(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 161**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06727571 .9**
(96) Fecha de presentación : **03.05.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1879884**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2008**

(54) Título: **Inhibidores de la fosfodiesterasa a base de azol.**

(30) Prioridad: **03.05.2005 IN DE1101/05**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2011

(73) Titular/es: **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**
Plot No. 90, Sector-32 Gurgaon
Haryana 122001, Delhi, IN

(72) Inventor/es: **Palle, Venkata;**
Ramaiah, Raghu;
Muthukama, Nagarajan;
Dastidar, Sunanda;
Ray, Abhijit y
Balachandran, Sarala

(74) Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

Descripción

Sector de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa (PDE) tipo IV.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden resultar útiles en el tratamiento de SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias, particularmente en humanos.

También se dan a conocer procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en el presente documento y su aplicación como inhibidores selectivos de PDE tipo IV.

Antecedentes de la invención

Se conoce el hecho de que el 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) tiene un papel importante como mensajero secundario intracelular (E. W. SFutherland, y T. W. Roll, Pharmacol. Rev, 1960, 12, 265). La hidrólisis intracelular de AMPc a 5'-monofosfato de adenosina (AMP) provoca una serie de estados inflamatorios, incluyendo psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa. El papel más importante en el control del nivel de AMPc (así como de cGMP) lo juegan las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), que representan una superfamilia de enzimas bioquímica y funcionalmente muy variable; actualmente se reconocen once familias distintas con más de 15 productos génicos. Aunque PDE I, PDE II, PDE III, PDE IV y PDE VII utilizan el AMPc como substrato, solo PDE IV y PDE VII son altamente selectivas para la hidrólisis del mismo. Por consiguiente, los inhibidores de PDE, particularmente los inhibidores de PDE IV, tales como rolipram o Ro-1724, se conocen como potenciadores del AMPc. Las células inmunes contienen PDE tipo IV y tipo III, siendo prevalente la PDE tipo IV en las células mononucleares humanas. En consecuencia, la inhibición de la fosfodiesterasa tipo IV ha sido un objetivo para la modulación y,

correspondientemente, la intervención terapéutica en una serie de procesos patológicos.

La observación inicial de que los derivados de la xantina, la teofilina y la cafeína inhiben la hidrólisis del AMPc condujo al descubrimiento de la actividad hidrolítica necesaria en las enzimas de fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE). Más recientemente, se han reconocido diferentes clases de PDE (J. A. Bervo y D. H. Reifsnyder, TIPS, 1990, 11, 150), y su inhibición selectiva ha conducido a una terapia mejorada con fármacos (C. D. Nicholus, R. A. Challiss y M. Shahid, TIPS, 1991, 12, 19). De este modo, se puso de manifiesto que la inhibición de la PDE IV podía conducir a la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios (M. W. Verghese y otros, J. Mol. Cell. Cardiol. 1989, 12 (Supl. II), pág. 61) y a la relajación del músculo liso de las vías respiratorias.

Se han dado a conocer diversas fosfodiesterasas y/o inhibidores, por ejemplo, en los documentos WO 94/02465, WO 95/14680, 95/14681, patente de Estados Unidos No. 5.686.434, documento WO 95/24398, patente de Estados Unidos No. 6.114.367, documentos WO 95/20578, WO 95/04046, WO 95/04045, WO 97/03967.

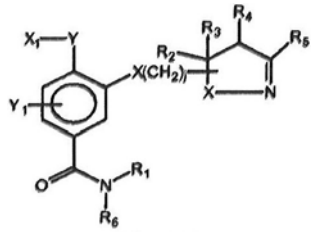
El documento WO 99/32433 da a conocer compuestos y composiciones de tiourea y benzamida, y métodos de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias y aterosclerosis. El documento WO 99/38845 da a conocer compuestos de diarilo sustituidos que se han fijado como moduladores de PPAR-gamma. El documento WO 00/55120 da a conocer derivados amídicos y su utilización en el tratamiento de enfermedades o estados médicos mediados por citoquinas. El documento WO 01/93909 da a conocer un procedimiento para tratar el cáncer, que incluye administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico y un inhibidor de la PDE IV. El documento WO 02/100332 da a conocer compuestos de isoxazolina de los que se afirma que presentan actividad antagonista del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). La patente de Estados Unidos 5.935.978 da a conocer la utilización farmacéutica de compuestos que contienen fenilo enlazado a arilo o heteroarilo mediante un enlace alifático o un heteroátomo que contiene un grupo enlazante para inhibir la fosfodiesterasa cíclica AMP. La patente de Estados Unidos 6.303.789 da a conocer benzamidas con sustituyentes

tetrahidrofuraniloxi, que se han postulado como inhibidores de la PDE IV.

Sin embargo, a la vista de lo expuesto anteriormente, persiste una necesidad de nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa.

Características de la invención

En un aspecto, se dan a conocer compuestos que presentan la estructura de la fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido de los mismos, en el que

R_1 y R_6 pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heteroarilo)alquilo o (heterociclilo)alquilo,

X puede ser oxígeno, azufre o NR_h, en el que

R_h puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo, $S(O)_nR_d$, en el que

R_d puede ser alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo y

n puede ser un entero comprendido entre 0-2,

Y puede no ser ningún átomo o puede ser oxígeno, azufre, NR_h, en el que R_h es tal como se ha definido anteriormente,

X_1 puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo,

Y_1 puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, halógeno, OR_h, SR_h, NHR_h, COOR', COR', CONHR', $S(O)_nR_d$,

o Y_1 se puede fundir en un anillo de benceno si Y_1 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que

R_h y R_d son tal como se han definido anteriormente y

R’ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo, (heteroarilo)alquilo,

j puede ser un entero comprendido entre 1 y 3,

R_2 y R_3 pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi, COR’, COOR’, arilo, aralquilo,

heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo, $(CH_2)_{1-4}OR'''$, $C(=O)NR_xR_y$, $(CH_2)_m-C(=O)R_z$, en el que

R’ es tal como se ha definido anteriormente,

R’’’ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo, (heteroarilo)alquilo o hidroxi,

R_x y R_y pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo que presenta de tres a seis átomos de carbono, alquinilo que presenta de tres a seis átomos de carbono, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo o (heterociclilo)alquilo, m puede ser un entero comprendido entre 0-2, y

R_z puede ser R_p o R_q, en el que

R_q puede ser un anillo monocíclico o bicíclico (in)saturado de 4-12 miembros que contiene 1-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo puede estar unido a $(CH_2)_mC(=O)$ a través de N, y

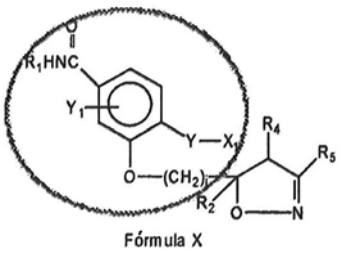
R_q puede ser un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros que contiene 0-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo puede estar unido a $(CH_2)_mC(=O)$ a través de C,

R_4 puede ser hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, $C(=O)NR_xR_y$, en el que

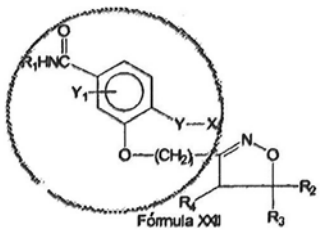
R_x y R_y son tal como se han definido anteriormente, y

R_5 puede ser hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo (in)saturado, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo o (heterociclilo) alquilo,

en el que R_2, R_3, R_4 o R_5 están opcionalmente sustituidos por un enlace, representado, por ejemplo, por los compuestos de fórmula X y fórmula XXII



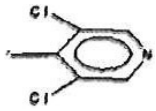
Fórmula X



Fórmula XXII

en el que R_3 y R_5 están sustituidos por el enlace respectivamente.

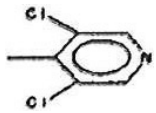
Los compuestos descritos en el presente documento pueden incluir una o más de las siguientes realizaciones. Por ejemplo, R_1 puede ser



R_4, R_6 e Y_1 pueden ser hidrógeno, X puede ser oxígeno, Y puede no ser ningún átomo u oxígeno, R_2 puede ser metilo, j puede ser 1, R_3 puede estar sustituido por dicho enlace, X_1 se puede seleccionar entre hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo, y R_5 se puede seleccionar entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo.

En otra realización, X_1 se puede seleccionar entre metilo, difluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo o cicloheptilo, y R_5 se selecciona entre metilo, fenilo, 3-piridilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 1-feniletilo, ciclohexilo, p-tolilo, 4-tert-butilfenilo, O-tolilo, 3-metoxifenilo, éster tert-butílico de ácido piperidin-1-carboxílico, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo o 3,5-difluorofenilo.

En otra realización, R_1 es



R_4, R_6 e Y_1 pueden ser hidrógeno, X e Y pueden ser oxígeno, R_3 y X_1 pueden ser metilo, j puede ser 1, R_5 puede estar sustituido por dicho enlace y R_2 se puede seleccionar entre ciano, -COOR' o $C(=O)NR_xR_y$, en el que R', R_x y R_y se pueden seleccionar entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo

(in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo.

En otra realización, R', R_x y R_y se pueden seleccionar entre metilo y etilo.

En otro aspecto, se dan a conocer compuestos seleccionados entre:

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

3-(5-ciano-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida etílica de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida metílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida dimetílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazo1-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-isopropoxi-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-etoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-isopropoxi-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,3-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-hidroxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[5-metil-3-(1-fenil-etil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

3-(3-ciclohexil-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

3-[3-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-O-tolil-4,5-dihidroisoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

éster tert-butílico de ácido 2-{5-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-piperidin-1-carboxílico,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-

5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

4-benciloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-cicloheptiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido de los mismos.

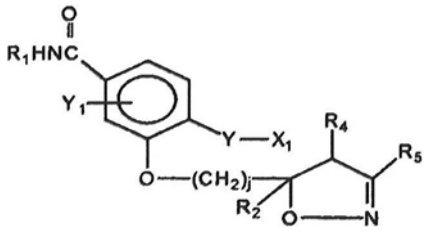
En otro aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de fórmula I definidos anteriormente y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre corticosteroides, beta antagonistas, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de quimiocinas o antagonistas de receptores muscarínicos.

En un aspecto, se dan a conocer uno o más compuestos de fórmula I, o una o más composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I junto con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en los que la fórmula I se ha definido anteriormente para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de un estado o una enfermedad inflamatorios en un paciente.

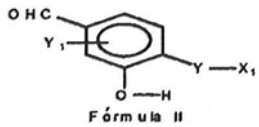
En un aspecto, se dan a conocer métodos, uno o más compuestos de fórmula I y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en el que la fórmula I se ha definido anteriormente, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias en un paciente.

En otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para preparar un compuesto de fórmula X,



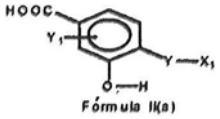
Fórmula X

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de: a) oxidar un compuesto de fórmula II,



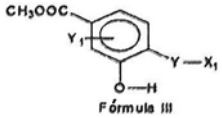
Fórmula II

para formar un compuesto de fórmula II (a),



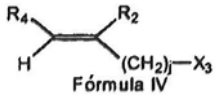
Fórmula II(a)

b) esterificar el compuesto de fórmula II (a) para formar un compuesto de fórmula III,



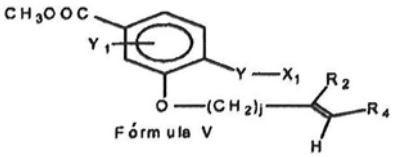
Fórmula III

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV (en el que X_3 es halógeno)



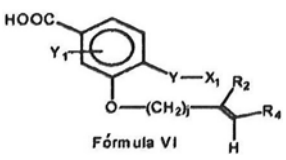
Fórmula IV

para formar un compuesto de fórmula V,



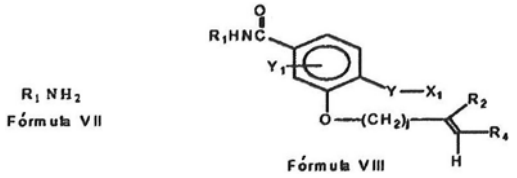
Fórmula V

d) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI,



Fórmula VI

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII



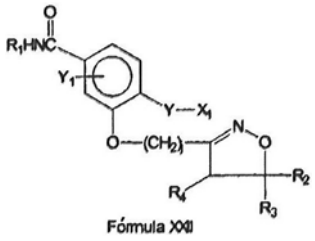
f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX,

$R_5HC=NOH$ Fórmula IX

para formar un compuesto de fórmula X,

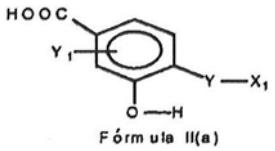
en el que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para preparar un compuesto de fórmula XXII,

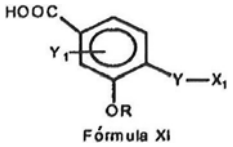


una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de:

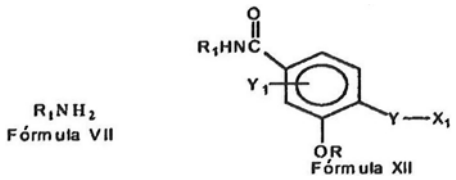
a) proteger un compuesto de fórmula II (a),



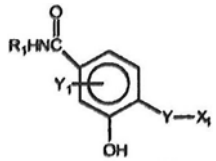
con un compuesto de fórmula RX_3 (en el que X_3 puede ser halógeno y R puede ser un grupo protector de hidroxi) para formar un compuesto de fórmula XI,



b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XII,

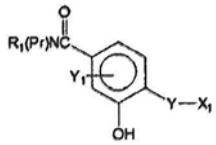


c) desproteger el compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIII,



Fórmula XIII

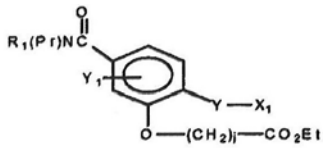
d) N-proteger el compuesto de fórmula XIII para formar un compuesto de fórmula XIV (en el que Pr es un grupo protector de amino),



Fórmula XIV

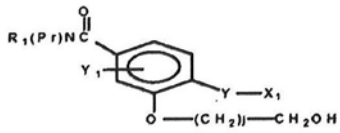
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV (en el que X_3 es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula XVI,

Fórmula XV



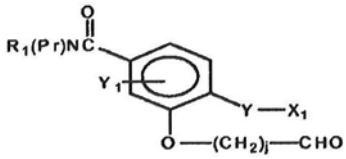
Fórmula XVI

f) reducir el compuesto de fórmula XVI para formar un compuesto de fórmula XVII,



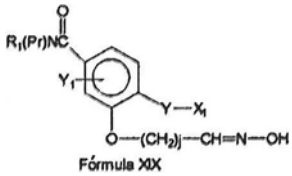
Fórmula XVII

g) oxidar el compuesto de fórmula XVII para formar un compuesto de fórmula XVIII,



Fórmula XVIII

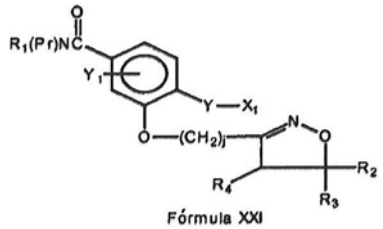
h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XVIII con hidrocloruro de hidroxilamina para formar un compuesto de fórmula XIX,



Fórmula XIX

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIX con un compuesto de fórmula XX para formar un compuesto de fórmula XXI, y

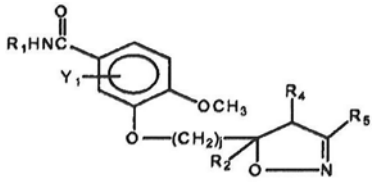
Fórmula XX



Fórmula XXI

j) desproteger el compuesto de fórmula XXI para formar un compuesto de fórmula XXII, en el que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

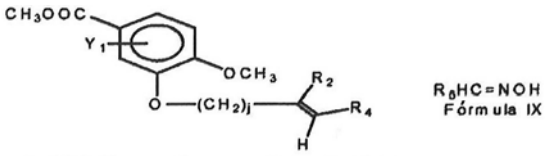
En otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para preparar un compuesto de fórmula XXVI,



Fórmula XXVI

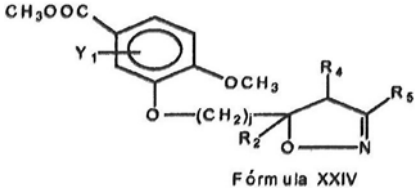
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula IX,



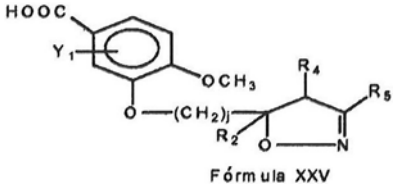
Fórmula XXIII(Fórmula V, en la que Y=O, X_1=CH_3)

para formar un compuesto de fórmula XXIV,



Fórmula XXIV

b) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV, y



Fórmula XXV

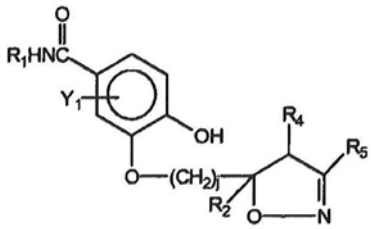
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXV con un compuesto de fórmula VII,

R_1NH_2 Fórmula VII

para formar un compuesto de fórmula XXVI

en el que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

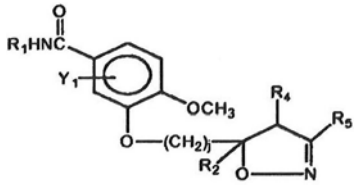
Aún en otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para preparar un compuesto de fórmula XXVII,



Fórmula XXVII

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende:

a) desmetilación de un compuesto de fórmula XXVI

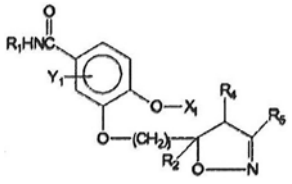


Fórmula XXVI

para formar un compuesto de fórmula XXVII,

en el que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

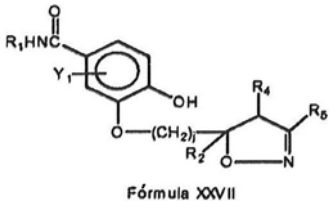
En otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para preparar un compuesto de fórmula XXIX,



Fórmula XXIX

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVII,



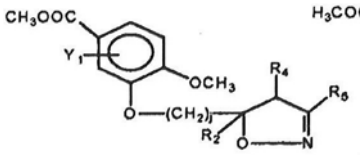
Fórmula XXVII

con un compuesto de fórmula XXVIII,

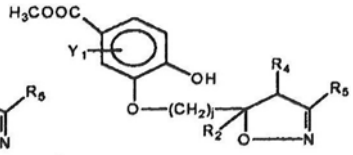
X_1-haluro Fórmula XXVIII

para formar un compuesto de fórmula XXIX; o

(b)



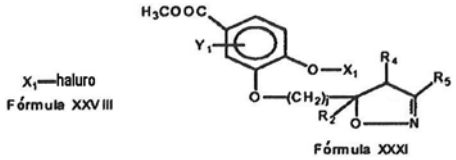
Fórmula XXIV



Fórmula XXX

(i) desmetilar un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXX,

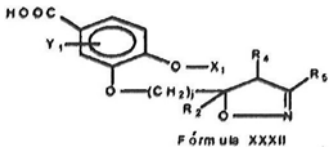
(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXXI,



Fórmula XXVIII

Fórmula XXXI

(iii) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXXI para formar un compuesto de fórmula XXXII, y



Fórmula XXXII

(iv) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula VII

R_1NH_2 Fórmula VII

para formar un compuesto de fórmula XXIX,

en el que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención da a conocer inhibidores de fosfodiesterasa que se pueden utilizar para el tratamiento de SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias. También se dan a conocer procedimientos para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento.

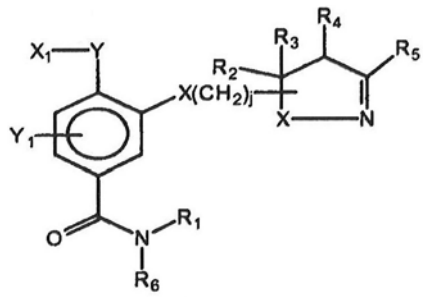
También se dan a conocer sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, racematos, polimorfos o N-óxidos de los compuestos

descritos en el presente documento que presentan el mismo tipo de actividad.

También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos descritos en el presente documento, que también pueden contener uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para el tratamiento de SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias.

Otros aspectos se expondrán en la siguiente descripción y, en parte, serán evidentes a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto, se dan a conocer compuestos que presentan la estructura de la fórmula I:



Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, racematos, polimorfos o N-óxidos de los mismos, en los que todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en el presente documento.

El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o lineal que presenta de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ejemplifica con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares. Los grupos alquilo también pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre los grupos alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno,

hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxilamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, SO-arilo, -SO-heteroarilo, $-SO_2$-alquilo, SO_2-arilo y $-SO_2$-heteroarilo. A menos que la definición lo restrinja, todos los sustituyentes 1-3 seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR_d$, en el que R_d es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente está interrumpido por 1-5 átomos de grupos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfinilo, sulfonilo, y NR_c-, en el que R_c se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo o arilo. A menos que la definición lo restrinja, opcionalmente todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR_d$, en el que n y R_d son tal como se han definido anteriormente; o un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que presenta los dos sustituyentes tal como se han definido anteriormente y también está interrumpido por 1-5 átomos o grupos tal como se han definido anteriormente.

El término "alquenilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o lineal que presenta de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis o trans. Los grupos alquenilo preferentes incluyen etenilo o vinilo ($CH=CH_2$), 1-propileno o alilo ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propileno ($-C(CH_3)=CH_2$), biciclo[2.2.1]hepteno y similares. En el caso de que un grupo alquenilo esté unido al heteroátomo, el doble enlace no puede ser alfa con respecto a dicho heteroátomo. Los grupos alquenilo pueden además estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, $-SO_2$-alquilo, SO_2-arilo y $-SO_2$-heteroarilo, o un grupo alquenilo tal como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-5 átomos

de grupos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_c-$, en el que R_c se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo. A menos que la definición lo restrinja, opcionalmente todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR_d$, en el que R_d es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "alquinilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, que presenta preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono (los grupos alquinilo preferentes incluyen etinilo ($-C\equiv CH$), propargilo (o propinilo, $-CH_2-C\equiv CH$), y similares, y pueden estar interrumpidos por un átomo de oxígeno o azufre, un grupo fenileno, imino (-NH-) o enlace alquilimino, o un grupo sulfinilo o sulfonilo. En el caso de que el grupo alquinilo esté unido al heteroátomo, el triple enlace no puede ser alfa con respecto a dicho heteroátomo. El mismo puede además estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, $-SO_2$-alquilo, SO_2-arilo y $-SO_2$-heteroarilo, o un grupo alquinilo tal como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1-5 átomos de grupos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre, un grupo fenileno, sulfinilo, sulfonilo y $-NR_c-$, en el que R_c se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo. A menos que la definición lo restrinja, opcionalmente todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR_d$, en el que R_d es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos (in)saturados que presentan de 3 a 20 átomos de carbono y un único anillo cíclico, o múltiples anillos condensados. Dichos

grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopropileno, ciclobutileno y similares, o estructuras de múltiples anillos tales como adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptano, o grupos alquilo cíclicos a los que se une un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares. Los grupos cicloalquilo pueden además estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-arilo y $-SO_2$-heteroarilo. A menos que la definición lo restrinja, opcionalmente todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1-3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF_3, amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR_d$, en el que R_d es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "alcoxi" se refiere al grupo O-alquilo, en el que el término "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente.

El término "ariloxi" se refiere al grupo O-arilo, en el que el término "arilo" es tal como se define a continuación.

El término "cicloalcoxi" se refiere al grupo O-cicloalquilo, en el que el término "cicloalquilo" es tal como se ha definido anteriormente.

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

El término "aralquilo" se refiere a arilo $(CH_2)_p$, en el que p es un entero comprendido entre 1-6 y arilo es tal como se define a continuación.

En el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo fenilo o naftilo y similares, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, ariloxi, ciano, nitro, carboxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, C(=O)R", en el que R" se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo,

aralquilo, hidroxi, alcoxi, heteroarilo, heterociclilo; $(CH_2)_{0-3}C(=O)NR_xR_y$, en el que R_x y R_y son tal como se han definido anteriormente.

El término "carboxi" tal como se define en el presente documento se refiere a $-C(=O)O-R_f$, en el que R_f se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo.

El término "heteroarilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene 5 ó 6 átomos de carbono, o un grupo aromático bicíclico que presenta de 8 a 10 átomos de carbono, con uno o más heteroátomo o heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, opcionalmente amino sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo; carboxi, -C(=O)R", en el que R" es tal como se ha definido anteriormente y $C(=O)NR_xR_y$, en el que R_x y R_y son tal como se han definido anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, triazinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo y similares.

El término "heterociclilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático que presenta de 5 a 14 átomos, en el que uno o más átomo o átomos de carbono en un anillo están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S o N, en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno y están opcionalmente unidos a benceno o a un grupo heteroarilo de 5-6 miembros de anillo y/o están opcionalmente sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, alcarilo, heteroarilo, ciano, nitro, opcionalmente amino sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo; carboxi, C(=O)R", en el que R" es tal como se ha definido anteriormente; $C(=O)NR_xR_y$, en el que R_x y R_y son tal como se ha definido anteriormente. Uno o más átomo o átomos de carbono del

heterociclilo también pueden estar sustituidos por un grupo carbonilo o tionilo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, dihidroindolilo y similares.

"(Heteroaril)alquilo" se refiere a un grupo alquilo-heteroarilo, en el que el alquilo y el heteroarilo son tal como se han definido anteriormente.

"(Heterociclil)alquilo" se refiere a un grupo alquilo-heterociclilo, en el que el alquilo y el heterociclilo son tal como se han definido anteriormente.

El término "acilo", tal como se define en el presente documento, se refiere a -C(=O)R", en el que R" es tal como se ha definido anteriormente.

El término "grupo protector de hidroxi" incluye, sin limitarse a los mismos, acilo, aroilo, alquilo, arilo, butildifenilsililo, tert-butildimetilsililo, metoximetilo, metiltiometilo y similares.

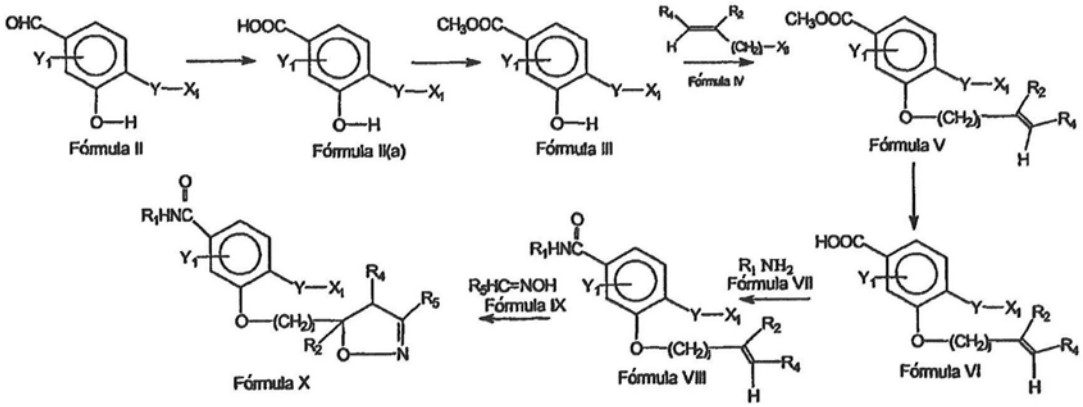
El término "grupo protector de amino" incluye, sin limitarse a los mismos, acilo, tert-butoxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aroilo y similares.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar para el tratamiento de SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias.

De acuerdo con otro aspecto, se dan a conocer procedimientos para la preparación de los compuestos tal como se describen en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante técnicas bien conocidas en la técnica y familiares para el experto con conocimientos medios en química orgánica sintética. Además, los compuestos según la presente invención se pueden preparar mediante las siguientes secuencias de reacción representadas en los esquemas I, II, III y IV.

Esquema I



El compuesto de fórmula X se puede preparar siguiendo el esquema I. Así, la oxidación de un compuesto de fórmula II forma un compuesto de fórmula II (a) (en el que X_1, Y_1 e Y son tal como se han definido anteriormente). El compuesto de fórmula II (a) se puede esterificar para formar un compuesto de fórmula III. El compuesto de fórmula III se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IV (en el que X_3 puede ser halógeno y j es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula V (en el que R_2, R_4 y j son tal como se han definido anteriormente). Se puede hidrolizar el éster del compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI. El compuesto de fórmula VI se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII (en el que R_1 es tal como se ha definido anteriormente). El compuesto de fórmula VIII se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula X (en el que R_5 es tal como se ha definido anteriormente).

La oxidación de un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula II (a) se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, disolventes polares. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes C_{1-4} ramificados o lineales (por ejemplo, t-butanol), agua, acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de uno o más ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico o mezclas de los mismos.

La oxidación de un compuesto de fórmula II para formar un compuesto de fórmula II (a) se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, hipoclorito de sodio, clorito de sodio, permanganato de potasio, trióxido de cromo, dicromato de potasio, o mezclas de los mismos, y un correactivo

conocido en la técnica anterior o para impedir la liberación de dióxido de cloro o ácido hipocloroso, por ejemplo, ácido sulfámico, resorcinol, o mezclas de los mismos.

La esterificación de un compuesto de fórmula II (a) para formar un compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo en presencia de un alcohol, por ejemplo, metanol, y uno o más ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula V se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula III para formar un compuesto de fórmula V se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI se puede llevar a cabo en uno o más alcoholes, por ejemplo alcoholes C_{1-4}, por ejemplo, metanol, etanol o mezclas de los mismos; o una mezcla de alcohol y agua.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o mezclas de los mismos; carbonatos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, carbonato de cesio; alcóxidos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, t-butóxido de potasio; o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes activantes conocidos en la técnica anterior para transformar un ácido carboxílico en una amida, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforoxi, anhídridos mixtos, cloroformato de alquilo, cloroformato de alilo o carbodiimidas. La reacción se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por

ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, disolventes halogenados, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

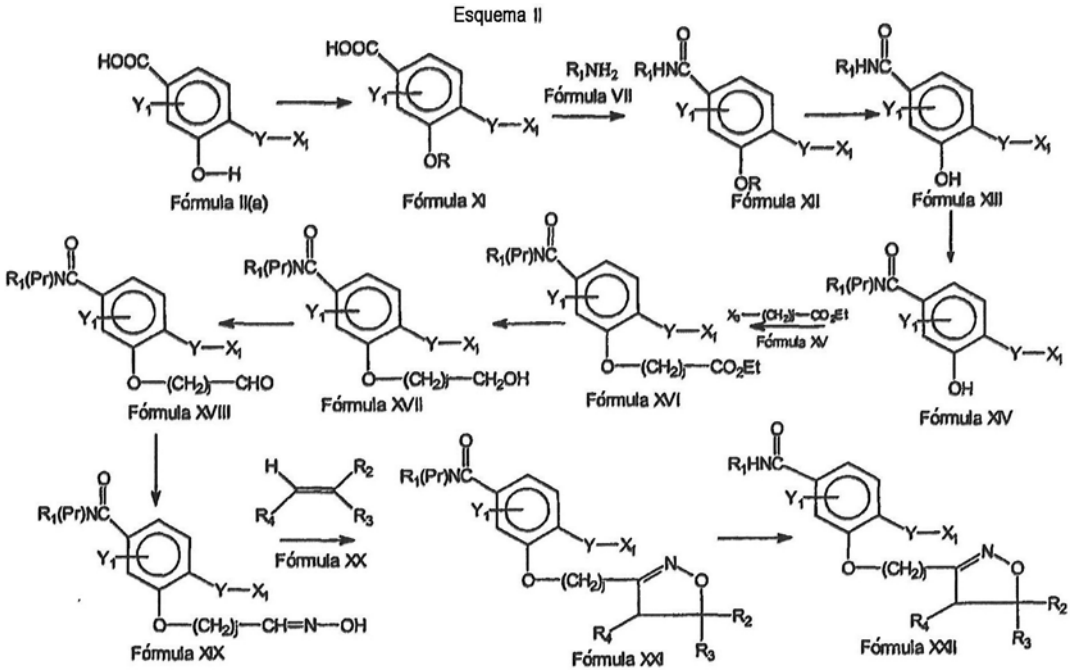
La reacción de un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidruros de los grupos IA o IIA, carbonatos de los grupos IA o IIA, piridina, o aminas, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, trimetilamina o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula X se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula X se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, piridina, 2,6-lutidina o mezclas de las mismas.

La reacción de un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos halogenantes, por ejemplo, hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, N-bromoclorosuccinimida o mezclas de los mismos.

Esquema II



El compuesto de fórmula XXII se puede preparar siguiendo el esquema II. Así, un compuesto de fórmula II (a) se

puede proteger con un compuesto de fórmula RX_3 (en el que X_3 puede ser halógeno) para formar un compuesto de fórmula XI (en el que Y, Y_1 y X_1 son tal como se han definido anteriormente y R es un grupo protector de hidroxi). El compuesto de fórmula XI se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XII (en el que R_1 es tal como se ha definido anteriormente). El compuesto de fórmula XII se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XIII. El compuesto de fórmula XIII se puede N-proteger para formar un compuesto de fórmula XIV (en el que Pr es un grupo protector de amino). El compuesto de fórmula XIV se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XV (en el que X_3 es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula XVI (en el que j es tal como se ha definido anteriormente). El compuesto de fórmula XVI se puede reducir para formar un compuesto de fórmula XVII. El compuesto de fórmula XVII se puede oxidar para formar un compuesto de fórmula XVIII. El compuesto de fórmula XVIII se puede hacer reaccionar con hidrocloruro de hidroxilamina para formar un compuesto de fórmula XIX. El compuesto de fórmula XIX se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XX para formar un compuesto de fórmula XXI (en el que R_2, R_3 y R_4 son tal como se han definido anteriormente). El compuesto de fórmula XXI se puede desproteger para formar un compuesto de fórmula XXII.

La protección de un compuesto de fórmula II (a) con un compuesto de fórmula RX_3, en el que R es un grupo protector de hidroxi conocido en la técnica anterior, por ejemplo, tert-butildimetilsililo, triisopropilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, tert-butildifenilsililo, bencilo u O-boc para formar un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, disolventes halogenados, cloroformo, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La protección de un compuesto de fórmula II (a) para formar un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases orgánicas, por ejemplo, imidazol, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, N-etildiisopropilamina o mezclas de las mismas.

La reacción de un compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XII se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes activantes

conocidos en la técnica anterior para convertir un ácido carboxílico en una amida, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforoxi, anhídridos mixtos, cloroformato de alquilo, cloroformato de alilo o carbodiimidas. La reacción se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes halogenados, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula VII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidruros de los grupos IA o IIA, carbonatos de los grupos IA o IIA, piridina, o aminas, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, trimetilamina o mezclas de los mismos.

La desprotección de un compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIII se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, disolventes halogenados o mezclas de los mismos.

La desprotección de un compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIII se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes desprotectores conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de potasio, trifluoruro de boro-dietiléter o mezclas de los mismos.

La N-protección de un compuesto de fórmula XIII para formar un compuesto de fórmula XIV se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos N-protectores conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, dicarbonato de di-tert-butilo, bencilo, 9-fluorometoxicarbonilo, alilo o mezclas de los mismos, en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes halogenados, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La N-protección de un compuesto de fórmula XIII para formar un compuesto de fórmula XIV se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o diisopropilamina.

La reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV para formar un compuesto de fórmula XVI se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por

ejemplo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetilformamida, disolventes halogenados o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, o mezclas de los mismos, hidruros de los grupos IA o IIA, o mezclas de los mismos.

La reducción de un compuesto de fórmula XVI para formar un compuesto de fórmula XVII se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes alcohólicos, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

La reducción de un compuesto de fórmula XVI para formar un compuesto de fórmula XVII se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio.

La oxidación de un compuesto de fórmula XVII para formar un compuesto de fórmula XVIII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases orgánicas, por ejemplo, piridina, DMAP, 2,6-lutidina, quinolina o mezclas de las mismas.

La oxidación de un compuesto de fórmula XVII para formar un compuesto de fórmula XVIII se puede llevar a cabo en presencia de un agente oxidante, por ejemplo, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, clorocromato de quinolinio, reactivo Desmartin, dióxido de manganeso, cloruro de oxalilo-dimetilsulfóxido (reactivo Swem) o mezclas de los mismos.

La oxidación de un compuesto de fórmula XVII para formar un compuesto de fórmula XVIII se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetona, disolventes halogenados o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XVIII para formar un compuesto de fórmula XIX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos neutralizantes, por ejemplo, acetato de sodio o tamices moleculares. La reacción también se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes alcohólicos, tolueno, piridina, 2,6-lutidina o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XIX con un compuesto de fórmula XX para formar un compuesto de fórmula XXI se

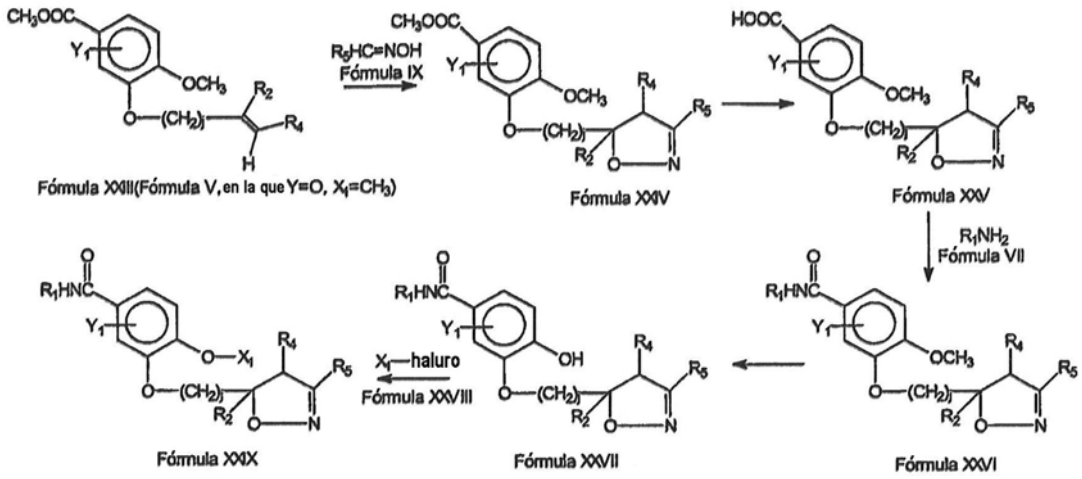
puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XIX con un compuesto de fórmula XX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos halogenantes, por ejemplo, hipoclorito de sodio o N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXI para formar un compuesto de fórmula XXII se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

La desprotección de un compuesto de fórmula XXI para formar un compuesto de fórmula XXII se puede llevar a cabo en presencia de ácidos orgánicos, inorgánicos o ácidos de Lewis, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido p-toluensulfónico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, trifluoruro de boro-dietiléter, o mezclas de los mismos.

Esquema III



El compuesto de fórmula XXIX se puede preparar siguiendo el esquema III. Así, un compuesto de fórmula XXIII se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula XXIV (en el que R_2, R_4, R_5, j e Y_1 son tal como se han definido anteriormente). Se puede hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV. El compuesto de fórmula XXV se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XXVI (en el que R_1 es tal como se ha definido anteriormente). El compuesto de fórmula XXVI se puede desmetilar para formar un compuesto de fórmula XXVII. El compuesto de fórmula XXVII se puede

hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXIX (en el que X_1 es tal como se ha definido anteriormente).

La reacción de un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula XXIV se puede llevar a cabo en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula IX para formar un compuesto de fórmula XXIV se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina o mezclas de las mismas.

La reacción de un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula IX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos halogenantes, por ejemplo, hipoclorito de sodio, N-clorosuccinimida, N-bromoclorosuccinimida o mezclas de los mismos.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV se puede llevar a cabo en uno o más alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, o una mezcla de alcohol y agua.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o mezclas de los mismos; carbonatos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, carbonato de cesio; alcóxidos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, t-butóxido de potasio; o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXV con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XXVI se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes activantes conocidos en la técnica anterior para convertir un ácido carboxílico en una amida, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforoxi, anhídridos mixtos, cloroformato de alquilo, cloroformato de alilo o carbodiimidas, en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes halogenados, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXV con un compuesto de fórmula VII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidruros de los grupos IA o IIA, carbonatos de los grupos IA o IIA, piridina, o aminas, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, trimetilamina o mezclas de los mismos.

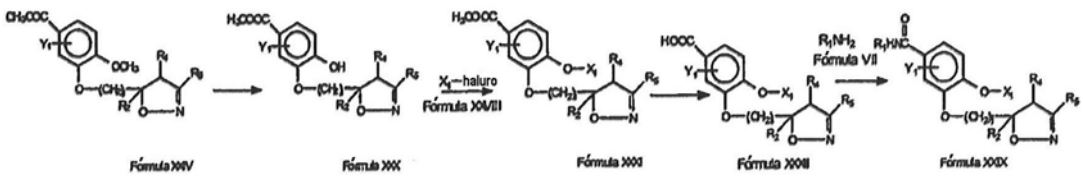
La desmetilación de un compuesto de fórmula XXVI para formar un compuesto de fórmula XXVII se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La desmetilación de un compuesto de fórmula XXVI para formar un compuesto de fórmula XXVII se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos de escisión, por ejemplo, cloruro de aluminio-bromonitrobenceno, trihaluro de boro-sulfuro de dimetilo, triyoduro de boro-N,N-dietilanilina, ácido de Lewis-yoduro de sodio o sal sódica de N-metilanilina.

La reacción de un compuesto de fórmula XXVII con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXIX se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, acetonitrilo, acetona, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXVII con un compuesto de fórmula XXVIII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos; hidruros de los grupos IA o IIA, por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio o mezclas de los mismos; o mezclas de los mismos.

Esquema IV



El compuesto de fórmula XXIX también se puede preparar siguiendo el esquema IV. Así, un compuesto de fórmula XXIV se puede desmetilar para formar un compuesto de fórmula XXX (en el que R_2, R_4, R_5, j e Y_1 son tal como se han definido anteriormente). El

compuesto de fórmula XXX se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXXI (en el que X_1 es tal como se ha definido anteriormente). Se puede hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXXI para formar un compuesto de fórmula XXXII. El compuesto de fórmula XXXII se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XXIX (en el que R_1 es tal como se ha definido anteriormente).

La desmetilación de un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXX se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, disolventes halogenados, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La desmetilación de un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más reactivos de escisión, por ejemplo, cloruro de aluminio-bromonitrobenceno, trihaluro de boro-sulfuro de dimetilo, triyoduro de boro-N,N-dietilanilina, ácido de Lewis-yoduro de sodio o sal sódica de N-metilanilina.

La reacción de un compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXXI se puede llevar a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, acetonitrilo, acetona, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XXVIII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos; hidruros de los grupos IA o IIA, por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio o mezclas de los mismos; o mezclas de los mismos.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula XXXI para formar un compuesto de fórmula XXXII se puede llevar a cabo en uno o más alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol o una mezcla de alcohol y agua.

La hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula XXXI para formar un compuesto de fórmula XXXII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, hidróxido de potasio,

hidróxido de sodio, hidróxido de litio o mezclas de los mismos; carbonatos de los grupos IA y IIA, por ejemplo, carbonato de cesio; alcóxidos de los grupos IA o IIA, por ejemplo, t-butóxido de potasio; o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XXIX se puede llevar a cabo en presencia de uno o más agentes activantes conocidos en la técnica anterior para convertir un ácido carboxílico en una amida, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforoxi, anhídridos mixtos, cloroformato de alquilo, cloroformato de alilo o carbodiimidas, en uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, disolventes halogenados, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula VII se puede llevar a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, hidruros de los grupos IA o IIA, carbonatos de los grupos IA o IIA, piridina, o aminas, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, trimetilamina o mezclas de los mismos.

En los esquemas anteriores, en los que se dan a conocer los disolventes, bases, agentes reductores, agentes oxidantes, etc., específicos, se debe entender que se pueden utilizar otros disolventes, bases, agentes reductores, agentes oxidantes, etc., conocidos por los expertos en la materia. De manera similar, la temperatura y la duración de la reacción se pueden ajustar según las necesidades específicas.

Los ejemplos de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, aunque sin limitarse a los mismos:

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 1),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 2),

3-(5-ciano-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 3),

éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 4),

amida etílica de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 5),

ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 6),

amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 7),

amida metílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 8),

amida dimetílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 9),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 10),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 11),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 12),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 13),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 14),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 15),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 16),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 17),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 18),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 19),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 20),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No.21),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 22),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida (Compuesto No. 23),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-propoxi-benzamida (Compuesto No. 24),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 25),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-isopropoxi-benzamida (Compuesto No. 26),

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 27),

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 28),

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 29),

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 30),

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 31),

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 32),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-etoxi-benzamida (Compuesto No. 33),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida (Compuesto No. 34),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 35),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-isopropoxi-benzamida (Compuesto No. 36),

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 37),

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 38),

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 39),

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 40),

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 41),

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 42),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-hidroxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 43),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[5-metil-3-(1-fenil-etil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 44),

3-(3-ciclohexil-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 45),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-yhnetoxi)-benzamida (Compuesto No. 46),

3-[3-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 47),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-O-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 48),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 49),

éster tert-butílico de ácido 2-{5-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico (Compuesto No. 50),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 51),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 52),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 53),

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 54),

4-benciloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 55),

4-cicloheptiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 56),

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-benzamida (Compuesto No. 57),

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, racematos, polimorfos o N-óxidos de los mismos.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por la agencia reguladora federal o gobierno estatal, o incluida en la farmacopea de Estados Unidos u otras farmacopeas generalmente reconocidas para uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos que se pueden modificar formando su correspondiente sal ácida o básica. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a las mismas, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos (tales como aminas), o sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos (tales como ácidos carboxílicos), y similares.

Las formas salinas difieren del compuesto descrito en el presente documento en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad, pero por lo demás las sales son equivalentes para los propósitos de la presente invención.

El término "solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a solvatos con agua (es decir, hidratos, hemihidrato o sesquihidrato) o disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solvatos con disolventes orgánicos comunes, tales como etanol y similares. Dichos solvatos quedan comprendidos también en el alcance de la presente invención.

El término "polimorfos" incluye todas las formas cristalinas, así como una forma amorfa para los compuestos descritos en el presente documento y, como tales, se pretende que queden incluidos en la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento están comprendidos en el alcance de la presente invención, ya sea mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos descritos en el presente documento pueden presentar centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluyendo todos los sustituyentes.

Por consiguiente, los compuestos según la presente invención pueden existir en forma enantiomérica o diastereomérica, o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos

diastereoméricos o enantioméricos, los mismos se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccionaria.

Los tautómeros y todos los otros posibles isómeros de los compuestos descritos en el presente documento quedan comprendidos en el alcance de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo como mínimo, uno de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos dados a conocer en el presente documento se pueden administrar a un humano o un animal para el tratamiento por cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo al lugar de reacción apropiado o deseado, tal como por vía oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral (rectal, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal). Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en el presente documento formulados junto con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término "portadores farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sustancias de relleno no tóxicas, sólidas inertes, semisólidas o líquidas, diluyentes, material de encapsulación o formulación de cualquier tipo.

El término "paciente" se refiere a todos los mamíferos, incluyendo los humanos.

Si se desea, los compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, racematos, polimorfos o N-óxidos se pueden utilizar ventajosamente en combinación con uno o más de entre otros agentes terapéuticos. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden utilizar en combinación con compuestos de fórmula I según la presente invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, racematos, polimorfos o N-óxidos, incluyen corticosteroides, beta antagonistas, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de quimiocinas y antagonistas de receptores muscarínicos.

Mientras que la presente invención ha sido descrita en términos de sus realizaciones específicas, algunas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la materia y quedan incluidos en el alcance de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos particulares de la presente memoria y no limitan el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 4-difluorometoxi benzaldehído

A una solución agitada de 4-hidroxi benzaldehído (1,00 g, 8,19 mmol) en dimetilformamida se añadió cloruro de benciltrietilamonio (0,93 g, 4,00 mmol) a temperatura ambiente. Se purgó freón gaseoso con adición simultánea de solución de hidróxido de sodio (0,82 g en 2,3 ml de agua, 20,5 mmol) durante aproximadamente 5-10 minutos. Se volvió a purgar freón gaseoso durante aproximadamente 5 minutos con adición simultánea de solución de hidróxido de sodio (0,82 g en 2,3 ml de agua, 20,5 mmol). Se añadió agua a la mezcla de reacción y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, obteniéndose un residuo aceitoso. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 95:5), formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,83 g (59%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

4-difluorometoxi-3-hidroxi benzaldehído

Ejemplo 2: Preparación de ácido 4-difluorometoxi-3-hidroxi benzoico

A una mezcla previamente enfriada y agitada de 4-difluorometoxi-3-hidroxi benzaldehído (0,3 g, 1,59 mmol) (ejemplo 1) y ácido sulfámico (0,23 g, 2,39 mmol) en ácido acético al 80% (6,7 ml), se añadió solución acuosa de clorito de sodio (0,22 g en 0,7 ml de agua, 2,39 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua a la misma y, a continuación, se agitó durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío, obteniéndose un sólido blanco.

Rendimiento: 0,25 g (77%)

Ejemplo 3: Preparación de éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-metoxi-benzoico

A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-4-metoxi benzoico (4,00 g, 23,7 mmol) (disponible comercialmente) en metanol, se añadió ácido sulfúrico (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calentó a 65-70°C durante aproximadamente 15 horas. El metanol se eliminó por evaporación, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 4,0 g (93%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

éster metílico de ácido 4-difluorometoxi-3-hidroxi benzoico

Rendimiento: 0,25 g (94%)

Ejemplo 4: Preparación de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico

A una solución de éster metílico de ácido 3-hidroxi-4-metoxi benzoico (4,0 g, 20,0 mmol) (ejemplo 3) en dimetilformamida seca, se añadieron carbonato de potasio (6,0 g, 43,0 mmol) y cloruro de ß-metalilo (3,89 g, 43,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 4,20 g (82%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

éster metílico de ácido 4-difluorometoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico

Rendimiento: 0,30 g (97%)

Ejemplo 5: Preparación de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico

A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico (4,2 g, 17,7 mmol) (ejemplo 4) en metanol-agua (80:20), se añadió hidróxido de potasio (2,9 g,

53,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante aproximadamente 2 horas. El metanol se eliminó por evaporación, se añadió agua, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 3,75 g (95%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

ácido 4-difluorometoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico

Rendimiento: 0,256 g (90%)

Ejemplo 6: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida

Se añadió cloruro de oxalilo (0,33 g, 2,20 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico (0,5 g, 2,2 mmol) (ejemplo 5) en diclorometano (3 ml) y dimetilformamida (2 gotas) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo obtenido de este modo se disolvió en dimetilformamida seca en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota a la suspensión preagitada de 3,5-dicloro-4-amino piridina (0,36 g, 2,2 mmol) e hidruro de sodio (0,11 g, 4,40 mmol) en dimetilformamida seca a 0°C en condiciones anhidras. Tras la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 0,22 g (27%), m/z: 367,00 (M^++1), 389 (M^++23)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida

Rendimiento: 0,32 g (73%)

Ejemplo 7: Preparación de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi benzaldehído

A una solución de 3-hidroxi-4-metoxi benzaldehído (25,0 g, 160 mmol) (disponible comercialmente) en dimetilformamida, se añadieron carbonato de potasio (45,3 g, 320 mmol) y yoduro de potasio (2,73 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y, a continuación, se añadió bromuro de ciclopentilo (35,8 g, 240 mmol) lentamente durante un periodo de 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura durante aproximadamente 22 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 32,0 g (89%)

Ejemplo 8: Preparación de oxima de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi benzaldehído

A una solución de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi benzaldehído (9,5 g, 43,0 mmol) (ejemplo 7) en etanol, se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (6,0 g, 86,0 mmol) y acetato de sodio (7,0 g, 86,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se evaporó, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Tras la extracción, la capa orgánica combinada se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 9,4 g (95%)

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar:

oxima de 4-difluorometoxi benzaldehído, rendimiento: 1,74 g (99%)

oxima de 4-metil benzaldehído, rendimiento: 1,0 g (74%)

oxima de 4-tert-butil benzaldehído, rendimiento: 1,15 g (95%)

oxima de 2-fenil propionaldehído, rendimiento: 5,9 g (93%)

oxima de ciclohexanocarbaldehído, rendimiento: 5,1 g (91%)

Ejemplo 9: Preparación de 3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 1)

A una solución de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,2 g, 0,54 mmol) (ejemplo 6) y oxima de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi benzaldehído (0,25 g, 1,08 mmol) (ejemplo 8) en tetrahidrofurano, se añadió hipoclorito de sodio (solución al 4%, 2 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas, el tetrahidrofurano se eliminó por evaporación. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,04 g (13%), p.f.: 108°C, m/z: 600 (M^++1), 601 (M^++2)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 12)

Rendimiento: 10 mg (7%), m/z: 552 (M^++1)

Ejemplo 10: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 10)

A una solución agitada de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,1 g, 0,27 mmol) (ejemplo 6), oxima de benzaldehído (0,098 g, 0,81 mmol) y trietilamina (4 gotas) en diclorometano, se añadió hipoclorito de sodio (4%, 2 ml) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y se añadió agua. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla de reacción se evaporó en vacío y se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 0,04 g (31%), m/z: 486 (M^++1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 11)

Rendimiento: 0,030 g (23%), m/z: 487 (M^++1)

Ejemplo 11: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No.2)

A una solución de acetaldoxima (0,03 g, 0,49 mmol, disponible comercialmente) en diclorometano se añadió N-cloro succinimida (0,06 g, 0,49 mmol) y piridina (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. Se añadió N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,18 g, 0,49 mmol) (ejemplo 6) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40-50°C. Se añadió trietilamina (0,05 g, 0,51 mmol) gota a gota a 40-50°C durante un periodo de 10 minutos. Se continuó calentando durante aproximadamente 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,03 g (15%), p.f.: 232°C, m/z: 424 (M^++1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 13)

Rendimiento: 10 mg (3%), m/z: 460 (M^++1)

Ejemplo 12: Preparación de ácido 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-metoxi-benzoico

A una solución de ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (0,5 g, 2,98 mmol) (disponible comercialmente) en dimetilformamida seca se añadió imidazol (0,3 g, 4,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (0,54 g, 3,57 mmol) en porciones durante un periodo de aproximadamente 15 minutos. Tras

agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 horas, se añadió agua gélida. Tras extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,65 g (72%), m/z: 305 (M^++23)

Ejemplo 13: Preparación de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida

Se añadió cloruro de oxalilo (3,0 g, 23,70 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-metoxi-benzoico (4,1 g, 14,5 mmol) (ejemplo 12) en diclorometano (40 ml) y dimetilformamida (4 gotas) a 0°C en atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se prosiguió la agitación durante aproximadamente 2 horas. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo obtenido de este modo se disolvió en dimetilformamida seca y, a continuación, se añadió gota a gota a una suspensión preagitada de 3,5-dicloro-4-aminopiridina (2,96 g, 18,1 mmol) e hidruro de sodio (1,45 g, 36,3 mmol) en dimetilformamida seca a 0°C en atmósfera inerte. La agitación se prosiguió durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, se enfrió bruscamente con agua. Tras extraer con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 2,90 g (51%)

Ejemplo 14: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-hidroxi-4-metoxi-benzamida

A una solución agitada de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (2,93 g, 6,86 mmol) (ejemplo 13) en tetrahidrofurano, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,79 g, 6,86 mmol) a 0°C en atmósfera inerte. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El compuesto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 1,82 g (85%)

Ejemplo 15: Preparación de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoil)-carbámico

A una solución de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-hidroxi-4-metoxi-benzamida (0,40 g, 1,28 mmol) (ejemplo 14) en diclorometano, se añadió trietilamina (0,39 g, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se añadió dicarbonato de butilo diterciario (0,42 g, 1,92 mmol) gota a gota. Tras agitar la mezcla de reacción durante 2 horas adicionales, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,45 g (85%)

Ejemplo 16: Preparación de éster etílico de ácido {5-[tert-butoxicarbonil-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-aminocarbonil]-2-metoxi-fenoxi}-acético

A una solución de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-(3-hidroxi-4-metoxi-benzoil)-carbámico (0,45 g, 1,09 mmol) (ejemplo 15) en dimetilformamida, se añadió carbonato de potasio (0,45 g, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se añadió acetato de etilbromo (0,27 g, 1,64 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,44 g (81%), m/z: 499 (M^++1)

Ejemplo 17: Preparación de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxibenzoil]-carbámico

Se añadió borohidruro de sodio (0,34 g, 8,80 mmol) lentamente a una solución agitada de éster etílico de ácido {5-[tert-butoxicarbonil-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-aminocarbonil]-2-metoxi-fenoxi}-acético (0,44 g, 0,88 mmol) (ejemplo 16) en metanol a 0°C en atmósfera inerte. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguido de acetato de etilo y agua. La capa

orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,35 g (90%), m/z: 457 (M^++1)

Ejemplo 18: Preparación de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-[3-(2-hidroxiimino-etoxi)-4-metoxi-benzoil]-carbámico

A una solución de trióxido de cromo (0,45 g, 4,47 mmol) en diclorometano y piridina (0,71 g, 8,95 mmol) se añadió gota a gota la solución de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-[3-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-benzoil]-carbámico (0,34 g, 0,75 mmol) (ejemplo 17) en diclorometano. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 minutos, el diclorometano se eliminó por evaporación para reducir el volumen a la mitad, el sobrenadante se decantó en otro matraz y se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (0,21 g, 2,99 mmol), acetato de sodio (0,25 g, 2,99 mmol) y etanol. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 horas, el disolvente se eliminó por evaporación y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó, se secó y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,24 g (52%)

Ejemplo 19: Preparación de éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamol)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 4)

A una solución de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-[3-(2-hidroxiimino-etoxi)-4-metoxi-benzoil]-carbámico (0,19 g, 0,41 mmol) (ejemplo 18) en tetrahidrofurano, se añadieron metacrilato de metilo (0,08 g, 0,81 mmol) e hipoclorito de sodio (2 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos en atmósfera inerte. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, el tetrahidrofurano se eliminó por evaporación y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido de este modo se diluyó en diclorometano (5 ml) y al mismo se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, el residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se

purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 25 mg (11%), m/z: 457 (M^++23)

Ejemplo 20: Preparación de 3-(5-ciano-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 3)

A una solución de éster tert-butílico de ácido (3,5-dicloro-piridin-4-il)-[3-(2-hidroxiimino-etoxi)-4-metoxi-benzoil]-carbámico (0,07 g, 0,14 mmol) (ejemplo 18) y metacrilonitrilo (0,02 g, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió hipoclorito de sodio (2 ml) gota a gota durante un periodo de aproximadamente 30 minutos en atmósfera inerte. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por evaporación y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano y al mismo se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 minutos, el residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,02 g (28%), m/z: 469 (M^++1)

Ejemplo 21: Preparación de amida etílica de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 5)

Se añadió etil amina (0,5 ml) a una solución agitada de éster metílico de ácido 4-{5-[tert-butoxicarbonil-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-aminocarbonil]-2-metoxi-fenoximetil}-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (0,03 g, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido de este modo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 14 mg (44%), m/z: 481 (M^++1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 6)

amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 7)

amida metílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 8)

amida dimetílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto No. 9)

Ejemplo 22: Preparación de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico (1,0 g, 4,20 mmol) (ejemplo 4) y oxima de benzaldehído disponible comercialmente (0,76 g, 6,30 mmol) en tetrahidrofurano, se añadió hipoclorito de sodio (4% p/p, 2 ml) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Tras agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas, el tetrahidrofurano se eliminó por evaporación y se añadieron agua y acetato de etilo. Tras la extracción, la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 1,0 g (67%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-piridin-4-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

éster metílico de ácido 3-{[3-(2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

éster metílico de ácido 3-{[3-(2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

éster metílico de ácido 3-{[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

éster metílico de ácido 3-{[3-(3-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

Ejemplo 23: Preparación de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (1,0 g, 2,80 mmol) (ejemplo 22) en etanol-agua (90:10), se añadió hidróxido de sodio (0,33 g, 8,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 60°C durante aproximadamente 2 horas. El etanol se eliminó por evaporación, se añadió agua, y la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,85 g (89%)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-piridin-4-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

ácido 3-{[3-(2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

ácido 3-{[3-(2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

ácido 3-{[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

ácido 3-{[3-(3-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico

Ejemplo 24: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 15)

A una solución agitada de ácido 3-{[3-(2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]metoxi}-4-metoxibenzoico (0,64 g, 1,70 mmol) (ejemplo 23) y trietilamina (0,36 ml, 0,25 mmol) en dimetilformamida, se añadió cloroformato de isobutilo (0,24 ml, 1,90 mmol) gota a gota a 0°C durante un periodo de 5 minutos y la agitación se prosiguió durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a una suspensión de 3,5 dicloro-4-amino piridina (0,56 g, 3,40 mmol) e hidruro de sodio (0,17 g, 4,2 mmol, 60% p/p) en dimetilformamida a 0°C durante un periodo de 10 minutos en atmósfera inerte, y la agitación se prosiguió durante aproximadamente 1 hora a 0-5°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución diluida de hidrocloruro

(10%, 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,32 g (38%), p.f.: 197°C, m/z: 503,9 (M^+ +1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 16) p.f.: 170°C, m/z: 522,1 (W +1)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 18) p.f.: 235°C, m/z: 504 (M^+ +1)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 20) p.f.: 234°C, m/z: 504 (M^+ +1)

Los siguientes compuestos se prepararon también según este ejemplo:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 10)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 11)

Ejemplo 25: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 14)

A una solución agitada de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida (0,22 g, 0,45 mmol) (ejemplos 10 y 24) y 1-bromo-4-nitrobenceno (0,18 g, 0,90 mmol) en diclorometano, se añadió cloruro de aluminio (0,89 g, 6,70 mmol) lentamente a temperatura ambiente y la agitación se prosiguió durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua gélida (30 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido de este modo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,17 g (81%), m/z: 471,97 (M^+ +1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 17) p.f.: 115,5°C, m/z: 410,0 (M^+ +1)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (Compuesto No. 19) p.f.: 219°C, m/z: 490,0 (M^++1)

Ejemplo 26: Preparación de 3-[3-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 47)

Una mezcla de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,10 g, 0,27 mmol) (ejemplo 6) y oxima de 4-tert-butil benzaldehído (0,06 g, 0,35 mmol) (ejemplo 8) se disolvió en diclorometano. A la misma se añadió piridina (2-3 gotas), seguido de la adición de hipoclorito de sodio (5 ml) (gota a gota) a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 días. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,046 g (31%), m/z: 542 (M^++1)

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-O-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 48)

Rendimiento: 30 mg (22%), m/z: 500 (M^++1)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 49)

Rendimiento: 39 mg (28%), m/z: 516 (M^++1)

Ejemplo 27: Preparación de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

Una mezcla de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metilo-aliloxi)benzoico (1,8 g, 7,62 mmol) (ejemplo 4) y oxima de 4-metil benzaldehído (1,3 g, 9,10 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadió piridina (2 gotas) a la mezcla de reacción agitada, la misma se enfrió a 0°C y se añadió hipoclorito de sodio (8 ml) gota a gota. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en agua (50 ml)

y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,60 g (21%).

Ejemplo 28: Preparación de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

Se disolvió éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (0,60 g, 1,63 mmol) (ejemplo 27) en metanol. Al mismo se añadió hidróxido de sodio (acuoso) (0,13 g, 3,25 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche. El metanol se evaporó y se vertió agua en el residuo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo para eliminar las impurezas orgánicas. A continuación, la parte acuosa se neutralizó con solución de hidrocloruro 1,5 N hasta alcanzar un pH = 5. A continuación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,47 g (81%)

Ejemplo 29: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 46)

Se disolvió ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (0,044 g, 0,124 mmol) (ejemplo 28) en un matraz de 3 cuellos equipado con diafragma y se condensó en atmósfera inerte. Se añadieron dicloroetano seco (6 ml) y cloruro de tionilo (0,022 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo a 80°C durante aproximadamente 1,5 horas. El exceso de dicloroetano y cloruro de tionilo se eliminó en vacío en la mezcla de reacción. En otro matraz de fondo redondo, se disolvió hidruro de sodio (0,08 g, 0,2106 moles) en tetrahidrofurano seco (12 ml) a 0°C y se añadió 3,5-dicloro-4-amino piridina (0,03 g, 0,19 mmol). Tras aproximadamente media hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y el residuo de cloruro ácido preparado anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 ml) y se añadió lentamente a la misma a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua (40 ml) en la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el producto crudo se cristalizó utilizando

diclorometano al 2% en hexano, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 15 mg (24%), m/z: 500 (M^++1).

Ejemplo 30: Preparación de éster butílico de ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió piperidin-2-il-metanol (1,3 g, 11,3 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. A dicha solución se añadió carbonato de sodio acuoso (10% p/v, 20 ml), seguido de dicarbonato de di-tert-butilo (4,93 g, 22,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se enfrió, a continuación se neutralizó con solución 1,5 N de ácido clorhídrico hasta que la solución alcanzó un valor de pH de 6-6,5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 1,9 g (79%).

Ejemplo 31: Preparación de éster tert-butílico de ácido 2-formil-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster butílico de ácido 2-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 4,65 mmol) (ejemplo 30) en diclorometano. Se añadieron celite y clorocromato de piridinio (2,0 g, 9,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. A continuación, el filtrado se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,55 g (56%).

Ejemplo 32: Preparación de éster tert-butílico de ácido 2-(hidroxiiminometil)piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster tert-butílico de ácido 2-formil-piperidin-1-carboxílico (0,55 g, 2,58 mmol) (ejemplo 31) en etanol. Se añadieron hidrocloruro de hidroxilamina (0,54 g, 7,75 mmol) y acetato de sodio (0,64 mg, 7,75 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas. El metanol se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,40 g (68%).

Ejemplo 33: Preparación de éster tert-butílico de ácido 2-{5-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-piperidin-1-carboxílico (Compuesto No. 50)

Una mezcla de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,26 g, 0,71 mmol) (ejemplo 6) y éster tert-butílico de ácido 2-(hidroxiiminometil)piperidin-1-carboxílico (ejemplo 32) (0,404 g, 1,77 mmol) se disolvió en diclorometano. Se añadió piridina, seguido de la adición gota a gota de hipoclorito de sodio (5,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se concentró, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,046 g (14%), m/z: 593 (M^++1).

Ejemplo 34: Preparación de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-metoxi-3-[5-metil-3-(1-fenil-etil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida (Compuesto No. 44)

A una mezcla agitada de oxima de 2-fenil propionaldehído (0,081 g, 0,54 mmol) (ejemplo 8) y N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida (0,10 g, 0,27 mmol) (ejemplo 6) en una mezcla de diclorometano y cloroformo (8:2, 20 ml), se añadieron 3-4 gotas de piridina. Se añadió solución de hipoclorito de sodio (0,89 ml, 0,60 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el compuesto se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose el residuo. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (utilizando n-hexano/acetato de etilo: 70/30), obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 10 mg, (7%), m/z: 514 (M^++1).

Ejemplo 35: Preparación de 3-(3-ciclohexil-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida (Compuesto No. 45)

A una mezcla agitada de oxima de ciclohexano carbaldehído (0,069 g, 0,55 mmol) (ejemplo 8) y N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzamida

(ejemplo 6) (0,10 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de diclorometano y cloroformo (3:2, 20 ml) se añadieron 3-4 gotas de piridina. Se añadió solución de hipoclorito de sodio (0,87 ml, 0,60 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el compuesto se extrajo con diclorometano. La parte orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose el residuo. Dicho residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (utilizando n-hexano/acetato de etilo: 70/30), obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,03 g (22%), m/z: 492 (M^++1).

Ejemplo 36: Preparación de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 21)

A una solución agitada de N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida (0,07 g, 0,14 mmol) (ejemplo 25) y carbonato de potasio (0,022 g, 0,14 mmol) en acetonirilo a 60°C, se añadió yoduro de etilo (0,024 ml, 0,15 mmol). La agitación se prosiguió a 50-60°C durante 10 horas. El acetonitrilo se eliminó por evaporación y se añadió agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación, formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,035 g (47%)

Ejemplo 37: Preparación de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-(2-metil-aliloxi)-benzoico (2,0 g, 8,00 mmol) (ejemplo 4) y oxima de piridin-3-carbaldehído (1,46 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió solución de hipoclorito de sodio (5 ml). La agitación se prosiguió a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 horas, el tetrahidrofurano se eliminó por evaporación de la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación, formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 1,60 g (51%)

Ejemplo 38: Preparación de éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-metoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (1,6 g, 4,30 mmol) (ejemplo 37) en diclorometano (50 ml), se añadió cloruro de aluminio (5,7 g, 43,0 mmol) y 1-bromo-4-nitrobenceno (1,3 g, 6,40 mmol) a temperatura ambiente. La agitación se prosiguió a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua gélida y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo obtenido de este modo se trituró con diclorometano-hexano al 5% y el disolvente se decantó, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 1,10 g (73%)

Ejemplo 39: Preparación de éster metílico de ácido 4-butoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (0,15 g, 0,43 mmol) (ejemplo 38) y carbonato de potasio (1,1 g, 0,84 mmol) en dimetilformamida a 60°C, se añadió bromuro de n-butilo (0,086 g, 0,63 mmol). La agitación se prosiguió a 60°C durante 10 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la misma se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación, obteniéndose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,15 g (82%)

Ejemplo 40: Preparación de ácido 4-butoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico

A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-butoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (0,145 g, 0,35 mmol) (ejemplo 39) en etanol-agua (95:5, 1 ml), se añadió hidróxido de sodio (0,072 g, 1,70 mmol). La agitación se prosiguió a 60-70°C durante aproximadamente 10 horas. El etanol se eliminó por evaporación y se añadió agua a la mezcla de reacción. Dicha mezcla de reacción se acidificó con solución de ácido clorhídrico al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio,

se filtró y el disolvente se eliminó por evaporación, formándose el compuesto.

Rendimiento: 0,12 g (92%)

Ejemplo 41: Preparación de 4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 39)

A una solución agitada de ácido 4-butoxi-3-[(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metoxi]benzoico (0,12 g, 0,31 mmol) (ejemplo 40) y trietilamina (0,06 ml, 0,40 mmol) en dimetilformamida (3,0 ml), se añadió cloroformato de isobutilo (0,04 ml, 0,32 mmol) gota a gota a 0°C durante un periodo de 5 minutos y la agitación se prosiguió durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a una suspensión de 3,5-dicloro-4-amino piridina (0,10 g, 0,62 mmol) e hidruro de sodio (0,026 g, 0,65 mmol, 60% p/p) en dimetilformamida (3,0 ml) a 0°C durante un periodo de 10 minutos en atmósfera inerte, y la agitación se prosiguió durante aproximadamente 1 hora a 0-5°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con solución diluida de hidrocloruro (10%, 20 ml) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, formándose el compuesto del título.

Rendimiento: 0,019 g (15%), m/z: 530 (M^++1).

El siguiente compuesto se preparó de forma similar utilizando los reactivos correspondientes apropiados:

4-benciloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 55)

4-cicloheptiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 56)

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 35); m/z: 515 (M^++1).

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 37); m/z: 527 (M^++1).

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida (Compuesto No. 41); m/z: 541 (M^++1).

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-isopropoxi-benzamida (Compuesto No. 36); m/z: 452 (M^++1).

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida (Compuesto No. 34); m/z: 452 (M^++1).

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-etoxi-benzamida (Compuesto No. 33); m/z: 438 (M^++1).

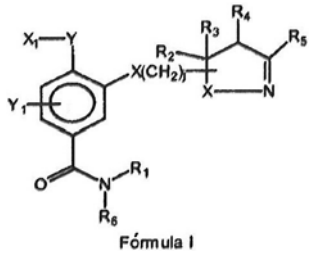
Ejemplo 42: Eficacia de los compuestos como inhibidores de PDE IV - ensayo enzimático de PDE-IV

La eficacia de los compuestos de inhibidores de PDE-4 se determina mediante un ensayo enzimático utilizando una fracción citosólica de células U937 (Biochemical and Biophysical Research Communications, 197: 1126-1131, 1993). Se llevó a cabo un seguimiento de la hidrólisis de AMPc a AMP mediante HPLC y el [^{3}H]AMPc presente en la muestra se detectó mediante un detector FLO-ONE.

La preparación enzimática se incubó en presencia y ausencia del compuesto ensayado durante 30 minutos y se midió la cantidad de [^{3}H]AMPc en la muestra. Los valores IC_{50} resultaron ser de aproximadamente 0,0001 nM a aproximadamente 16.900 nM, de aproximadamente 0,0001 nM a aproximadamente 2.300 nM, de aproximadamente 0,0001 nM a aproximadamente 725 nM, e incluso de aproximadamente 0,0001 nM a aproximadamente 150 nM.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que presenta la estructura de la fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido de los mismos, en el que

R_1 y R_6 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heteroarilo)alquilo o (heterociclilo)alquilo, X es oxígeno, azufre o NR_h, en el que

R_h es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, acilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo, $S(O)_nR_d$, en el que

R_d es alquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo y

n es un entero comprendido entre 0-2,

Y no es ningún átomo o es oxígeno, azufre, NR_h, en el que R_h es tal como se ha definido anteriormente,

X_1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo,

Y_1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, halógeno, OR_h, SR_h, NHR_h, COOR',

COR', CONHR', $S(O)_nR_d$ o Y_1 se pueden fundir en un anillo de benceno si Y_1 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, en el que

R_h y R_d son tal como se han definido anteriormente y

R' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo,

heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo,

j es un entero comprendido entre 1 y 3,

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi, COR', COOR', arilo, aralquilo,

heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, (heterociclilo)alquilo, $(CH_2)_{1-4}ORR'''$, $C(=O)NR_xR_y$, $(CH_2)_m-C(=O)R_z$, en el que

R' es tal como se ha definido anteriormente,

R''' es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo, (heteroarilo)alquilo o hidroxi,

R_x y R_y son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo que presenta de tres a seis átomos de carbono,

alquinilo que presenta de tres a seis átomos de carbono, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, o (heterociclilo)alquilo,

m es un entero comprendido entre 0-2 y

R_z es R_p o R_q, en el que

R_p es un anillo monocíclico o bicíclico (in)saturado de 4-12 miembros que contiene

1-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo puede estar unido a $(CH_2)_mC(=O)$ a través de N, y

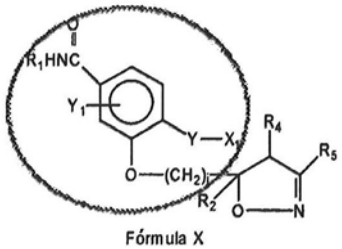
R_q es un anillo monocíclico o bicíclico de 4-12 miembros que contiene 0-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo puede estar unido a $(CH_2)_mC(=O)$ a través de C,

R_4 es hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxi, ciano, carboxi, nitro, $C(=O)NR_xR_y$, en el que

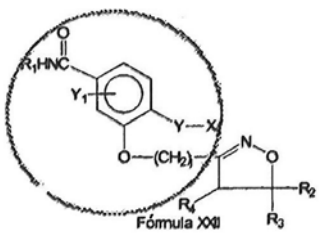
R_x y R_y son tal como se han definido anteriormente, y

R_5 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo (in)saturado, heteroarilo, heterociclilo, (heteroarilo)alquilo, o (heterociclilo)alquilo,

en el que R_2, R_3, R_4 o R_5 están opcionalmente sustituidos por un enlace, representado, por ejemplo, por los compuestos de fórmula X y fórmula XXII, en el que R_3 y R_5, respectivamente, están sustituidos por el enlace

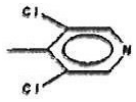


Fórmula X



Fórmula XXII

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_1 es

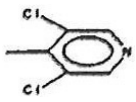


R_4, R_6 e Y_1 son hidrógeno,

X es oxígeno, Y no es ningún átomo o es oxígeno, R_2 es metilo, j es 1, R_3 está sustituido por dicho enlace, X_1 se selecciona entre hidrógeno, cicloalquilo, alquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo y R_5 se selecciona entre alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que X_1 se selecciona entre metilo, difluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, ciclopentilo, bencilo o cicloheptilo y R_5 se selecciona entre metilo, fenilo, 3-piridilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 1-feniletilo, ciclohexilo, p-tolilo, 4-tert-butilfenilo, O-tolilo, 3-metoxifenilo, éster tert-butílico de ácido piperidin-1-carboxílico, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo o 3,5-difluorofenilo.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R_1 es



R_4, R_6 e Y_1 son hidrógeno, X e Y son oxígeno, R_3 y X_1 son metilo, j es 1, R_5 está sustituido por dicho enlace y R_2 se selecciona entre ciano, -COOR' o $C(=O)NR_xR_y$, en el que R', R_x y R_y se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo (in)saturado, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, (heterociclilo)alquilo o (heteroarilo)alquilo.

5. Compuesto, según la reivindicación 4, en el que R', R_x y R_y se seleccionan entre metilo y etilo.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado entre

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazo-1-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

3-(5-ciano-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

éster metílico de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida etílica de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida metílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

amida dimetílica de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3-(4-difluorometoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,6-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-hidroxibenzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-etoxi-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-isopropoxi-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-etoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-propoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-isopropoxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-4-isopropoxi-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopropoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-butoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-ciclopentiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-hidroxi-3-(5-metil-3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[5-metil-3-(1-fenil-etil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

3-(3-ciclohexil-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-p-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

3-[3-(4-tert-butil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-(5-metil-3-O-tolil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-metoxi-3-[3-(3-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-benzamida,

éster tert-butílico de ácido 2-{5-[5-(3,5-dicloro-piridin-4-ilcarbamoil)-2-metoxi-fenoximetil]-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il}-piperidin-1-carboxílico,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(2,4-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-[3-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-4-metoxi-benzamida,

4-benciloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazo-1-5-ilmetoxi)-benzamida,

4-cicloheptiloxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3-(3,5-dimetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi)-benzamida,

3-[3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoxi]-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido de los mismos.

7. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos, según la reivindicación 1, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

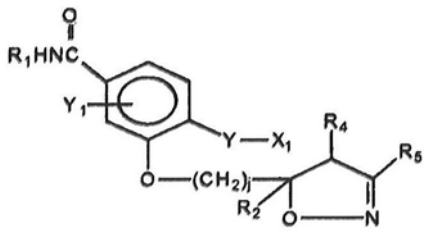
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre corticosteroides, beta antagonistas, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de quimiocinas o antagonistas de receptores muscarínicos.

9. Compuesto, según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de un estado o enfermedad inflamatorios en un paciente.

10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de un estado o enfermedad inflamatorios en un paciente.

11. Compuesto de fórmula I y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del SIDA, asma, artritis, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), granuloma eosinofílico, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis ulcerativa u otras enfermedades inflamatorias en un paciente.

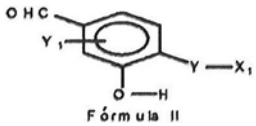
12. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X,



Fórmula X

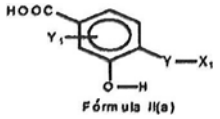
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de:

a) oxidar un compuesto de fórmula II,



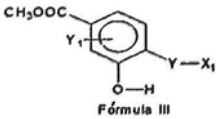
Fórmula II

para formar un compuesto de fórmula II (a),



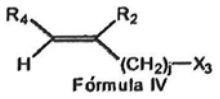
Fórmula II(a)

b) esterificar el compuesto de fórmula II (a) para formar un compuesto de fórmula III,



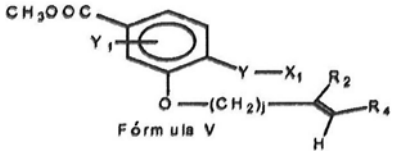
Fórmula III

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV (en el que X_3 es halógeno)



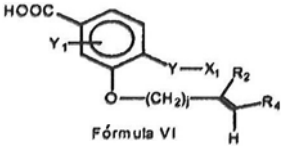
Fórmula IV

para formar un compuesto de fórmula V,



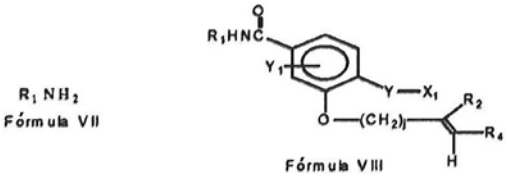
Fórmula V

d) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula V para formar un compuesto de fórmula VI,



Fórmula VI

e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII



Fórmula VIII

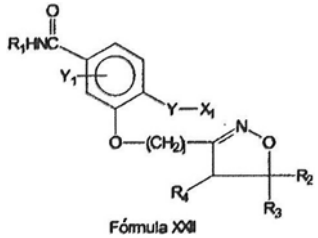
f) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX,

$R_5HC=NOH$ Fórmula IX

para formar un compuesto de fórmula X,

en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

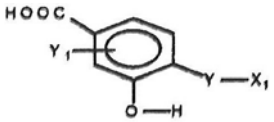
13. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXII,



Fórmula XXII

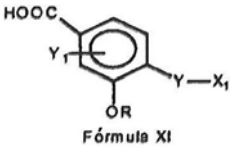
una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de:

a) proteger un compuesto de fórmula II (a),



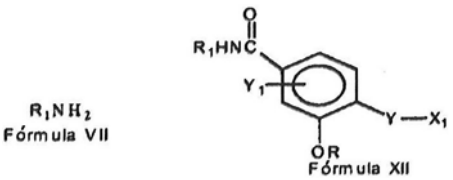
Fórmula II(a)

con un compuesto de fórmula RX_3 (en el que X_3 puede ser halógeno y R es un grupo protector de hidroxi) para formar un compuesto de fórmula XI,



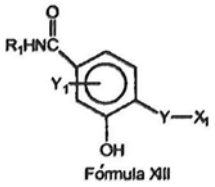
Fórmula XI

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI con un compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula XII



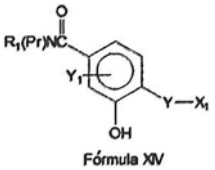
Fórmula XII

c) desproteger el compuesto de fórmula XII para formar un compuesto de fórmula XIII,



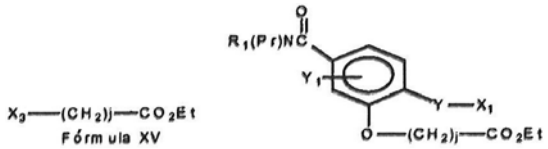
Fórmula XIII

d) N-proteger el compuesto de fórmula XIII para formar un compuesto de fórmula XIV (en el que Pr es un grupo protector de amino),

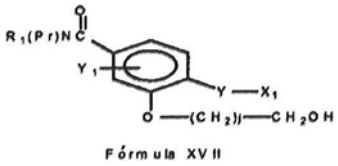


Fórmula XIV

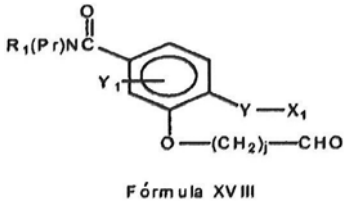
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV (en el que X_3 es tal como se ha definido anteriormente) para formar un compuesto de fórmula XVI,



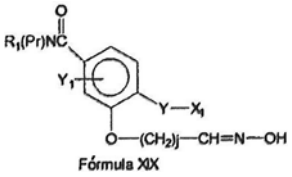
f) reducir el compuesto de fórmula XVI para formar un compuesto de fórmula XVII,



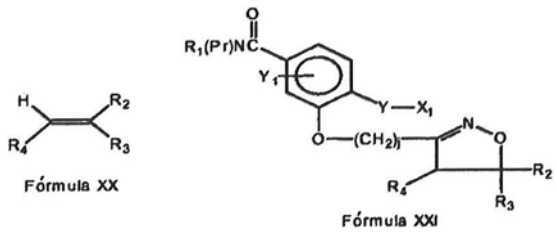
g) oxidar el compuesto de fórmula XVII para formar un compuesto de fórmula XVIII,



h) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XVIII con hidrocloruro de hidroxilamina para formar un compuesto de fórmula XIX,

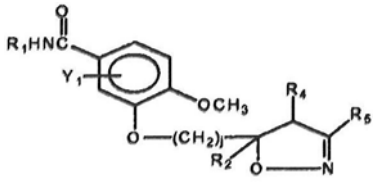


i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIX con un compuesto de fórmula XX para formar un compuesto de fórmula XXI, y



j) deproteger el compuesto de fórmula XXI para formar un compuesto de fórmula XXII, en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

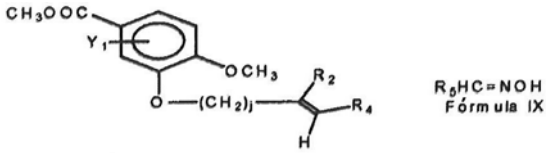
14. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXVI,



Fórmula XXVI

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende las etapas de:

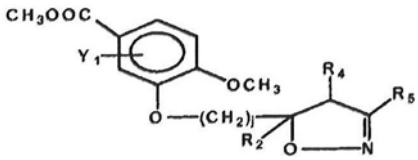
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula IX,



Fórmula XXIII(Fórmula V, en la que Y=O, X_1=CH_3)

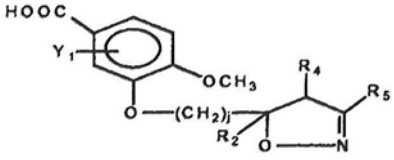
Fórmula IX

para formar un compuesto de fórmula XXIV,



Fórmula XXIV

b) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXV, y



Fórmula XXV

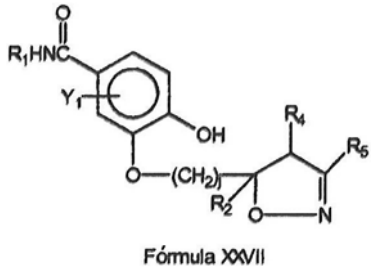
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXV con un compuesto de fórmula VII,

R_1NH_2 Fórmula VII

para formar un compuesto de fórmula XXVI

en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

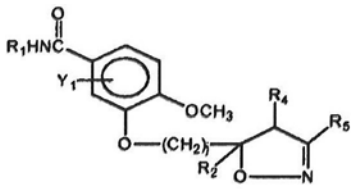
15. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXVII,



Fórmula XXVII

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende:

a) desmetilación de un compuesto de fórmula XXVI

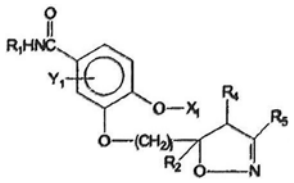


Fórmula XXVI

para formar un compuesto de fórmula XXVII,

en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

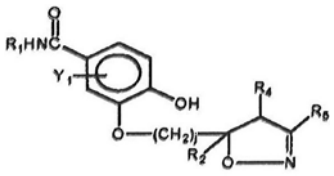
16. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XXIX,



Fórmula XXIX

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, tautómero, racemato, polimorfo o N-óxido del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXVII,



Fórmula XXVII

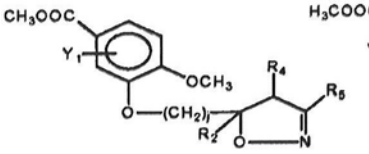
con un compuesto de fórmula XXVIII,

X_1-haluro Fórmula XXVIII

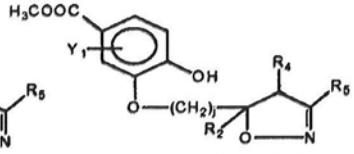
para formar un compuesto de fórmula XXIX; o

(b)

(i) desmetilar un compuesto de fórmula XXIV para formar un compuesto de fórmula XXX,

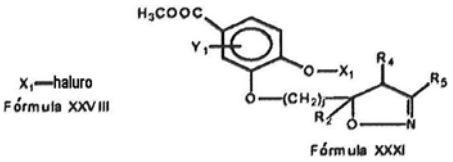


Fórmula XXIV

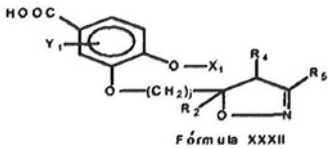


Fórmula XXX

(ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXX con un compuesto de fórmula XXVIII para formar un compuesto de fórmula XXXI,



(iii) hidrolizar el éster del compuesto de fórmula XXXI para formar un compuesto de fórmula XXXII, y



(iv) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XXXII con un compuesto de fórmula VII

R_1NH_2 Fórmula VII

para formar un compuesto de fórmula XXIX,

en el que todos los sustituyentes tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.