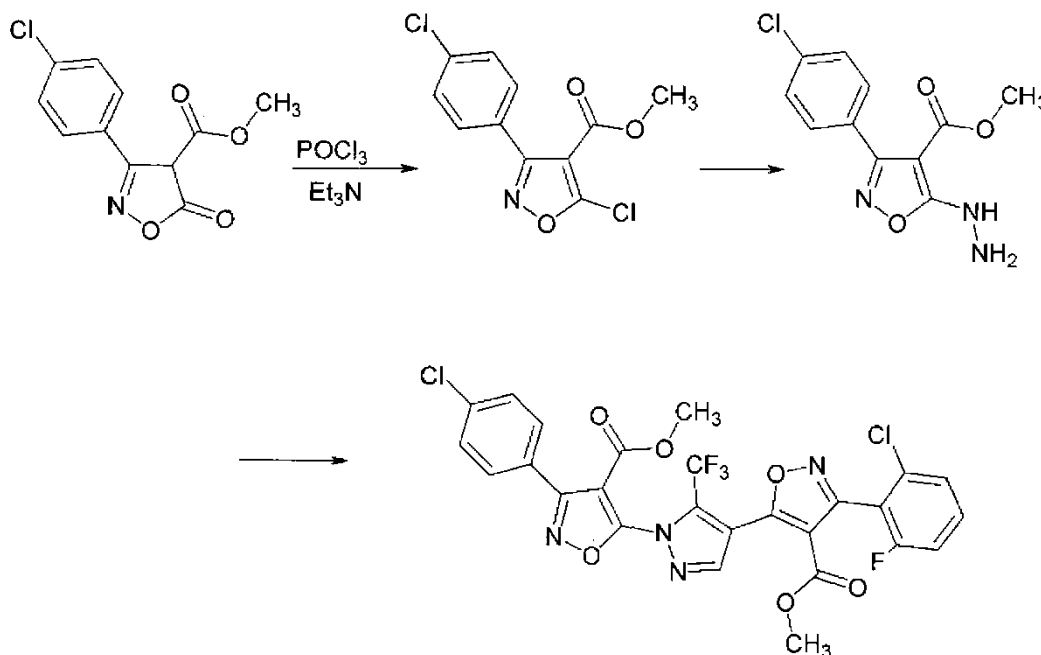
B)



5 A una disolución de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[2-(dimetilamino)-1-formilvinil]isoxazol-4-carboxilato de metilo bruto (36 mg, 0,102 mmoles) en etanol (460 mg) se añadió hidrocloreto de 2-fluorofenilhidrazina (16 mg, 0,100 mmoles). La mezcla se calentó hasta 55-60°C, hasta que una muestra de TLC no mostró enamina de partida. La disolución se evaporó hasta sequedad a vacío, el residuo se extrajo con 3 x 10 ml de hexano hirviendo, y los extractos de hexano se combinaron y se concentraron y se enfriaron hasta la temperatura ambiente. La cristalización dio 25 mg de producto deseado (ejemplo I-89) (rendimiento 60%). Resultado de LC/MS MH⁺: 416,05; RMN ¹H (CDCl₃): 3,67 (s, 3 H), 7,30 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

15 Ejemplos adicionales que se obtuvieron de forma análoga al protocolo del ejemplo I-89 son: I-115, y IB-21,

Síntesis de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-[[1-(4-metoxicarbonil-3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]]-isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo I-131)



20

A) 5-Cloro-3-(4-clorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo.

Una suspensión de 3-(4-clorofenil)-5-oxo-4,5-dihidroisoxazol-4-carboxilato de metilo (518 mg, 2,04 mmoles; el bloque de construcción está comercialmente disponible) en POCl₃ (3 ml) se enfrió hasta 0-5°C, y tras agitar, se añadió Et₃N (0,3 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta 100-110°C y se agitó a esta temperatura durante 2-2,5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo, y se neutralizó con NaOH acuoso (10%). El producto se extrajo con éter y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:EtOAc 25:2) para dar 320 mg de un sólido amarillo. Rendimiento 57%. RMN ¹H (DMSO-D₆, CCl₄): 3,79 (3H, s, OCH₃), 7,50 (2H, sist. AB, CH-arom.), 7,65 (2H, sist. AB, CH-arom.).

30

B) 3-(4-Clorofenil)-5-hidrazinoisoxazol-4-carboxilato de metilo.

A una disolución enfriada con hielo de hidrato de hidrazina en MeOH (0,3 ml en 5 ml) se añadió gota a gota 5-cloro-3-(4-clorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (0,3g, 1,1mmoles) disuelto en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, y la mitad del disolvente se evaporó. El producto se separó por filtración, se lavó con metanol frío y se secó para dar 227 mg (77%) de 5-hidrazinoisoxazol. RMN ¹H (DMSO-D₆, CCl₄): 3,1 (3H, bs, NH+H₂O), 3,64 (3H, s, OCH₃), 4,65 (2H, bs, NH₂), 7,43 (2H, sist. AB, CH-arom.), 7,60 (2H, sist. AB, CH-

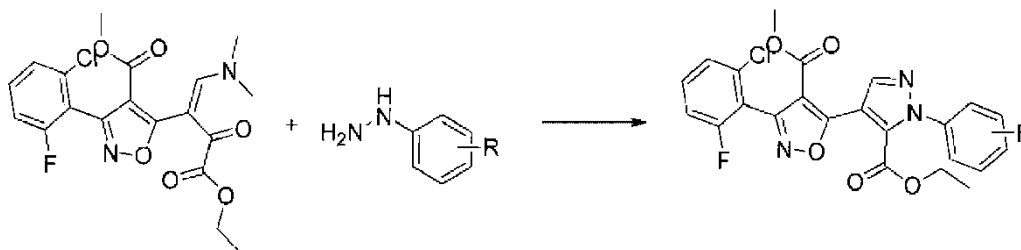
35

arom.).

C) 3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-([1-(4-metoxicarbonil-3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il])-isoxazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 1-131)

La mezcla de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo (157 mg, 0,37 mmoles) y 3-(4-clorofenil)-5-hidrazinoisoxazol-4-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,37 mmoles) en etanol (1 ml) se calentó a 60°C durante 5 h, la disolución se evaporó, y el producto se cristalizó en metanol para dar 86 mg (37%) del ejemplo 1-131. RMN ¹H (DMSO-D₆, CCl₄): 3,69 (3H, s, OCH₃), 3,71 (3H, s, OCH₃), 7,35 (1H, dd, CH-arom.), 7,47 (1H, d, CH-arom.), 7,57 (2H, sist. AB, CH-arom.), 7,63 (1H, m, CH-arom.), 7,84 (2H, sist. AB, CH-arom.), 8,74 (1H, s, CH pirazol.).

Síntesis de derivados de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo: ejemplos I-6, I-8, I-9, I-10, I-13, I-15, I-26, I-29, I-34, I-35, I-38, I-39, I-40, I-41 y I-45



Partiendo de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(dimetilamino)-4-etoxi-3,4-dioxobut-1-en-2-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo, que está disponible comercialmente de *Bionet Research Intermediates*, el anillo pirazólico se construyó usando arihidrazinas sustituidas de forma diferente, como se describe para el ejemplo I-11.

Analítica:

Abreviaturas: min., minuto(s); h, hora(s); r.t., temperatura ambiente; R_t, tiempo de retención; Ψ, pseudo; s, singlete; t, triplete, quint, quintete; br., ancho; J, acoplamiento constante; pTLC, cromatografía de capa fina preparativa; DMAP, 4-dimetilaminopiridina.

TLC analítica: láminas de aluminio de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄.

TLC preparativa: placas de PLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄, 0,5 mm, 1,0 mm o 2,0 mm.

Cromatografía ultrarrápida: gel de sílice Acros 60A, 0,035 - 0,070 mm. Flash Master Personal o Flash Master II, Jones Chromatography, UK.

Espectros de RMN: Bruker Avance 300 MHz. Los espectro de RMN ¹H se registraron a 300 MHz; concentración, 1 a 5 mg/ml; temperatura, 305 K. Los espectros de RMN ¹³C a 75,5 MHz; concentración, 5 a 20 mg/ml; temperatura, 305 K. Los picos del disolvente residual se usaron como los patrones internos (DMSO-d₆: δ_H 2,49, δ_C 39,5; CDCl₃: δ_H 7,24, δ_C 77,0; CD₃OD: δ_H 3,30, δ_C 49,0). Como alternativa, TMS se usó como un patrón (indicado con TMS).

LC analítica/ESI-MS: Waters 2700 Autosampler. 2 x Waters 600 Multisolvant Delivery System, Waters 600 Controller. Bucle de muestra de 50 μl. Columna, Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Darmstadt), 50 x 4,6 mm, con un prefiltro de 2 μm (Merck). Eluyente A, H₂O + 0,1% de HCO₂H; eluyente B, MeCN. Gradiente, 2% de B hasta 100% de B en 4 min., después isocrático durante 0,90 min., después nuevamente hasta 2% de B en 0,15 min., después isocrático durante 0,50 min.; caudal, 3 ml/min. Espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Waters LCZ con fuente de electropulverización. Método de MS, MS8minPM-80-800-20V; barrido en modo de ion positivo/negativo, m/z 80 - 800 o 80 - 900 en 1 s; capilar, 3,5 kV; voltaje del cono, 20 V; voltaje del multiplicador, 400 V; temperatura de la sonda y del gas de desolvatación, 120°C y 350°C, respectivamente. Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, ajustado a 254 nm. Software, Waters Masslynx V 4.0. Los valores para [M+H]⁺ dados en las Tablas 1 y 2 son los valores de la masa exacta calculada para el compuesto específico al protonarlo, los valores encontrados en el cromatograma de LC/MS correspondiente estaban todos dentro de los márgenes tolerables de +/- 0,3.

HPLC preparativa-MS: Waters 2700 Autosampler, Waters 600 Multisolvant Delivery System con cabezas de bomba preparativa, Waters 600 Controller, bucle de muestra de 500 μl. Dilución en la columna: Waters 600 Multisolvant Delivery System con cabezas de bomba analítica; Waters 600 Controller; disolvente, MeCN - MeOH 80:20 (v/v); caudal, 0,20 o 1 ml/min. Columna, Waters X-Terra RP18, 7 μm, 19 x 150 mm con cartucho de guarda

X-Terra RP18 7 μm , 19 x 10 mm, usada a un caudal de 20 ml/min. Eluyente A, H₂O que contiene 0,1% (v/v) de HCO₂H o H₂O que contiene 0,1% (v/v) de NET₃; eluyente B, MeCN. Gradientes lineales diferentes, adaptados individualmente a la muestra. Volumen de inyección, 0,5 ml-5 ml, dependiendo de la muestra. Disolvente de relleno, MeOH - MeCN - H₂O - HCO₂H 80:15: 4,95:0,05 (v/v/v/v). Bomba de relleno, Waters Reagent Manager, caudal 0,5 ml/min. Espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Waters ZQ con fuente de electropulverización. Barrido en modo de ion positivo o negativo m/z 105 - 950 en 1 s; capilar, 4 kV; voltaje del cono, 20 V; voltaje del multiplicador, 600 V; temperatura de la sonda y del gas de desolvatación, 120°C y 250°C, respectivamente. Waters Fraction Collector II con recogida de fracción accionada por masa. Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, ajustado a 254 nm. Software, Waters Masslynx V 4.0.

10 **Análisis de proliferación de y producción de citocinas por PBMC humanas estimuladas con PHA**

15 Células mononucleares de sangre periférica (PBMC) procedentes de donantes humanos sanos se purificaron usando Accuspin™ System-Histopaque-1077 (Sigma), según el protocolo recomendado por el fabricante. Las PBMC purificadas se lavaron entonces dos veces con disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y se resuspendieron en medio de cultivo RPMI1640 suplementado con 10% de suero fetal de ternera inactivado por calor dializado, 1,5 mM de L-glutamina, 100 U de penicilina/ml, y 100 mg de estreptomicina/ml (todos de PAN Biotech, Aidenbach, Alemania). Para la estimulación, se sembraron PBMC a 1×10^5 células/pocillo, se activaron con 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de fitohemaglutinina (PHA, Sigma), y se incubaron con los compuestos de ensayo durante 48 horas.

20 Entonces se determinaron IL-17A, IL-17F e INF- γ en el sobrenadante de cultivo usando un sistema Luminex BioPlex, siguiendo las instrucciones del fabricante (BioRad, Munich, Alemania). Para el cribado, los compuestos se usaron a 10, 1, 0,1 y 0,01 μM . Para determinar la IC₅₀, los compuestos se titularon semilogarítmicamente.

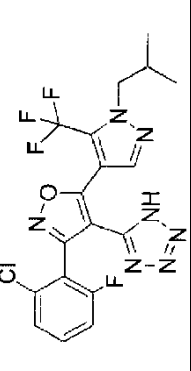
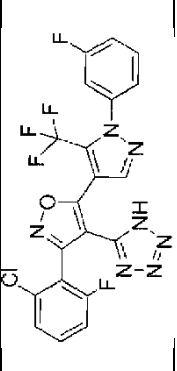
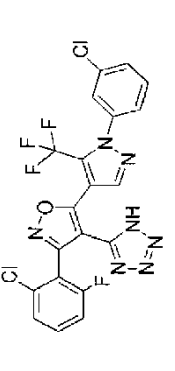
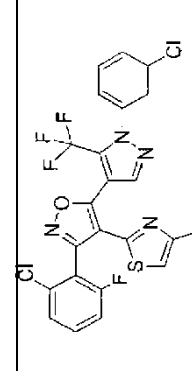
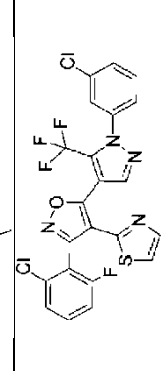
25 La proliferación celular se analizó usando ELISA de proliferación celular a base de BrdU de Roche (Mannheim, Alemania), según las instrucciones del fabricante.

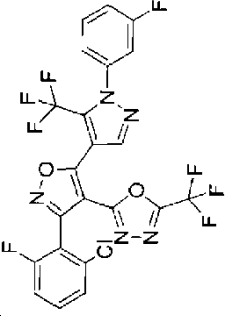
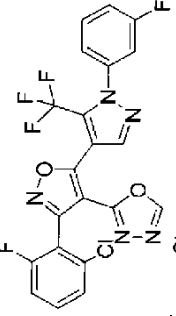
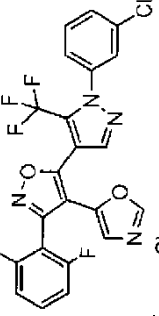
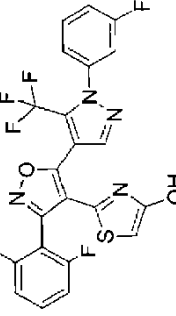
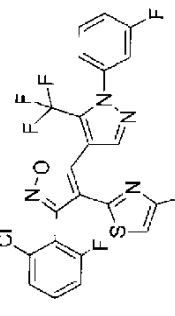
30 las citocinas se determinaron en el sobrenadante de cultivo mencionado anteriormente usando los siguientes métodos: IL-17AA/AF se midió usando el sistema de Luminex BioPlex (BioRad, Munich, Alemania); IL-17AA usando el kit de ELISA de IL-17A de homodímero humano Ready Set Go de eBioscience (Frankfurt, Alemania); IL-17FF usando el ELI-Pair de IL-17F humana de Hölzel DiagnosticaGmbH (Köln, Alemania); e IFN- γ usando el ELISA de IFN-g humana OptEIA de BD Bioscience (Heidelberg, Alemania), siguiendo todos ellos las instrucciones del fabricante.

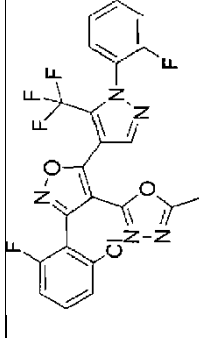
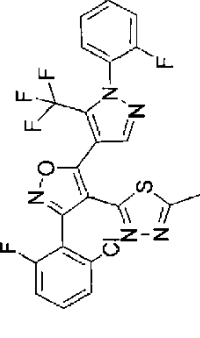
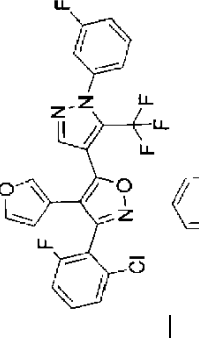
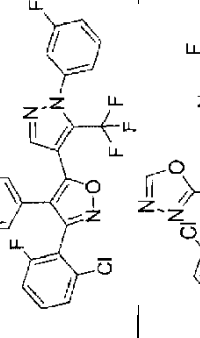
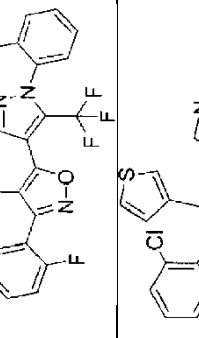
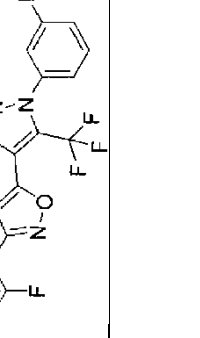
35 **Ensayo de proliferación de células T**

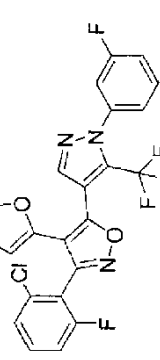
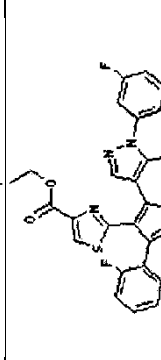
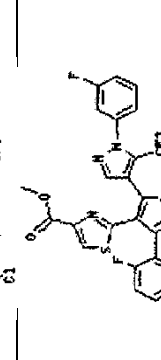
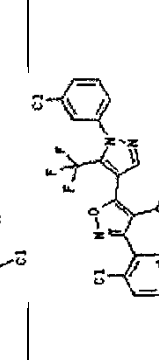
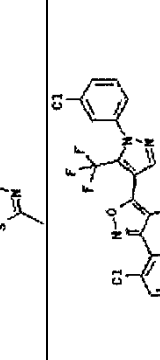
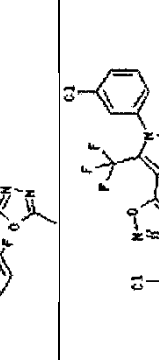
40 Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) procedentes de donantes humanos sanos se aislaron mediante centrifugación sobre Ficoll-Hypaque (Sigma-Aldrich, Alemania), según las instrucciones del fabricante. Las PBMC purificadas se lavaron dos veces con PBS, y se resuspendieron en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal de ternera inactivado por calor dializado, 1,5 mM de L-glutamina, 100 U de penicilina/ml, y 100 mg de estreptomicina/ml (todos ellos de PAN Biotech, Aidenbach, Alemania). Para la estimulación, las PBMC se sembraron a 1×10^5 células/pocillo, se activaron con 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de fitohemaglutinina (PHA, Sigma), y se incubaron con el compuesto de ensayo. Después de 48 horas, la proliferación se midió usando el ELISA de proliferación celular a base de BrdU de Roche (Mannheim, Alemania) según el manual.

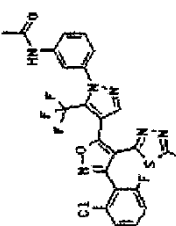
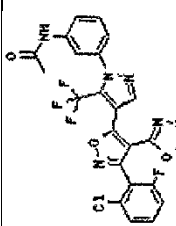
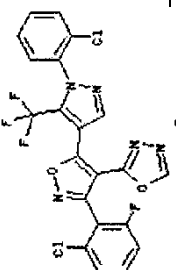
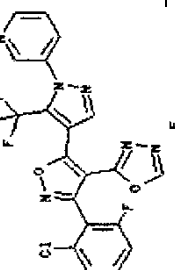
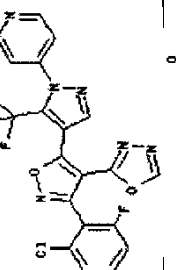
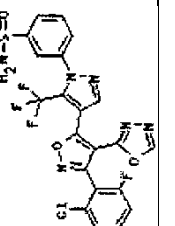
Tabla 1 Los compuestos ejemplificativos de fórmula (I) de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

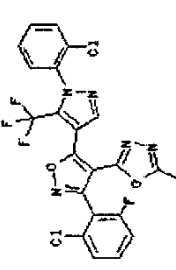
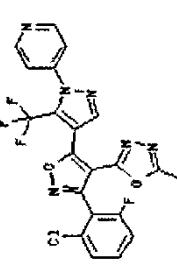
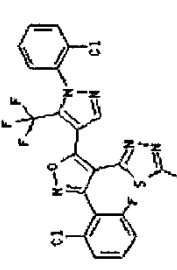
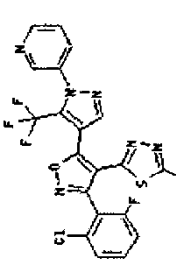
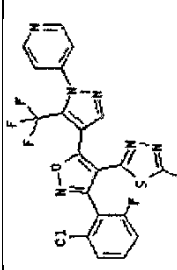
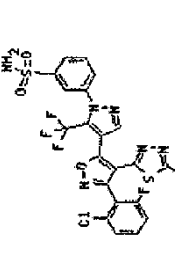
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
1		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)isoxazol	456,09				1
2		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)isoxazol	494,05		1	1	1
3		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)isoxazol	510,02		1	1	1
4		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metiltiazol-2-il)isoxazol	539,00		4	4	4
5		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol	524,99	4	4	4	4

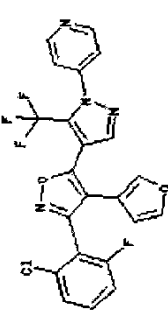
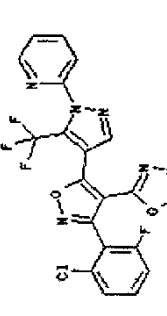
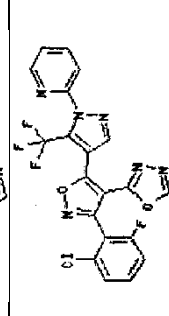
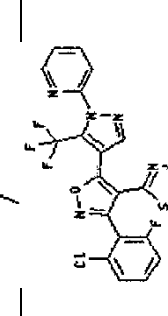
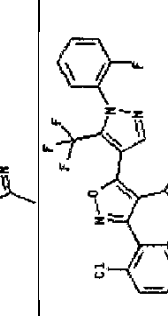
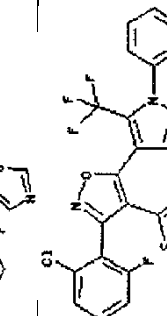
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
6		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol	562,02		3	3	3
7		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	494,04		4	4	3
8		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(oxazol-5-il)isoxazol	509,01		4	4	4
9		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)tiazol-4-ol	525,01		2	2	2
10		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxitiazol-2-il)isoxazol	539,03		2	3	3

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
11		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	508,05	1	2	3	2
12		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol	524,03	2	3	3	2
13		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-3-il)isoxazol	492,05	1	2	1	1
14		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-fenilisoxazol	502,07		2	3	2
15		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	494,04		2	2	2
16		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiofen-3-il)isoxazol	508,02		2	4	4

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
17		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-2-il)isoxazol	492,05		4	4	4
B-1		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de etilo	581,04		2	2	2
B-2		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de metilo	567,02	2	3	3	2
B-3		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol	540,00		4	4	4
B-4		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	524,02		4	4	4
B-5		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	510,00		4	4	4

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
B-12		N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida	563,06		1	2	1
B-13		N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida	533,07		1	1	
B-14		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	510,01			1	
B-15		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	477,04		2	2	2
B-16		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	477,04		2	2	2
B-17		3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida	555,02		1	1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
B-18		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	524,02		1	1	1
B-19		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	491,06		2	2	2
B-20		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol	540,00		2	2	2
B-21		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	507,03		3	3	3
B-22		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	507,03		2	3	2
B-23		3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida	585,01		1	1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
B-24		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(furan-3-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	475,05		3	3	3
B-25		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol	477,04		2	3	3
B-26		2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	491,06		3	3	2
B-27		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	507,03		3	3	3
B-28		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(oxazol-5-il)isoxazol	493,04		2	2	2
B-29		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol	524,99		1	2	1

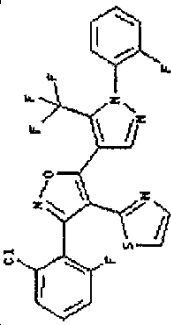
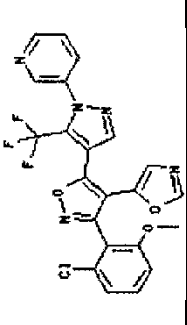
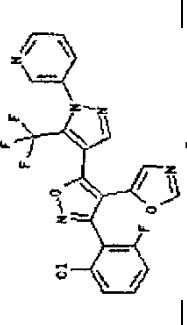
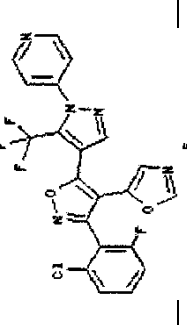
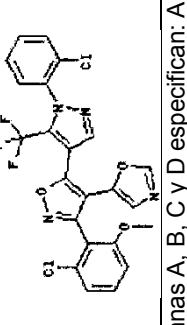
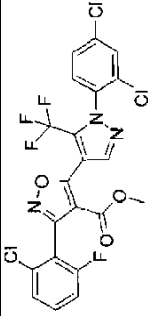
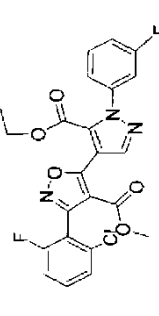
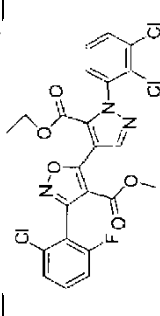
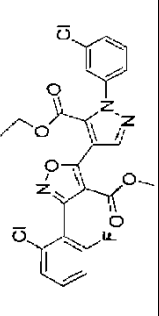
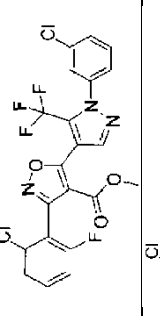
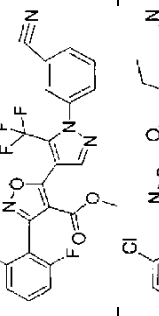
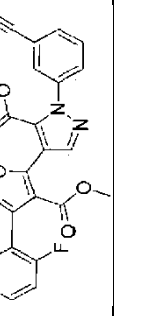
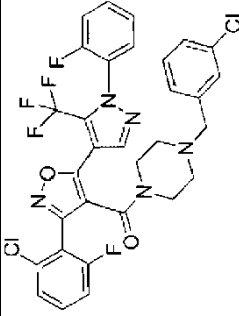
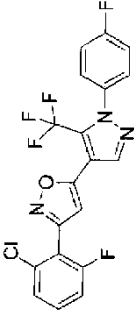
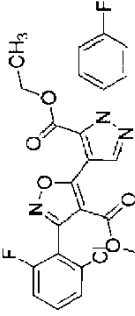
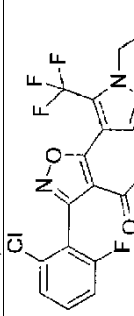
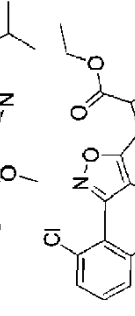
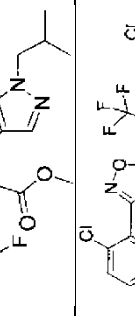
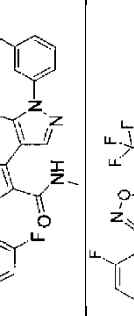
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
B-30		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol	509,02		3	3	3
B-31		3-(2-cloro-6-metoxifenil)-4-(oxazol-5-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	488,07		1	2	1
B-32		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(oxazol-5-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	476,05		1	2	1
B-33		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(oxazol-5-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	476,05		1	2	1
B-34		3-(2-cloro-6-inetoxifenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(oxazol-5-il)isoxazol	521,03		2	2	2
<p>Las columnas A, B, C y D especifican: A: IC₅₀ (IL-17AA) [μM] – los valores marcados con * se determinaron mediante ensayo Luminex en IL17AA/AF; B: IC₅₀ (IL-17FF) [μM]; C: IC₅₀ (IFNγ) [μM]; D: IC₅₀ (proliferación de células T) [μM] Actividades: 1: >1 μM; 2: >100 nM a 1 μM; 3: >10 nM a 100 nM; 4: ≤10 nM</p>							

Tabla 2. Los ejemplos ilustrativos adicionales, que elucidan adicionalmente los patrones de sustitución adecuados en el armazón central de fórmula (I), se enumeran como ejemplos I - 1 a I - 145 y IB - 1 a IB-104 en lo siguiente:

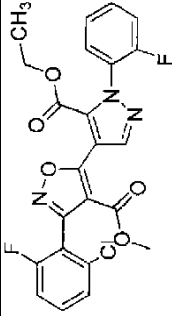
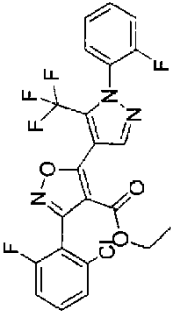
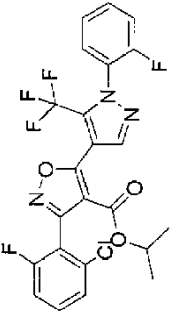
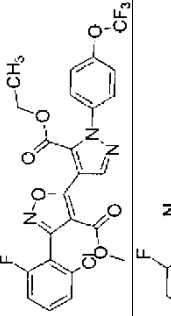
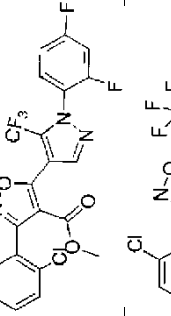
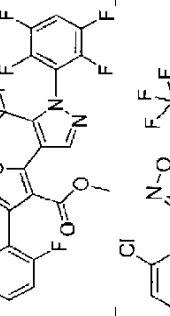
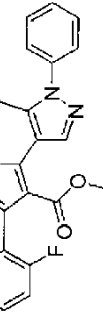
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-1		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	484,04		3	4	3
I-2		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-(2,4,6-trimetoxibencil)isoxazol-4-carboxamida	649,12		1	1	
I-3		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	484,04		4	4	3
I-4		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,3-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	533,97				1
I-5		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	484,04	4*	4	4	4
I-6		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	538,01		1	1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-7		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	533,97				1
I-8		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	488,07		2	2	2
I-9		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,3-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	538,01		1		1
I-10		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	504,05		2	3	3
I-11		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	500,01	4	4	4	4
I-12		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	491,05	2	3	3	3
I-13		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-cianofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	495,08		2	2	2

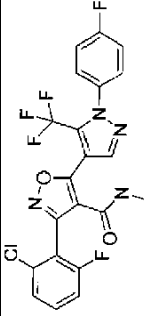
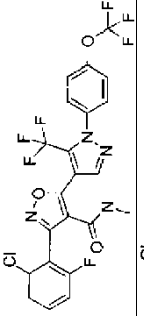
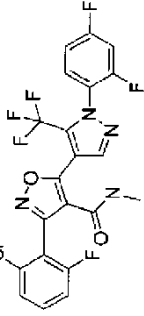
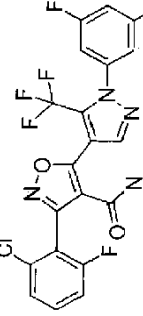
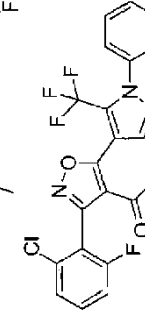
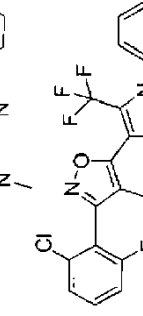
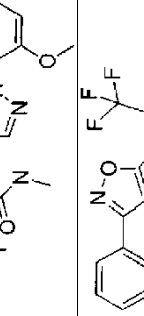
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-14		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-(metoxicarbonil)tiófen-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	530,01		3	2	
I-15		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(2-(metoxicarbonil)tiófen-3-il)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	534,05			1	
I-16		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(morfolino)metanona	539,08		2	2	1
I-17		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	552,11		2	2	1
I-18		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-ciclohexil-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	551,12	1	2	2	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLCMS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-24		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(4-(3-clorobencil)piperazin-1-il)metanona	662,11			1	2
I-25		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	426,04			1	
I-26		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	488,07		1	1	1
I-28		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	446,08		3	3	2
I-29		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(5-(etoxicarbonil)-1-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	450,12				1
I-32		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	499,03	2	3	2	3
I-33		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	550,03				1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-34		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-fenil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	470,08				1
I-35		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-difluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	506,07		2	2	2
I-37		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	445,10		2	1	
I-38		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	542,05			1	
I-39		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-difluorofenil)-5-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	506,07				1
I-40		3-(2-cloro-6-fenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	500,09				1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-41		3-(2-cloro-6-fenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	488,07		2	2	2
I-42		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	498,06		3	4	3
I-43		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	512,07		2	3	3
I-45		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(etoxicarbonil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	554,07			1	
I-46		3-(2-clorofenil)-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-diclorofenil)-5-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo	502,03		2	2	2
I-47		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	538,01		2	2	2
I-48		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-fenil-5-(trifluorometil)1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	466,05	2	3	3	3

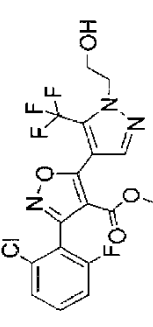
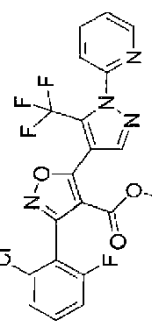
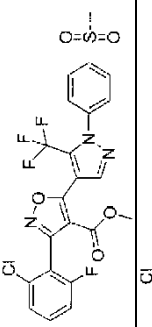
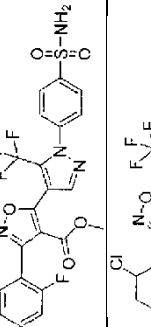
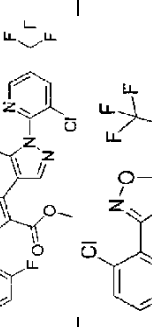
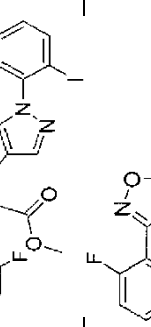
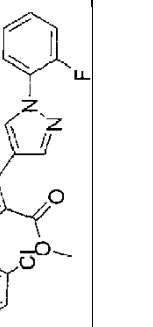
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-49		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonitrilo	467,00		2	2	2
I-50		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	502,03		4	4	4
I-51		5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de metilo	432,09			1	1.
I-52		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	496,06		2	2	
I-53		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-(etoxicarbonil)iazol-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	545,02		1	1	
I-54		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-(4-fluorofenil)iazol-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	567,02				1

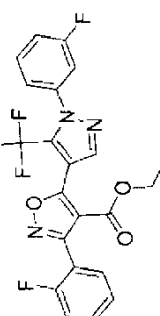
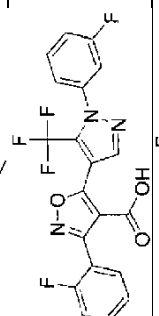
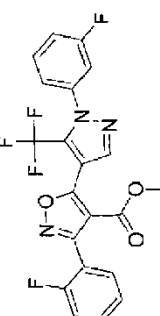
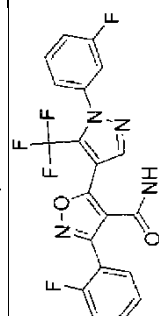
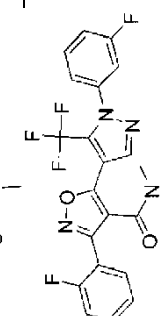
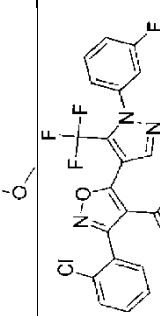
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-55		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	483,06		2	2	2
I-56		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metil-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	549,05		1		
I-57		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	501,05	1	1	1	1
I-58		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	501,05		1	2	
I-59		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metil-5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	465,07		2	2	2
I-60		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	495,08		1	1	
I-61		5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de metilo	432,09		1	1	1

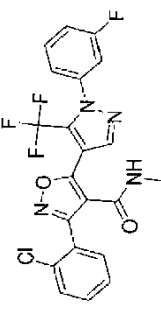
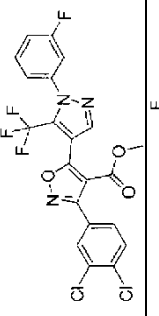
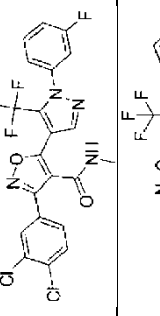
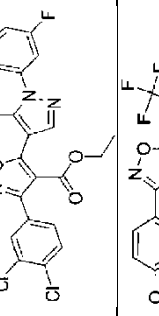
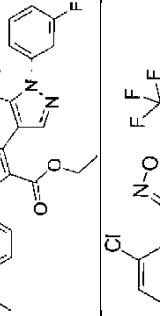
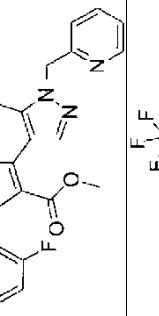
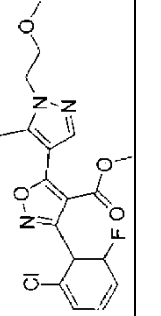
Nº	Fórmula	Nombre	HPLCMS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-62		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	483,06	2*	3	3	3
I-63		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	529,04	2	3	2	2
I-64		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	516,05				1
I-65		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,2-trifluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	472,02		3	3	3
I-66		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	432,07		1	2	1
I-67		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(trifluorometil)-1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	536,03				2

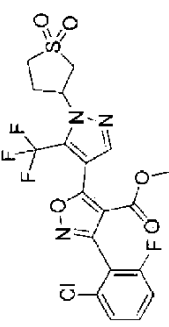
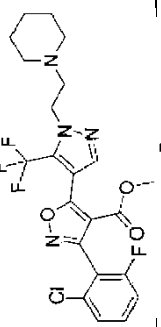
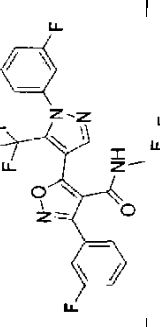
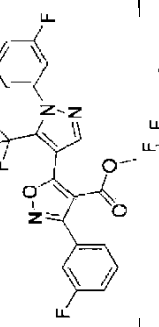
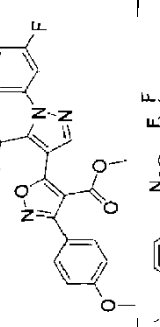
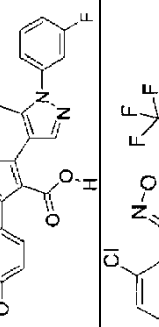
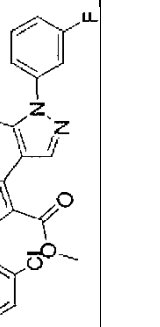
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-68		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	533,97		3	3	3
I-69		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	511,04		1	1	
I-70		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,6-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	533,97		2	2	2
I-72		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxioamida	515,00			2	2
I-73		3-(4-clorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	466,05				1
I-74		3-fenil-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	498,08				1
I-75		3-(4-clorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	465,07			1	

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-76		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carbotioamida	499,03		1	2	1
I-77		3-(4-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	496,04		1		1
I-78		3-(4-clorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	480,07		1		
I-79		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	496,06			1	
I-80		5-(1-(2-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	543,0			1	
I-81		5-(1-(4-terc-butifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	522,11		1	2	1
I-82		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(5-(trifluorometil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	534,04				1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-83		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	434,05			1	
1-84		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	467,05		4	4	4
I-85		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	544,03		1	1	1
I-86		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	545,02		1	1	
I-87		5-(1-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	568,99				1
I-88		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-iodofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	591,95				1
I-89		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	416,05		3	2	2

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-90		3-(2-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	464,10		2	3	2
I-91		ácido 3-(2-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico	436,06				1
I-92		3-(2-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	450,08		2	2	2
I-93		3-(2-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	449,10		1		
I-94		3-(2-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	479,11		1	1	1
I-95		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	466,05		4	4	4

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-96		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	465,07		2	2	2
I-97		3-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	500,01				1
I-98		3-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	499,03		1		
I-99		3-(3,4-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	514,03			1	
I-100		5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	476,12		1		
I-101		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	481,06			1	
I-102		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	448,06		1	1	2

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-103		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-hidrazinil)tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	508,03		2	2	2
I-104		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	501,12			1	1
I-105		3-(3-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	449,10		1	1	
I-106		3-(3-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	450,08		1	1	1
I-107		5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	462,10				1
I-108		ácido 5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)isoxazol-4-carboxílico	448,08				1
I-109		3-(2,6-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	500,01		4	4	4

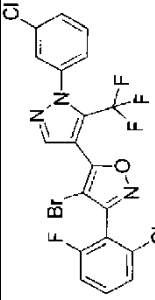
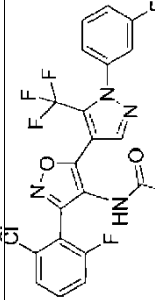
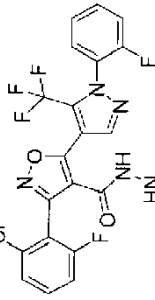
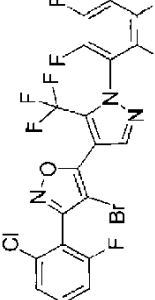
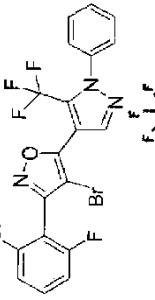
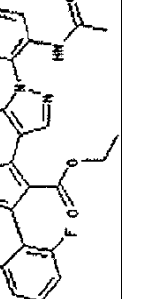
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-110		3-(2,6-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	499,03		3	3	3
I-111		3-(2,4-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	500,01		1	1	2
I-112		3-(2,4-diclorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	514,03		2	3	2
I-113		5-(1-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxamida	449,10		1	1	
I-114		ácido 3-(3-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilico	436,06			1	
I-115		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	432,02		1	1	1

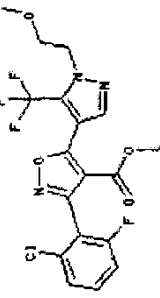
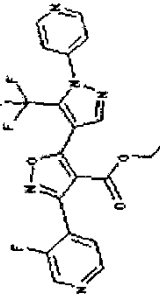
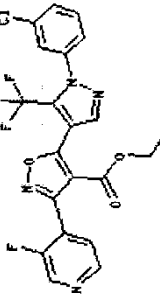
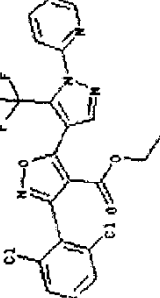
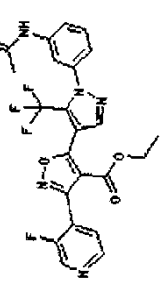
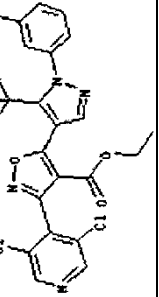
Nº	Fórmula	Nombre	HPLCMS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-116		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(6-etoxipirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	512,07				1
I-117		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-amina	441,05		2	2	2
I-118		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	525,07		3	3	3
I-119		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	496,07		2	2	2
I-120		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbonitrilo	451,03		2	2	2
I-121		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	485,01		1	1	1

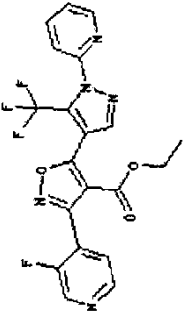
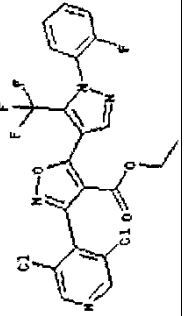
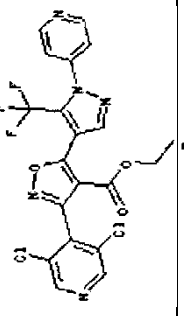
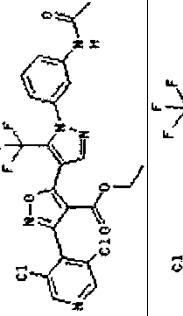
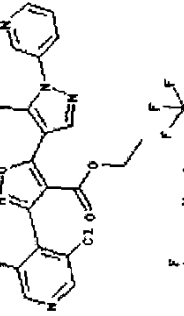
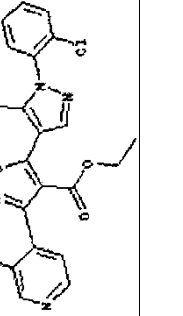
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-122		3-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carbotioamida	499,03		2	2	2
I-123		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(morfolino)metanotona	555,06			1	
I-124		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	469,04			1	1
I-125		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioamida	500,99		2	2	1
I-126		S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioato	515,99	3*	4	4	4
I-127		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(morfolino)metanona	539,08		2	2	1

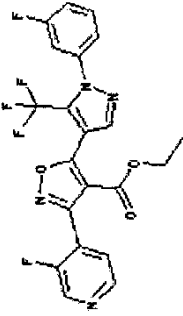
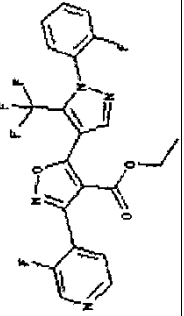
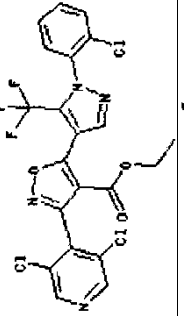
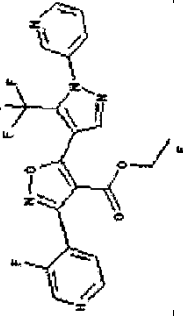
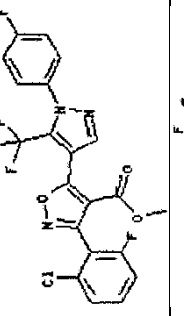
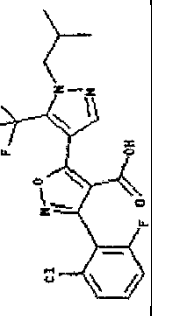
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-128		S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioato de metilo	500,02	4*	4	4	4
I-129		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(morfolino)metanona	555,06		1		
I-130		S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioato de metilo	500,02		4	4	4
I-131		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-(4-clorofenil)-4-(metoxicarbonil)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	625,02				1
I-132		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	541,04		3	4	3
I-133		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohídrazida	484,05		1	1	1

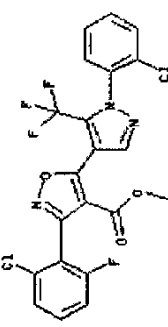
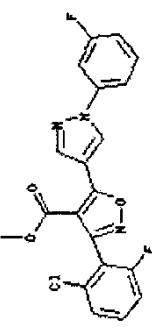
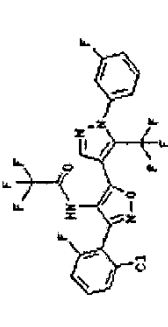
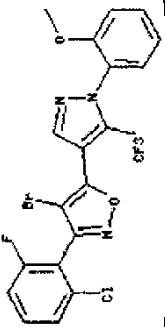
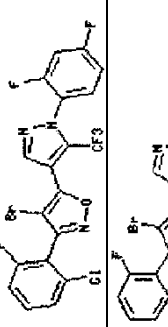
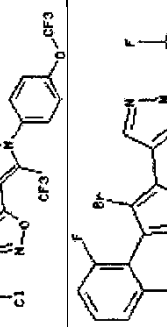
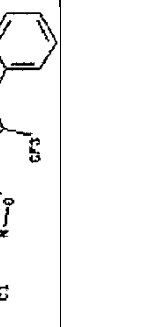
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-134		3-(3-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida	450,09				1
I-135		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	513,07		2	2	2
I-136		(Z)-N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetimidato de metilo	551,04		2	3	2
I-137		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	503,95		2	2	3
I-138		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)carbamato de metilo	499,05		2	2	2
I-139		N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)acetamida	483,06		1	1	1

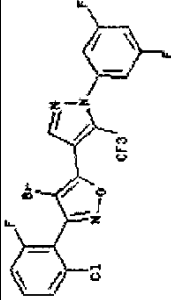
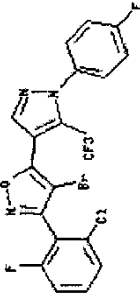
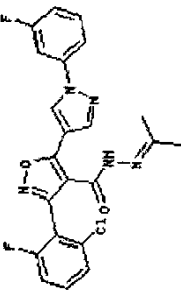
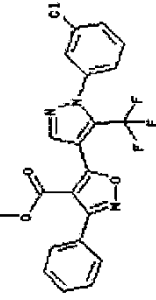
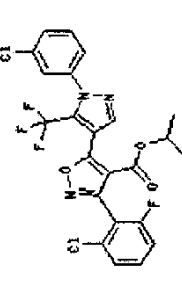
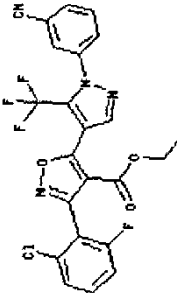
Nº	Fórmula	Nombre	HPLCMS [M+H] ⁺	A	B	C	D
I-140		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	519,92		4	4	3
I-141		N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)formamida	469,04		1	1	1
I-142		N'-acetil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbohidrazida	526,06			1	
I-144		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	557,92		1	1	
I-145		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	485,96		3	4	3
IB-1		5-(1-(2-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	537,09		1	2	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLCMS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-2		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	462,08		2	2	1
IB-3		3-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	448,10		2	3	2
IB-4		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	481,06		2	2	1
IB-5		3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	498,03		1	2	1
IB-6		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	504,12		3	4	2
IB-7		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	530,99		1	2	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-8		3-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	448,10		1	1	1
IB-9		3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	515,02		3	3	3
IB-10		3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	498,03		2	2	2
IB-11		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	554,05		3	3	2
IB-12		3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	498,03		3	2	2
IB-13		5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)soxazol-4-carboxilato de etilo	481,06		3	3	3

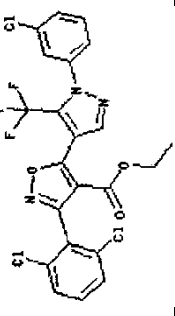
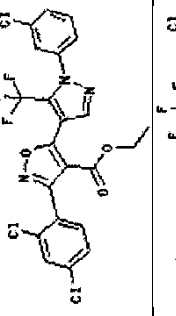
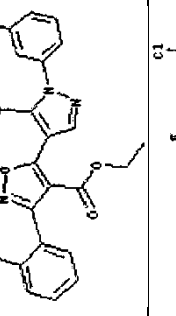
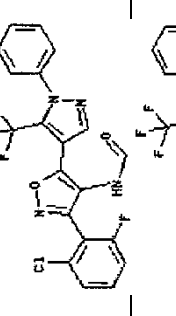
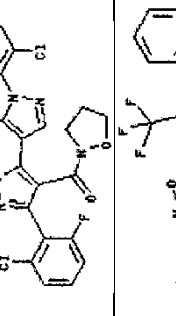
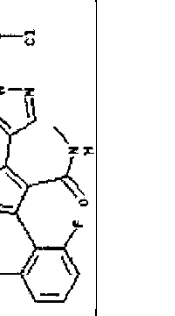
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-14		5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	465,09		2	1	1
IB-15		5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	465,09		1	2	2
IB-16		5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	530,99		2	1	1
IB-17		3-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	448,10		2	1	1
IB-18		ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico	486,00		1		
IB-19		ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-isobutil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxílico	432,07			1	

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-20		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	500,01		1	1	1
IB-21		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	416,05		2	2	2
IB-22		N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-2,2,2-trifluoroacetamida	537,03		1	1	1
IB-23		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	515,97			1	
IB-24		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	521,94		1	1	1
IB-25		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	569,94		1		
IB-26		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	503,95			2	1

N°	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-27		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3,5-difluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	521,94		2	2	2
IB-28		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	503,95		2	2	2
IB-29		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N'-(propan-2-iliden)isoxazol-4-carbohidrazida	456,10			1	1
IB-30		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-fenilisoxazol-4-carboxilato de metilo	448,06		2	2	2
IB-31		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	528,04		4	4	4
IB-32		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	505,06		4	4	3

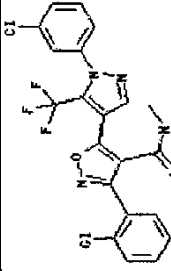
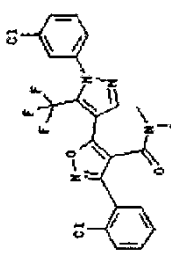
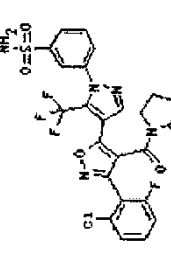
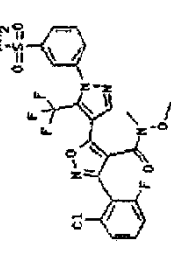
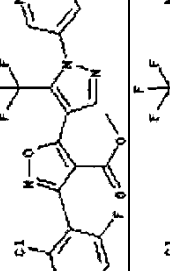
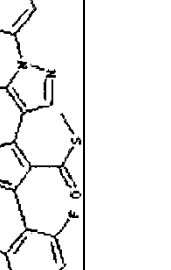
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-33		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	514,03		2	2	2
IB-34		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	568,09			2	2
IB-35		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(morfolino)metanona	555,05		2	2	1
IB-36		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-amina	457,02		2	2	2
IB-37		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	481,06		4	4	4
IB-38		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	481,06		4	4	4

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-39		N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-il)acetamida	499,03			1	1
IB-40		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	505,06			1	1
IB-41		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	496,04		4	4	3
IB-42		ácido 3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico	468,01		1	1	1
IB-43		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	559,04		2	1	1
IB-44		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-cianofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	505,06		1	1	1

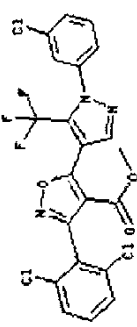
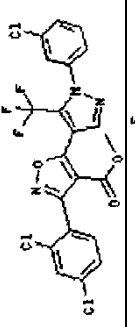
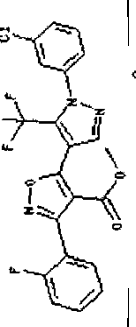
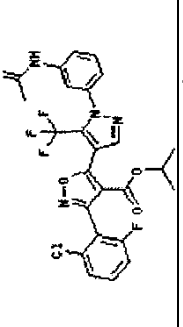
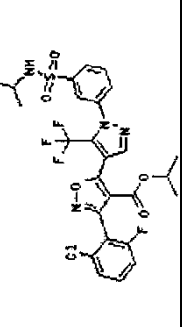
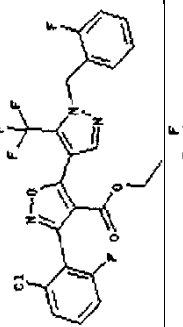
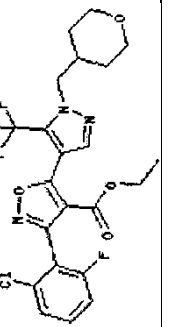
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-45		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,6-diclorofenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	530,00		4	4	4
IB-46		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo	530,00		2	2	2
IB-47		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	480,07		3	3	3
IB-48		N-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)formamida	485,01		1		1
IB-49		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	541,04		2	1	1
IB-50		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	499,03		1		

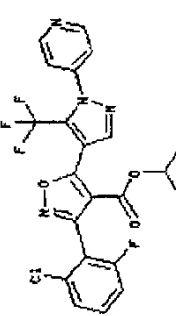
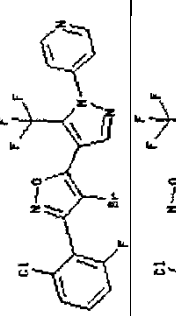
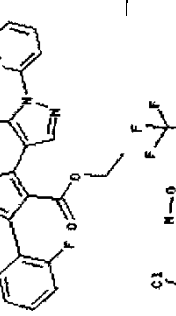
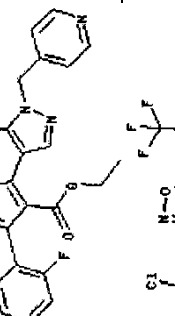
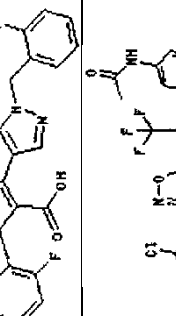
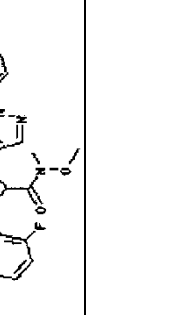
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-51		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	529,04		1	1	1
IB-52		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	525,07		1	1	1
IB-53		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	51,07		2	2	2
IB-54		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	508,07		1	1	1
IB-55		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metil-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	466,06		1	1	1
IB-56		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	496,07		1	1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-57		(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	508,07		1	1	1
IB-58		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metil-5-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	466,06		1	1	
IB-59		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	496,07		1	1	1
IB-60		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(o-tolil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	528,04		1	1	1
IB-61		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	495,08		3	4	3
IB-62		(3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)(isoxazolidin-2-il)metanona	523,05		3	3	3

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-63		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	481,04		2	2	2
IB-64		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-metoxi-N-metilisoxazol-4-carboxamida	511,05		3	2	2
IB-65		3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(isoxazolidin-2-carbonil)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida	586,05		1	1	
IB-66		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metoxi-N-metil-5-(1-(3-sulfamofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	574,05		1	1	
IB-67		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	467,05		3	3	3
IB-68		S-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotoiato de metilo	483,02		4	4	3

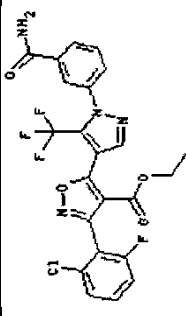
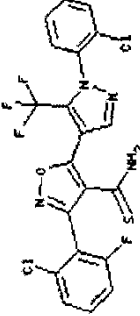
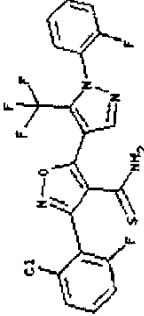
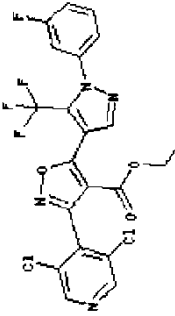
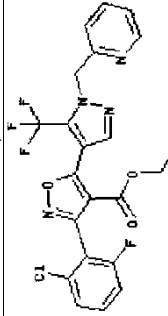
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-69		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	467,05		3	3	3
IB-70		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	537,09	3	3	3	3
IB-71		3-(2-clorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo	482,02		4	4	4
IB-72		5-(1-(2-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	557,98		2	2	2
IB-73		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	573,05			1	1
IB-74		5-(1-(2-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metoxi-N-etilisoxazol-4-carboxamida	572,99			1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-75		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	515,98		4	4	4
IB-76		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2,4-diclorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	515,98		3	2	2
IB-77		5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	466,05		3	3	3
IB-78		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	551,10		3	2	2
IB-79		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-(N-isopropilsulfamilo)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	615,10		2	2	2
IB-80		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	512,07		1	1	1
IB-81		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	502,11		2	2	2

N°	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-82		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de isopropilo	495,08		3	3	3
IB-83		4-bromo-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol	486,95		2	1	1
IB-84		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	481,06		4	4	4
IB-85		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	495,08		1	1	
IB-86		ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorobencil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilico	484,04				1
IB-87		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	552,10		1	1	

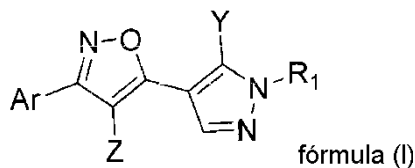
Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-88		N-(3-(4-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(isoxazolidin-2-carbonil)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida	564,10		1	1	
IB-89		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	523,07		3	3	2
IB-90		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	525,05		3	3	3
IB-91		5-(1-(3-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metilisoxazol-4-carboxamida	522,09		1		
IB-92		5-(1-(3-aminofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de metilo	481,06		3	3	3
IB-93		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-metil-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxamida	466,06		2	2	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-94		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(4-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	525,05		1	1	1
IB-95		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-nitrofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	525,05		3	3	2
IB-96		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	488,09		3	3	3
IB-97		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-morfolinoetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	517,12		2	2	1
IB-98		5-(1-(2-aminofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	495,08		3	3	3
IB-99		5-(1-(4-acetamidofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3-(2-cloro-6-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato de etilo	537,09		1	1	1

Nº	Fórmula	Nombre	HPLC/MS [M+H] ⁺	A	B	C	D
IB-100		5-(1-(3-carbamoylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-yl)-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)isoxazol-4-carboxilato de etilo	523,07		1	1	1
IB-101		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioamida	500,99		1	1	1
IB-102		3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carbotioamida	485,02		2	2	2
IB-103		3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	515,02		1	1	
IB-104		3-(2-chloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo	495,08		1	1	
<p>Las columnas A, B, C y D especifican: A: IC₅₀ (IL-17AA) [µM] – los valores marcados con * se determinaron mediante ensayo Luminex en IL17AA/AF; B: IC₅₀ (IL-17FF) [µM]; C: IC₅₀ (IFNγ) [µM]; D: IC₅₀ (proliferación de células T) [µM] Actividades: 1: >1 µM a 10 µM; 2: >100 nM a 1 µM; 3: >10 nM a 100 nM; 4: ≤10 nM</p>							

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I)



y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

en el que

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, alquilo o un éster alquílico, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-haloalquilo, -NO₂, -NR''-SO₂-haloalquilo, -NR''-SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo, -NR''-CO-alquilo, -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alquilamino, alcoxi, -OH, -SH, alquilitio, hidroxialquilo, hidroxialquilamino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo; en el que la cadena más larga permitida en cada cadena lateral R¹, Ar, Z e Y son tres sustituyentes R' y/o R'' acoplados,

R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R'.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R¹, Z, Y, R' y R'' son como se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z, Y, R' y R'' son como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R'

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -CN, alquilo, cicloalquilo, aminoalquilo, alcoxi, -OH, hidroxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, amino, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

R'' representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R'.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R", -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, alcoxi, -OH, hidroxialquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, arilalquilo o heteroarilo;

R" representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R'.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Ar es arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Z es arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

Y es H, halógeno, haloalquilo, o alquilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes R';

R' representa independientemente H, -CO₂R", -CONHR", -CR'O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -CN, alquilo, alcoxi, -OH, halógeno, haloalquilo o haloalcoxi;

R" representa independientemente H, haloalquilo, hidroxialquilo, amino, alcoxi, -N=C(R')₂, -NR'-CO-R', -CR'O, -CO₂R', alquilo, cicloalquilo, arilo, haloarilo, haloarilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo o aminoalquilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R'.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de entre trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, alquilo de C₁₋₄, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-alquilo de C₁₋₄; piridilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes mencionados anteriormente para fenilo; tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-alquilo de C₁₋₄; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo y piridilo, que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor, metoxi o cloro;

Z se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo o heteroarilo, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende alquilo de C₁₋₄, haloalquilo de C₁₋₄, hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, y alcoxicarbonilo de C₁₋₄;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados individualmente de entre flúor, cloro, bromo, nitro, NH₂, -CN, -NHCO-alquilo de C₁₋₄, metoxi, t-butilo, -SO₂NH₂, o -SO₂NH-isopropilo; piridilo; pirimidilo que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre metilo o trifluorometilo; tienilo que está opcionalmente sustituido por un sustituyente -COO-metilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 2-morfolinoetilo, piridin-2-ilmetilo y tetrahidrofuran-2-ilmetilo;

Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2,6-difluorfenilo, 2-cloro-6-fluorfenilo, 2-cloro-6-

metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo y 3,5-difluoropiridin-4-ilo;

Z se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, furanilo, y tiofenilo, que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que comprende metilo, trifluorometilo, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y metoxicarbonilo y etoxiocarbonilo;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 4-fluorofenilo, 4-tercbutilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-acetamido-fenilo, 2-acetamido-fenilo, 3-aminosulfonil-fenilo, 3-(isopropilamino)sulfonil-fenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,5,6-tetrafluorofenilo, 2-piridilo; 3-piridilo; 4-piridilo; 4-trifluorometil-pirimid-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimid-4-ilo, 2-metoxicarbonil-tien-3-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, isobutilo, 2-metoxietilo, tetrahidropiran-4-il-metilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, y tetrahidrofuran-2-il-metilo;

Ar se selecciona de entre el grupo que comprende fenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-fluoropiridin-4-ilo, y 3,5-difluoropiridin-4-ilo;

Z se selecciona de entre el grupo que comprende 1H-tetrazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 4-hidroxitiazol-2-ilo, 4-metoxi-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, tiofen-3-ilo, fenilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, y 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ilo;

Y se selecciona de entre el grupo que comprende H, trifluorometilo y metoxicarbonilo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que comprende

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metiltiazol-2-il)isoxazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol,

2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol,

2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(oxazol-5-il)isoxazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(4-metoxitiazol-2-il)isoxazol,

2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-fenilisoxazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiofen-3-il)isoxazol,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-2-il)isoxazol,

2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de metilo,

3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol,

2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,

- 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-2-il)isoxazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-3-il)isoxazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(1,3,4-tiadiazol-2-il)isoxazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(furan-3-il)isoxazol,
 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(furan-3-il)-5-(1-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol,
 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol,
 2-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(1-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoxazol
 y
 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(1-(2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(tiazol-2-il)isoxazol

de la presente invención.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como un medicamento.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad o indicación seleccionada de entre el grupo que consiste en psoriasis, artropatía psoriásica, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, celiacía, lupus eritematoso sistémico, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, liquen plano, síndrome de Sjögren, hernia discal, acné, reacción del injerto contra el hospedador, reacción del hospedador contra el injerto y artrosis.
13. Utilización de los compuestos de la fórmula (I) como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y de sus sales farmacológicamente tolerables en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de una enfermedad o una indicación terapéutica en la que es beneficiosa la inhibición de interleucina-17 (IL-17) y/o interferón- γ (INF- γ), en la que la enfermedad o indicación se selecciona de entre el grupo que consiste en psoriasis, artropatía psoriásica, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Grave, artritis reumatoide, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, celiacía, lupus eritematoso sistémico, uveítis, enfermedad de Behcet, dermatitis atópica, liquen plano, síndrome de Sjögren, hernia discal, acné, reacción del injerto contra el hospedador, reacción del hospedador contra el injerto y artrosis.