



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 259**

51 Int. Cl.:

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742972 .0**

96 Fecha de presentación : **18.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888541**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54

Título: **Compuestos de benzo(d)isoxazol-3-il-amina y utilización de los mismos como ligandos de los receptores vainilloides.**

30

Prioridad: **18.05.2005 DE 10 2005 023 589**
16.08.2005 DE 10 2005 038 947

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2009

73

Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72

Inventor/es: **Frank, Robert;**
Merla, Beatrix;
Reich, Melanie y
Jostock, Ruth

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzo(d)isoxazol-3-il-amina y utilización de los mismos como ligandos de los receptores vainilloides.

La presente invención se refiere a compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de estos compuestos para la producción de medicamentos.

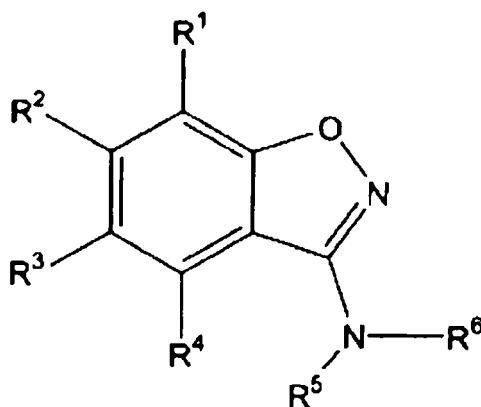
El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, tiene gran importancia en medicina. Actualmente existe una necesidad mundial de terapias contra el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento satisfactorio para el paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto también en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

El receptor vainilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), que frecuentemente también se denomina receptor de la capsaicina, constituye un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral, de forma especialmente preferente dolor neuropático. Este receptor se estimula a través de vainilloides, por ejemplo capsaicina, calor y protones, entre otras cosas, y desempeña un papel principal en el origen del dolor. Además, es importante para otros numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, por ejemplo la migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas; trastornos cognitivos; estados de ansiedad; epilepsia, tos; diarrea; prurito; trastornos del sistema cardiovascular; trastornos alimentarios; dependencia de fármacos; abuso de fármacos y en particular la incontinencia urinaria.

Por consiguiente, un objetivo de la invención consistía en poner a disposición nuevos compuestos que fueran particularmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

Sorprendentemente se ha comprobado que algunos compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I mostrada más abajo son adecuados para el tratamiento del dolor y además presentan una excelente afinidad por el receptor vainilloide subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y, en consecuencia, son particularmente adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos en parte, los receptores vainilloides 1 (receptores VR1/TRPV1).

Por consiguiente, un objeto de la presente invención consiste en compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmula general I,



I

donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -NC; -NO₂; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -(C=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo, alquenileno o

ES 2 331 259 T3

alquilileno lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquilileno lineal o ramificado; siendo como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 igual a un grupo arilo o heteroarilo, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido;

R^5 y R^6 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; $-C(=O)R^{18}$; $-C(=O)NR^{19}R^{20}$; $-C(=S)NR^{21}R^{22}$; $-S(=O)_2R^{23}$; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro del anillo;

R^7 y R^8 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, $-C(=O)R^{15}$ o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro del anillo;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{16} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

R^{14} y R^{23} representan en cada caso, independientemente entre sí, $-NR^7R^8$; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{15} , R^{17} y R^{18} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{19} y R^{20} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

R^{21} y R^{22} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

5 en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

10

Preferentemente, R⁵ y R⁶ no representan al mismo tiempo un grupo seleccionado de entre un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, e hidrógeno.

Preferentemente, los grupos cicloalifáticos están sustituidos en la posición de los sustituyentes R⁵ y R⁶ con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Preferentemente, los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos en cada caso en la posición de los sustituyentes R⁵ y R⁶ con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -NH-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -CH₂-NH-ciclopropilo; -CH₂-N(alquilo(C₁₋₅))ciclopropilo; -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo) y furanilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -S(=O)₂-fenilo y bencilo con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Preferentemente, los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos en cada caso en la posición de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁴ con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -NH-C(=O)-O-(alquilo(C₁₋₅)), -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-(alquilo(C₁₋₅)), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -S(=O)₂-fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Preferentemente, los grupos (hetero)cicloalifáticos arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo. Cuando un grupo cicloalifático presenta uno o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, heteroátomos como miembros de anillo, preferentemente éstos se pueden seleccionar, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.

Como ejemplos de grupos (hetero)cicloalifáticos se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, azepanilo, diazepanilo y ditiolanilo.

En el sentido de la presente invención, por un "sistema de anillo monocíclico o policíclico" se entiende un grupo de hidrocarburo monocíclico o policíclico que puede estar saturado o insaturado y que, en caso dado, puede presentar 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo

consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Un sistema de anillo monocíclico o policíclico puede estar condensado (fusionado), por ejemplo con un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

En caso de presencia de un sistema de anillo policíclico, por ejemplo un sistema de anillo bicíclico, los diferentes anillos pueden presentar, en cada caso independientemente entre sí, un grado de saturación diferente, es decir, pueden ser saturados o insaturados. Preferentemente, un sistema de anillo policíclico es un sistema de anillo bicíclico.

Como ejemplos de grupos arilo condensados con un sistema de anillo monocíclico o policíclico se mencionan: (1,3)-benzodioxolilo y (1,4)-benzodioxanilo.

Los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados tienen en cada caso 5, 6 ó 7 miembros y pueden presentar opcionalmente en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.

También preferentemente, los anillos de los sistemas de anillo monocíclicos o policíclicos arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxo (=O), tioxo (=S), F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-alquilo(C₁₋₅), -N(alquilo(C₁₋₅))₂, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

Si no se indica de otra manera, los grupos arilo o heteroarilo arriba mencionados preferentemente también pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -NH-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -CH₂-NH-ciclopropilo; -CH₂-N(alquilo(C₁₋₅))ciclopropilo; -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -S(=O)₂-fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

También preferentemente, los grupos heteroarilo arriba mencionados presentan en cada caso 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre, como miembros de anillo.

Como ejemplos de grupos arilo se mencionan: fenilo y naftilo (incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo).

Como ejemplos de grupos heteroarilo se mencionan: tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piranilo, tiazolilo, piridinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

Los grupos alifáticos arriba mencionados, es decir, los grupos alquilo, alqueno y alquino, pueden presentar preferentemente 1-10 ó 2-10 átomos de carbono en la parte alquilo y estar sustituidos en caso dado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -O(alquilo(C₁₋₅)), -S(alquilo(C₁₋₅)), -NH(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -OCF₃ y -SCF₃. Los grupos alqueno presentan como mínimo uno, preferentemente 1, 2, 3 ó 4 enlaces dobles C-C y los grupos alquino presentan como mínimo uno, preferentemente 1, 2, 3 ó 4 enlaces triples C-C.

Preferentemente, los grupos alquilo se seleccionan de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, neopentilo y n-hexilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).

Además, los grupos alqueno se seleccionan preferentemente de entre el grupo consistente en vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).

ES 2 331 259 T3

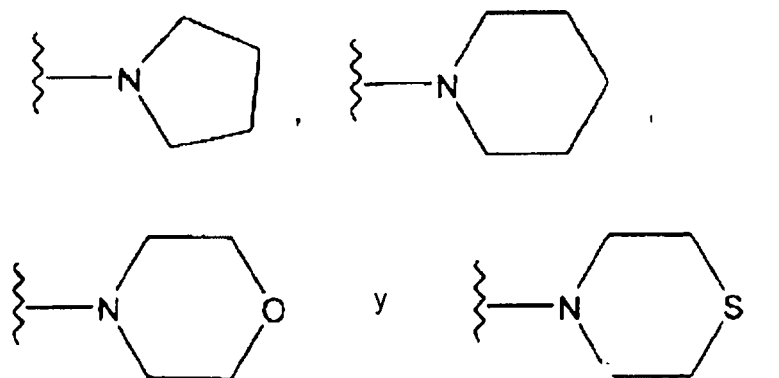
También preferentemente, los grupos alquínilo se seleccionan de entre el grupo consistente en etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, que en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -SH, -OCH₃, -O-C₂H₅, -SCH₃, -S-C₂H₅, -OCF₃, -SCF₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂ y -N(CH₃)(C₂H₅).

Son preferentes los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de fórmula general I, en los que

R¹, R², R³ y R⁴ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -NC; -NO₂; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -C(=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; alquilo(C₁₋₁₀), alquénilo(C₂₋₁₀), alquínilo(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo; siendo como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ igual a un grupo arilo o heteroarilo;

R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; -C(=O)R¹⁸; -C(=O)NR¹⁹R²⁰; -C(=S)NR²¹R²²; -S(=O)₂R²³; alquilo(C₁₋₁₀), alquénilo(C₂₋₁₀), alquínilo(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo; con la condición de que R⁵ y R⁶ no representen al mismo tiempo un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₁₀) e hidrógeno; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en



R⁷ y R⁸ representan en cada caso, independientemente entre sí, H, -C(=O)R¹⁵ o alquilo(C₁₋₁₀); o

R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₁₀), alquénilo(C₂₋₁₀), alquínilo(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R¹² y R¹³ representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁₋₁₀); o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

R¹⁴ y R²³ representan en cada caso, independientemente entre sí, -NR⁷R⁸; alquilo(C₁₋₁₀), alquénilo(C₂₋₁₀), alquínilo(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ representan en cada caso, independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₁₀), alquénilo(C₂₋₁₀), alquínilo(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R¹⁹ y R²⁰ representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₁₀); o

R¹⁹ y R²⁰, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

ES 2 331 259 T3

R²¹ y R²² representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₁₀); o

R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

y

los grupo alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀) arriba mencionados son, en cada caso, lineales o ramificados y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y -NH₂;

los grupos cicloalquilo(C₃₋₈) arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅); -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y -NH₂;

los grupos heterocicloalquilo arriba mencionados tienen en cada caso 4, 5, 6 ó 7 miembros, presentan 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y NH₂;

los grupos arilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, CN, -OH, -SH, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -S-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂, S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -CH₂-NH-ciclopropilo; -CH₂-N(alquilo(C₁₋₅))ciclopropilo; -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, fenilo, fenoxi, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo

los grupos heteroarilo arriba mencionados tienen en cada caso 5 ó 6 miembros, presentan 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅), O-alquilo(C₁₋₅), -S-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -C(=O)NH₂; -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -C(=O)-N(ciclopropil)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo, fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo;

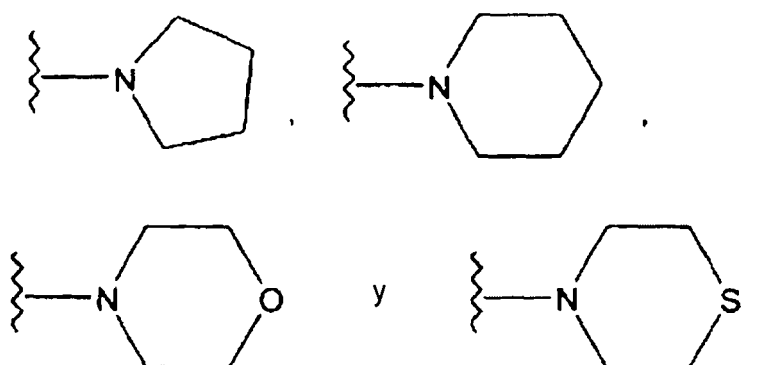
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También son preferentes los compuestos de fórmula general I en los que

R¹, R², R³ y R⁴ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -(C=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-arilo o -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heteroarilo; siendo como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ igual a un grupo arilo o heteroarilo;

R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; -C(=O)R¹⁸; -C(=O)NR¹⁹R²⁰; -C(=S)NR²¹R²²; -S(=O)₂R²³; alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-arilo o -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heteroarilo; con la condición de que R⁵ y R⁶ no representen al mismo tiempo un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₄) e hidrógeno; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en



R^7 y R^8 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, $-C(=O)R^{15}$ o alquilo(C_{1-4}); o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{16} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquini-
lo(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -cicloalquilo(C_{3-8}); heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -
heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -heteroarilo;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo grupo alquilo(C_{1-4}); o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^{14} y R^{23} representan en cada caso, independientemente entre sí, $-NR^7R^8$; alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquini-
lo(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -cicloalquilo(C_{3-8}); heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -
heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -heteroarilo;

R^{15} , R^{17} y R^{18} representan en cada caso, independientemente entre sí, alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquini-
lo(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -cicloalquilo(C_{3-8}); heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -heteroci-
cloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2, 6, 3}))$ -heteroarilo;

R^{19} y R^{20} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-4}); o

R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^{21} y R^{22} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-4}); o

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

y

los grupos alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquini-
lo(C_{2-4}) arriba mencionados son en cada caso lineales o ramifica-
dos y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre
sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CN$; $-OH$; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

los grupos cicloalquilo(C_{3-8}) arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3,
4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CN$; $-OH$;
 $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

los grupos heterocicloalquilo arriba mencionados tienen en cada caso 4, 5, 6 ó 7 miembros, presentan 1 ó 2 he-
teroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno
como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados,
independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CN$; $-OH$; $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

los grupos arilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo fenilo o naftilo que puede estar susti-
tuido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en
F; Cl; Br; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CN$; $-OH$; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-buti-
lo; terc-butilo; metoxi; etoxi; $-N(CH_3)_2$; $-N(C_2H_5)_2$; fenilo, fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo,

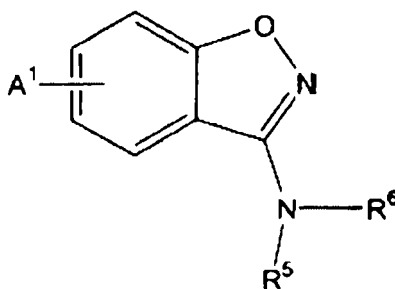
ES 2 331 259 T3

-C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

los grupos heteroarilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo furanilo, tienilo (tiofenilo) o piridinilo y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo, fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son especialmente preferentes los compuestos de fórmula general I'



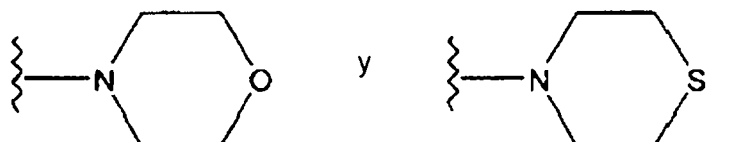
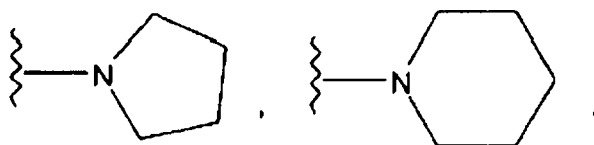
I',

donde

A¹ representa un grupo (hetero)arilo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo y que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi; bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

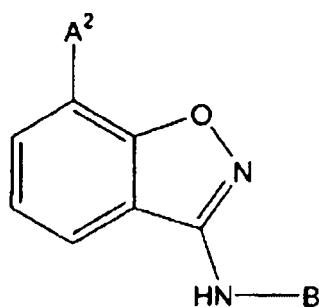
R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; un grupo alquilo seleccionado entre el grupo consistente en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y neopentilo; -C(=O)-fenilo; -(CH₂)₂-fenilo; -(CH₂)₃-fenilo; -(CH₂)₄-fenilo; -(CH₂)₂-piridinilo; -(CH₂)₃-piridinilo; o -(CH₂)₃-piridinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y piridinilo arriba mencionados en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo; con la condición de que R⁵ y R⁶ no representen al mismo tiempo un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en grupos alquilo e hidrógeno; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en

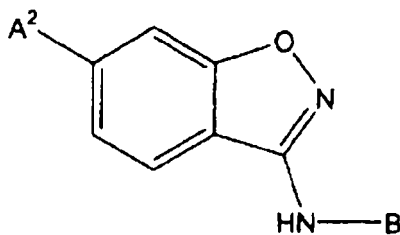


en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular de sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

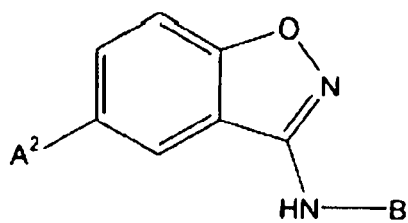
También son preferentes los compuestos según la invención de fórmulas generales I-A, I-B, I-C y I-D,



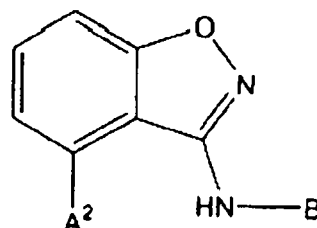
I-A



I-B



I-C



I-D

en cada una de las cuales

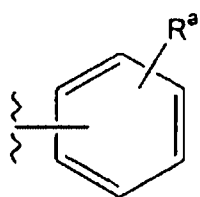
A² representa un grupo (hetero)arilo seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo y que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi; bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

ES 2 331 259 T3

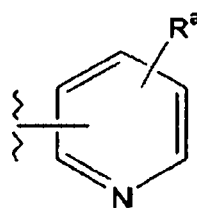
B representa -C(=O)-fenilo; -(CH₂)-fenilo; -(CH₂)₂-fenilo; -(CH₂)₃-fenilo; -(CH₂)-piridinilo; -(CH₂)₂-piridinilo o -(CH₂)₃-piridinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y piridinilo arriba mencionados en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo;

en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular de sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Son totalmente preferentes los compuestos según la invención de fórmulas generales I-A, I-B, I-C e I-D, en cada una de las cuales A³ representa uno de los siguientes grupos A²¹ y A²²:



A²¹

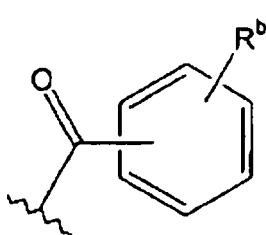


A²²

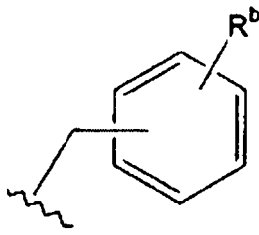
donde

R^a representa en cada caso un grupo seleccionado entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-OH, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo; y

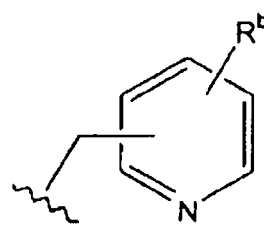
B representa uno de los siguientes grupos B¹, B² y B³,



B¹



B²



B³

donde

R^b representa en cada caso un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃ y -S-C₂H₅;

en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular de sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Preferentemente, los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención no están sustituidos en su posición 3 con un grupo amino libre, es decir, los grupos R⁵ y R⁶ según la invención no representan al mismo tiempo un grupo hidrógeno.

Los compuestos según la invención de mayor preferencia se seleccionan de entre el grupo consistente en

1. bencil-[6-(3-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,

ES 2 331 259 T3

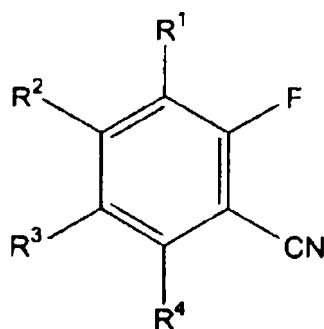
2. bencil-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
3. bencil-(6-*p*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 5 4. bencil-[6-(2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
5. N-[6-(3-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
6. N-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- 10 7. N-(6-*p*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
8. N-[6-(2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
- 15 9. (4-terc-butilbencil)-(6-piridin-2-ilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
10. (4-terc-butilbencil)-[6-(3-metilpiridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
11. (4-terc-butil-bencil)-[6-(6-metilpiridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
- 20 12. (4-terc-butilbencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
13. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-2-ilmetil-amina,
- 25 14. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)piridin-2-ilmetil-amina,
15. piridin-2-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
16. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-3-ilmetil-amina,
- 30 17. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)piridin-3-ilmetil-amina,
18. piridin-3-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 35 19. 2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]benzo[d]isoxazol-6-il}fenol,
20. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-4-ilmetil-amina,
21. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-piridin-4-ilmetil-amina,
- 40 22. piridin-4-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
23. 4-[[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-ilamino]metil]benzonitrilo,
- 45 24. 4-[(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-ilamino)metil]benzonitrilo,
25. 4-[(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-ilamino)metil]benzonitrilo,
26. 4-[[6-(2-hidroxifenil)benzo[d]isoxazol-3-ilamino]metil]benzonitrilo,
- 50 27. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-(3-metilbencil)-amina,
28. (3-metilbencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 55 29. (3-metilbencil)-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
30. 2-[3-(3-metilbencilamino)benzo[d]isoxazol-6-il]fenol,
31. (3-clorobencil)-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
- 60 32. (3-clorobencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
33. (3-clorobencil)-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina y
- 65 34. 2-[3-(3-clorobencilamino)benzo[d]isoxazol-6-il]fenol,

y en cada caso sus sales correspondientes, en particular sus sales de adición clorhidrato, y en cada caso opcionalmente en forma de sus solvatos correspondientes.

También pueden ser preferentes los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención que en el ensayo FLIPR, a una concentración $10\text{ }\mu\text{M}$, presentan una inhibición de la afluencia de iones Ca^{2+} en los ganglios de raíz dorsal de la rata de como mínimo un 10%, preferentemente como mínimo un 30%, de forma especialmente preferente como mínimo un 50%, de forma totalmente preferente como mínimo un 70% y de forma todavía más preferente como mínimo un 90%, en comparación con la inhibición máxima de la afluencia de iones Ca^{2+} alcanzable con capsaicina a una concentración de $10\text{ }\mu\text{M}$.

En el ensayo FLIPR se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en el Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.), tal como se describe más abajo.

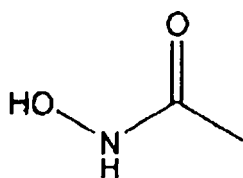
Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para preparar los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención, de acuerdo con el cual un compuesto 2-fluorobenzonitrilo dado el caso sustituido, de fórmula general II,



II

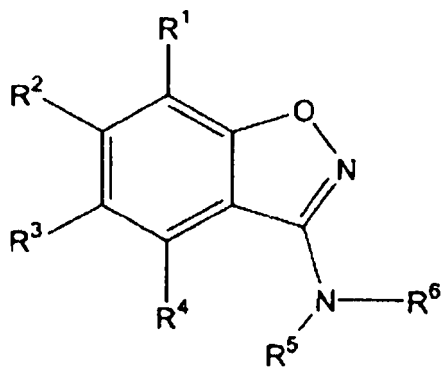
donde los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado arriba indicado,

se somete a reacción, en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y diclorometano, en presencia de una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal alcoholato de metal alcalino, de forma especialmente preferente en presencia de una sal alcoholato de metal alcalino seleccionada de entre el grupo consistente en metanolato de potasio, metanolato de sodio, terc-butilato de potasio y terc-butilato de sodio, con ácido acetohidroxámico, de fórmula III



III

preferentemente a temperaturas de 20°C a 100°C , para obtener un compuesto de fórmula general I



I

ES 2 331 259 T3

en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso un grupo hidrógeno,

y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

5

y a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, con como mínimo un isocianato de fórmula general $R^{19}-N=C=O$, donde R^{19} tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo hidrógeno y R^6 representa $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, teniendo R^{19} el significado arriba indicado y representando R^{20} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

10

a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, con como mínimo un isotiocianato de fórmula general $S=C=N-R^{21}$, en la que R^{21} tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo hidrógeno y R^6 representa $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$, teniendo R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{22} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

15

y en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo hidrógeno y R^6 representa $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$ o $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$, teniendo R^{19} y R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{20} y R^{22} en cada caso un grupo hidrógeno, se somete a reacción en un medio de reacción, seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada de entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG- R^{20} o de fórmula general LG- R^{22} , representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^{22} y R^{24} en cada caso el significado arriba mencionado a excepción de hidrógeno, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

25

en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción, seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG- R^5 o de fórmula general LG- R^6 , representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^5 y R^6 en cada caso el significado arriba mencionado, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

45

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente diclorometano, en presencia de como mínimo un agente reductor, preferentemente en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^5-C(=O)-H$, donde R^5 tiene el significado arriba indicado a excepción de H, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$ y $-S(=O)_2R^{23}$, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

50

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente piridina, con como mínimo un compuesto de la fórmula general $R^{18}-C(=O)-LG$, en la que R^{18} tiene el significado arriba indicado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

60

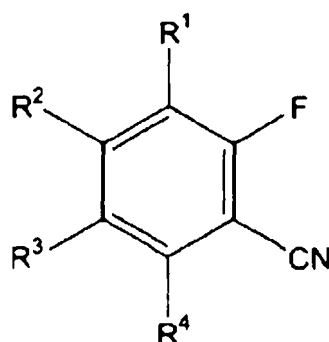
como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo un reactivo de acoplamiento seleccionado

65

preferentemente de entre el grupo consistente en hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), N¹-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetano-aminio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), en caso
 5 dado en presencia de como mínimo una base inorgánica seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y diisopropietilamina, preferentemente a temperaturas de -70°C a 100°C, con como mínimo un compuesto de fórmula general R¹⁸-C(=O)-OH, en la que R¹⁸
 10 tiene el significado arriba indicado, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R¹ a R⁴ tienen el significado arriba indicado, R⁵ representa un grupo -C(=O)R¹⁸ y R⁶ representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

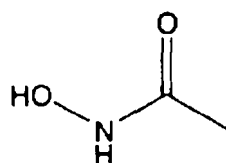
como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R¹-R⁴ tienen el significado arriba indicado
 15 y los grupos R⁵ y R⁶ representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo una base inorgánica seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y diisopropietilamina,
 20 con como mínimo un compuesto de fórmula general R²³-S(=O)₂-LG, en la que R²³ tiene el significado arriba indicado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R¹ a R⁴ tienen el significado arriba indicado, R⁵ representa un grupo -S(=O)₂R²³ y R⁶ representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso
 25 dado se purifica y/o en caso dado se aísla.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para la producción de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina según la invención, de acuerdo con el cual un compuesto de 2-fluorobenzonitrilo dado el caso
 30 sustituido, de fórmula general II,



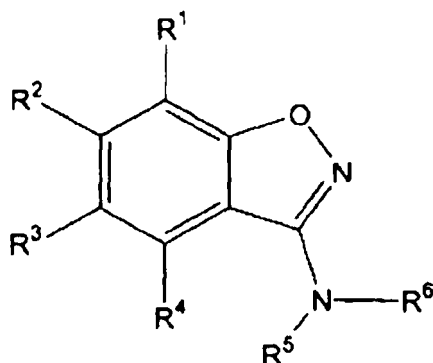
II

donde los grupos R¹, R², R³ y R⁴ representan un grupo saliente, preferentemente un átomo de bromo, se somete a
 50 reacción en un medio de reacción, seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y diclorometano, en presencia de una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal alcoholato de metal alcalino, de forma especialmente preferente en presencia
 55 de una sal alcoholato de metal alcalino seleccionada entre el grupo consistente en metanolato de potasio, metanolato de sodio, terc-butilato de potasio y terc-butilato de sodio, con un ácido acetohidroxámico de fórmula III



III

preferentemente a temperaturas de 20°C a 100°C, para obtener un compuesto de fórmula general I



I

en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, con como mínimo un isocianato de fórmula general R^{19} -N=C=O, en la que R^{19} tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo hidrógeno y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰, teniendo R^{19} el significado arriba indicado y representando R^{20} hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, con como mínimo un isotiocianato de fórmula general S=C=N-R²¹, en la que R^{21} tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa hidrógeno y R^6 representa -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{22} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa hidrógeno y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰ o -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{19} y R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{20} y R^{22} en cada caso hidrógeno, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R²⁰ o de la fórmula general LG-R²², representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^{22} y R^{24} en cada caso el significado arriba mencionado a excepción de hidrógeno, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R⁵ o de fórmula general LG-R⁶, representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^5 y R^6 en cada caso el significado arriba mencionado, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

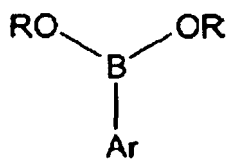
como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente diclorometano, en presencia de como mínimo un agente reductor, preferentemente en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano, con como mínimo un compuesto de fórmula general R^5 -(C=O)-H, en la que R^5 tiene el significado arriba
 5 indicado a excepción de H, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$ y $-S(=O)_2R^{23}$, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción, preferentemente piridina,
 10 con como mínimo un compuesto de fórmula general R^{18} -C(=O)-LG, en la que R^{18} tiene el significado arriba indicado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente entre el grupo consistente en dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo un reactivo de acoplamiento seleccionado
 20 preferentemente de entre el grupo consistente en hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), N' -(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetano-aminio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HOAt), en caso
 25 dado en presencia de como mínimo una base inorgánica seleccionada preferentemente de entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica seleccionada preferentemente de entre el grupo consistente en trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y diisopropietilamina, preferentemente a temperaturas de -70°C a 100°C, con como mínimo un compuesto de fórmula general R^{18} -C(=O)-OH, en la que R^{18} tiene el significado arriba indicado, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^4
 30 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción seleccionado preferentemente de entre el grupo consistente en acetonitrilo, tolueno, dimetilformamida, benceno, etanol, metanol y mezclas
 35 correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo una base inorgánica seleccionada preferentemente de entre el grupo consistente en carbonato de potasio y carbonato de cesio, o de una base orgánica seleccionada preferentemente entre el grupo consistente en trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y diisopropietilamina, con como mínimo un compuesto de fórmula general R^{23} -S(=O)₂-LG, en la que R^{23} tiene el significado
 40 arriba indicado y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-S(=O)_2R^{23}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y en cada caso el compuesto de fórmula general I así obtenido, en el que como mínimo uno de los grupos R^1 a R^4 representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma
 45 totalmente preferente un átomo de bromo, y los demás grupos tienen el significado arriba indicado, en caso dado se somete a reacción en como mínimo un medio de reacción, preferentemente en como mínimo un medio de reacción seleccionado entre el grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, dietil éter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, tolueno, N-metilpirrolidina y agua o
 50 mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo una base y un catalizador que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio, bifosfato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, [1,4]-diazabicyclo-[2.2.2]-octano, diisopropilamina, diisopropiletilamina y N-metilpirrolidona, y un catalizador que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, paladio(0)bis(dibencilidenacetona), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)dicloropaladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), cloruro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloro(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(aceto)bis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bistrifenilfosfina-
 60 paladio (II), acetato de bistrifenilfosfinapaladio (II) y cloruro de hierro (III), de forma especialmente preferente en presencia de un carbonato alcalino y un catalizador de paladio, de forma totalmente preferente en presencia de carbonato de sodio y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), en caso dado en presencia de como mínimo un ligando que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de un ligando que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), triciclohexilfosfina, tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina, tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, trifenilfosfina y sales de imidazolio, en caso dado utilizando radiación de microondas, con
 65 como mínimo un ácido bórico de la siguiente fórmula,



en la que Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido con el significado arriba indicado y R representa hidrógeno o un grupo orgánico, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo, o dos de los grupos R, junto el grupo -O-B-O- que los une, forman un heterocicloalquilo, y el compuesto de fórmula general I así obtenido, en la que como mínimo uno de los grupos R¹ a R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

o en cada caso el compuesto de fórmula general I así obtenido, en el que como mínimo uno de los grupos R¹ a R⁴ representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, y los demás grupos tienen el significado arriba indicado, se somete a reacción con un compuesto organometálico de fórmula general R'-M-X, en la que R' representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido con el significado arriba indicado, M representa un ion de un metal de transición, preferentemente un ion magnesio o zinc, y X representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, en caso dado en como mínimo un medio de reacción, preferentemente en como mínimo un medio de reacción seleccionado entre el grupo consistente en metanol, acetato de etilo, etanol, isopropanol, dietil éter, dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, tolueno, N-metilpirrolidina y agua o mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo un catalizador que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de un catalizador que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio, paladio (0)bis(dibencilidenacetona), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)dicloropaladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), cloruro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloro(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(aceto)bis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II), acetato de bistrifenilfosfinapaladio (II) y cloruro de hierro (III), de forma especialmente preferente en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), y el compuesto de fórmula general I así obtenido, en la que como mínimo uno de los grupos R¹ a R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla.

Los compuestos de fórmula general I en los que como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -C(=O)-H y -C(=O)-(alquilo(C₁₋₅)), se pueden transformar con como mínimo un compuesto de fórmula general H₂N (ciclopropilo), preferentemente en como mínimo un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, metanol y etanol o mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo un agente reductor que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de como mínimo un agente reductor que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y diacetoxiborohidruro de sodio, o en presencia de como mínimo un catalizador, preferentemente en presencia de paladio/carbono o en presencia de un catalizador de rodio, bajo atmósfera de hidrógeno, preferentemente a una temperatura de -100°C a 200°C, para obtener como mínimo un compuesto correspondiente de fórmula general I en la que como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -CH(alquilo(C₁₋₅))-NH-(ciclopropilo) y -CH₂-NH-ciclopropilo, y en caso dado este compuesto se puede purificar y/o aislar.

Los compuestos de fórmula general I en los que como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -CH(alquilo(C₁₋₅))-NH-(ciclopropilo) y -CH₂-NH-ciclopropilo, se pueden transformar con como mínimo un compuesto de fórmula general Z-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), en la que Z representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, en caso dado en como mínimo un medio de reacción, preferentemente en como mínimo un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, dietil éter, tolueno, acetonitrilo y dimetilformamida, o mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina y diisopropilamina, preferentemente a una temperatura de -70°C a 200°C, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -CH(alquilo(C₁₋₅))-N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅) y -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), y en caso dado este compuesto se puede purificar y/o aislar.

Los compuestos de fórmula general I en los que como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -CH (alquilo(C_{1-5}))-NH-(ciclopropilo) y -CH₂-NH-ciclopropilo, se pueden transformar con como mínimo un compuesto de fórmula general Z-C(=O)-alquilo(C_{1-5}) o Z-C(=O)-fenilo, donde Z representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, en caso dado en como mínimo un medio de reacción, preferentemente en como mínimo un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, dietil éter, tolueno, acetonitrilo y dimetilformamida, o mezclas correspondientes, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina y diisopropilamina, preferentemente a una temperatura de -70°C a 200°C, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en -CH(alquilo(C_{1-5}))-N(ciclopropil)-C(=O)-alquilo(C_{1-5}) y -CH(alquilo(C_{1-5}))-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-alquilo(C_{1-5}) y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo, y en caso dado este compuesto se puede purificar y/o aislar.

Los compuestos de fórmula general I en los que como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo -C(=O)-O-alquilo(C_{1-5}), se pueden someter a reacción en un medio de reacción, preferentemente en un medio de reacción seleccionado de entre el grupo consistente en metanol, etanol, agua, isopropanol y mezclas correspondientes, en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de monohidrato de hidróxido de litio, a temperaturas entre 0°C y 50°C, para obtener compuestos de fórmula general I donde como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido como mínimo con un grupo -C(=O)-OH.

Los productos químicos y los componentes de reacción utilizados en las reacciones arriba descritas se pueden obtener en el mercado o se pueden producir de acuerdo con los métodos habituales conocidos por los especialistas.

Además, las reacciones arriba descritas también se pueden llevar a cabo en cada caso bajo las condiciones usuales conocidas por los especialistas, por ejemplo en lo que respecta a la presión, la temperatura, la atmósfera de gas protector o el orden de adición de los componentes. Dado el caso, los especialistas pueden determinar, mediante sencillos ensayos preliminares, el modo de proceder óptimo bajo las condiciones correspondientes.

Si así se desea y/o requiere, los productos intermedios y finales obtenidos mediante las reacciones arriba descritas se pueden purificar y/o aislar en cada caso mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Procedimientos de purificación adecuados son, por ejemplo, procedimientos de extracción y procedimientos cromatográficos, como cromatografía en columna o cromatografía preparatoria.

Todos los pasos de procedimiento arriba descritos, y también la purificación y/o el aislamiento de productos intermedios o finales, se pueden llevar a cabo parcial o totalmente bajo atmósfera de gas inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

Los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se pueden aislar en forma de sus bases libres, en forma de sus ácidos libres y también en forma de las sales correspondientes, en particular sales fisiológicamente compatibles.

Las bases libres de cada uno de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente en sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico.

Las bases libres de cada uno de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención también se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes con el ácido libre o con una sal de un sucedáneo de un azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfame.

Correspondientemente, los ácidos libres de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes mediante reacción con una base adecuada. Como ejemplos se mencionan sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales amónicas $[NH_xR_{4-x}]^+$, en las que $x = 0, 1, 2, 3$ ó 4 y R representa un grupo alquilo(C_{1-4}) lineal o ramificado.

En caso dado, los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o las sales correspondientes de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de sus solvatos, preferentemente en forma de sus hidratos, mediante métodos habituales conocidos por los especialistas.

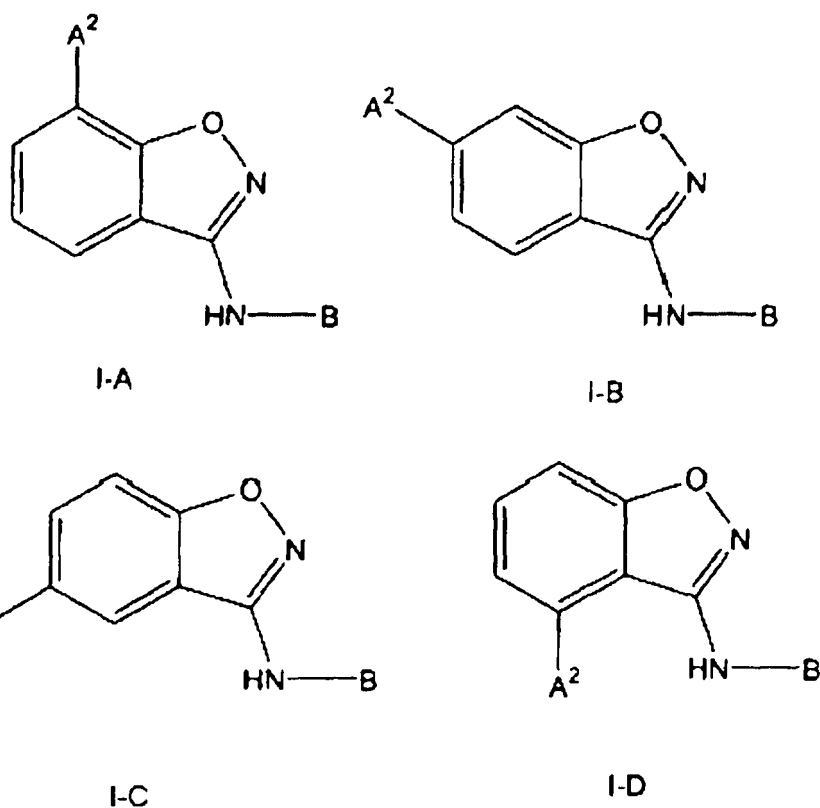
Si, después de su preparación, los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se obtienen en forma de una mezcla de sus estereoisómeros, preferentemente en forma de sus racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante procedimientos habituales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan: procedimientos de separación

cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía de líquidos bajo presión normal o presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y procedimientos de cristalización fraccionada. En este contexto se pueden separar entre sí principalmente los enantiómeros individuales, por ejemplo de sales diastereoisoméricas formadas, mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

Los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención, y también en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, por consiguiente, son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en un medicamento que contiene como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención, incluyendo también los compuestos tal como se han definido más arriba, representando uno de los grupos R^5 y R^6 un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en grupos lineales o ramificados, saturados o insaturados, sustituidos como mínimo de forma simple o no sustituidos, e hidrógeno, y representando el otro de los grupos R^5 y R^6 un grupo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, y teniendo los demás grupos el significado arriba indicado; y en caso dado también una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Un medicamento especialmente preferente contiene como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención de fórmulas generales I-A, I-B, I-C e I-D,



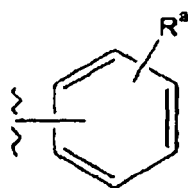
en cada una de las cuales

A^2 representa un grupo (hetero)arilo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo y que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-SCF_3$; $-SF_5$; $-CN$; $-OH$; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-N(C_2H_5)_2$; fenilo; fenoxi; bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-CH_3$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-C_2H_5$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH_3)_3$, $-CH_2-NH-ciclopropilo$, $-CH_2-N(ciclopropil)-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2-N(ciclopropil)-S(=O)_2-C_2H_5$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-CH_3$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-C_2H_5$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH_3)_3$ y $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo$;

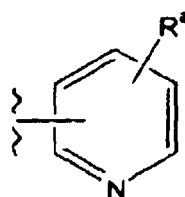
B representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y neopentilo; -C(=O)-fenilo; -(CH₂)-fenilo; -(CH₂)₂-fenilo; -(CH₂)₃-fenilo; -(CH₂)-piridinilo; -(CH₂)₂-piridinilo o -(CH₂)₃-piridinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y piridinilo arriba mencionados en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo;

en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Un medicamento totalmente preferente contiene como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención de fórmulas generales I-A, I-B, I-C e I-D, en cada una de las cuales A² representa uno de los siguientes grupos A²¹ y A²²:



A²¹



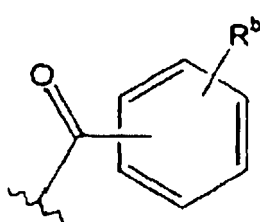
A²²

en los que

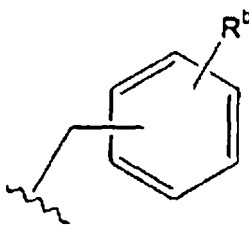
R^a representa en cada caso un grupo seleccionado entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-OH, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo; y

B representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y neopentilo;

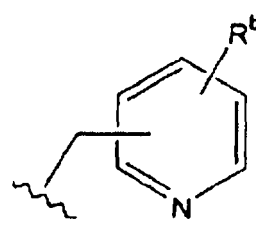
o representa uno de los siguientes grupos B¹, B² y B³,



B¹



B²



B³

en los que

R^b representa en cada caso un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃ y -S-C₂H₅.

El medicamento especialmente preferente contiene como mínimo un compuesto según la invención tal como se define más arriba y/o como mínimo un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en

35. ácido 2-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico,

36. 4-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo,

ES 2 331 259 T3

37. N-neopentil-5-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina,
38. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzonitrilo,
39. N-metil-3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida,
40. ácido 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico,
41. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo,
42. N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)metanosulfonamida,
43. N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,
44. N-ciclopropil-N-(2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,
45. 5-(3-(((ciclopropilamino)metil)-4-metoxifenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina,
46. 5-(3-(((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina,
47. 2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído,
48. 2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído,
49. N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)benzamida,
50. N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,
51. 5-(3-(((ciclopropilamino)metil)fenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina y
52. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído;

y en cada caso sus sales correspondientes, en particular sus sales de adición clorhidrato, y en cada caso opcionalmente sus solvatos correspondientes.

Estos medicamentos según la invención son particularmente adecuados para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, al menos parcialmente, los receptores vainilloides 1.

Preferentemente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente enfermedades inflamatorias intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

De forma especialmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

De forma totalmente preferente, el medicamento según la invención es adecuado para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente del dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la regulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1), preferentemente para la inhibición del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor vainilloide 1-(VR1/TRPV1).

Preferentemente se utiliza como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen al menos parcialmente los receptores vainilloides 1.

De forma especialmente preferente se utiliza como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente enfermedades inflamatorias intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

De forma totalmente preferente se utiliza como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; migraña; depresiones; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente desarrollo de tolerancia frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo.

De forma todavía más preferente se utiliza como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; y/o de la incontinencia urinaria.

El medicamento según la invención es adecuado para ser administrado a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y lactantes.

El medicamento según la invención se puede presentar y administrar en forma de medicamento líquido, semisólido o sólido, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones,

pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido. Además de como mínimo un compuesto de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención, el medicamento según la invención contiene normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, que preferentemente se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en materiales vehículo, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir, por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos. Para la administración oral son adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, jugos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y aerosoles.

Los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos utilizados en el medicamento según la invención se pueden presentar en un depósito, en forma disuelta o en un parche, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, como preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados administrables por vía oral o percutánea también pueden liberar los compuestos correspondientes de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención de forma retardada.

La preparación de los medicamentos según la invención tiene lugar con ayuda de los medios, dispositivos, métodos y procedimientos habituales y conocidos en el estado actual de la técnica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editores A. R. Gennaro, 17 Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, en particular en el volumen 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

La cantidad del compuesto correspondiente de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituido según la invención que se ha de administrar a los pacientes es variable y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran entre 0,005 y 100 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 75 mg/kg de peso corporal del paciente, de como mínimo uno de estos compuestos según la invención.

Métodos farmacológicos

I. Análisis funcional en el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar en el receptor vainilloide 1 (VR1/TRPV1) de la especie rata se puede determinar con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con este ensayo se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} a través del canal del receptor con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.).

Método

Medio completo: 50 ml HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FCS (suero bovino fetal, Gibco Invitrogen, GmbH, Karlsruhe, Alemania, activado por calor);

2 mm L-glutamina (Sigma, Munich, Alemania);

1% en peso de solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/ml de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

Placa de cultivo celular: placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) se revisten adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) diluyendo la laminina a una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ con PBS (libre de Ca-Mg PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Se toman partes alícuotas con una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$ en laminina y se guardan a -20°C . Las partes alícuotas se diluyen con PBS en una proporción de 1:10 a 10 $\mu\text{g/ml}$ de laminina y en cada pocillo de la placa de cultivo celular se depositan con la pipeta 50 μl de esta solución. Las placas de cultivo celular se incuban durante como mínimo dos horas a 37°C , la solución sobrenadante se aspira y cada pocillo se lava dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular revestidas se guardan con PBS sobrenadante, y éste sólo se retira directamente antes de la carga de las células.

Preparación de las células

A unas ratas decapitadas se les extirpa la columna vertebral y ésta se introduce directamente en un tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) frío, es decir, dispuesto en un baño de hielo, mezclado con un 1% en volumen (por ciento en volumen) de una solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria). La columna vertebral se divide longitudinalmente y se retira el conducto

ES 2 331 259 T3

vertebral junto con las fascias. A continuación se retiran los ganglios de la raíz dorsal (DRG; dorsal root ganglia) y de nuevo se guardan en tampón HBSS frío mezclado con un 1% en volumen de una solución A-A. Los DRG completamente libres de restos de sangre y nervios espinales se trasladan en cada caso a 500 μ l de colagenasa fría de tipo 2 (PAA, Pasching, Austria) y se incuban durante 35 minutos a 37°C. Después de añadir un 2,5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), la mezcla se incuba durante otros 10 minutos a 37°C. Una vez completa la incubación, la solución enzimática se retira cuidadosamente con la pipeta y los DRG restantes se mezclan en cada caso con 500 μ l de medio completo.

Los DRG se suspenden en cada caso varias veces, se extraen mediante una jeringa a través de cánulas nº 1, nº 12 y nº 16 y se trasladan a tubos Falcon de 50 ml. Éstos se rellenan hasta 15 ml con medio completo. El contenido de cada tubo Falcon se filtra a través de un elemento de filtro Falcon de 70 μ m y se centrifuga durante 10 minutos a 1.200 revoluciones y a temperatura ambiente. La pella resultante se recoge en cada caso en 250 μ l de medio completo y se calcula la cantidad de células.

La cantidad de células en la suspensión se ajusta a 3×10^5 por ml y en cada uno de los pocillos de las placas de cultivo celular revestidas tal como se describe más arriba, se depositan 150 μ l de esta suspensión. Las placas se dejan reposar de dos a tres días en una estufa incubadora a 37°C con un 5% en volumen de CO₂ y una humedad relativa del aire del 95%.

A continuación, las células se cargan con 2 μ M de Fluo-4 y un 0,01% en volumen de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C, se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el Ca²⁺.

En este proceso se mide la fluorescencia dependiente del Ca²⁺ antes y después de la adición de sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 540$ nm). La cuantificación tiene lugar a través de la medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) a lo largo del tiempo.

Ensayo FLIPR

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μ M) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca²⁺ se compara con el control (10 μ M de capsaicina). De ello resulta la indicación en % de activación con respecto a la señal de Ca²⁺ después de la adición de 10 μ M de capsaicina (CP). Después de 5 minutos de incubación, se aplican 100 nM de capsaicina y también se calcula la afluencia de Ca²⁺.

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una disminución de la afluencia de Ca²⁺. Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con 10 μ M de capsaicina.

Se llevan a cabo determinaciones triples (n = 3) y éstas se repiten como mínimo en 3 experimentos independientes (N = 4).

Partiendo de la inhibición porcentual a través de diferentes concentraciones de los compuestos de fórmula general I a ensayar, se calculan las concentraciones de inhibición IC₅₀, que provocan una inhibición de un 50 por ciento de la capsaicina.

II. Análisis funcionales en el receptor vainilloide (VR1)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a analizar con respecto al receptor vainilloide (VR1) también se puede determinar con el ensayo descrito a continuación. De acuerdo con este ensayo se cuantifica la afluencia de Ca²⁺ a través del canal con ayuda de un colorante sensible al Ca²⁺ (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE. UU.).

Método

Se transfectan células de ovario de hámster chino (células CHOK1, European Collection of Cell Cultures (ECACC) Gran Bretaña) de forma estable con el gen VR1. Para realizar los análisis funcionales, estas células se disponen en placas negras de 96 pocillos con fondo claro revestidas de poli-D-lisina (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) con una densidad de 25.000 células/pocillo. Las células se incuban durante una noche a 37°C y con un 5% de CO₂ en un medio de cultivo (Mezcla Nutriente de Ham F12, 10% en volumen FCS (suero de ternera fetal, 18 μ g/ml de L-prolina). El día siguiente, las células se incuban con Fluo-4 (Fluo-4 2 μ M, Pluronic F127 0,01% en volumen, Molecular Probes en HBSS (solución salina tamponada de Hank), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 minutos a 37°C. A continuación, las placas se lavan 3 veces con tampón HBSS y, después de otros 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se someten al ensayo FLIPR para medir el Ca²⁺. En este proceso se mide la fluorescencia dependiente del Ca²⁺ antes y después de la adición de las sustancias a ensayar (longitud de onda $\lambda_{\text{ex}} = 488$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 540$ nm). La cuantificación tiene lugar a través de la medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) a lo largo del tiempo.

Ensayo FLIPR

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μm) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (10 μm de capsaicina) (% de activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de 10 μm de capsaicina). Después de 5 minutos de incubación, se aplican 100 nm de capsaicina y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los agonistas y antagonistas desensibilizadores conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable con 10 μm de capsaicina.

III. Ensayo de formalina en ratones

Los estudios para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se llevan a cabo en el ensayo de formalina en ratones macho (NMRI, peso corporal 20 a 30 g; Iffa, Credo, Bélgica).

De acuerdo con D. Dubuisson y col., Pain 1977, 4, 161-174, en el ensayo de formalina se distingue entre la primera fase (temprana) (0 a 15 minutos después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 a 60 minutos después de la inyección de formalina). La fase temprana constituye un modelo de dolor agudo como reacción directa a la inyección de formalina, mientras que la fase tardía se considera un modelo de dolor persistente (crónico) (T.J.Coderre y col., Pain 1993, 52, 259-285). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

Los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención se estudian en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener información sobre el efecto de los mismos en el dolor crónico/inflamatorio.

El momento de la administración de los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos según la invención antes de la inyección de formalina se elige en función del tipo de administración de los compuestos según la invención. La administración intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal de las sustancias de ensayo se lleva a cabo 5 minutos antes de la inyección de formalina. Ésta se realiza mediante una sola inyección subcutánea de formalina (20 μl , solución acuosa al 1%) en la parte dorsal de la pata trasera derecha, con lo que se induce una reacción nociceptiva en los animales de experimentación con libertad de movimiento, que los animales manifiestan claramente lamiéndose y mordiendo la pata en cuestión.

A continuación se registra de modo continuo el comportamiento nociceptivo mediante la observación de los animales durante un período de estudio de tres minutos en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina (21 a 24 minutos después de la inyección de formalina). La cuantificación del comportamiento del dolor se lleva a cabo sumando los segundos en los que los animales se lamen y muerden la pata en cuestión durante el período de estudio.

La comparación se lleva a cabo en cada caso con animales de control a los que se les administra un vehículo (solución acuosa de cloruro sódico al 0,9% en peso) en lugar de los compuestos según la invención antes de la administración de formalina.

El efecto de las sustancias en el ensayo de formalina se calcula como la variación en porcentaje con respecto al control correspondiente en base a la cuantificación del comportamiento de dolor.

Después de la inyección de sustancias con efecto antinociceptivo en el ensayo de formalina, los comportamientos descritos de los animales, es decir, lamerse y morderse, se reducen o se eliminan.

La invención se explica a continuación mediante ejemplos. Estas explicaciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos producidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

Abreviaturas

ac.	Acuoso
APCI	Ionización química a presión atmosférica
eq.	Equivalente de cantidad de sustancia

DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
5 DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
10 sat.	Saturado
h	Horas
15 min	Minutos
NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
MeOH	Metanol
20 TA	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

Los productos químicos y disolventes utilizados han sido adquiridos comercialmente en los proveedores habituales (Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, etc.) o han sido sintetizados mediante métodos conocidos por los especialistas.

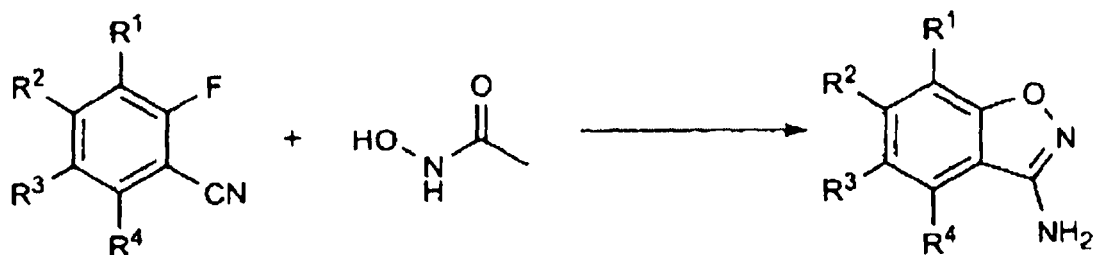
Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt.

Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo mediante placas preparadas para HPTLC, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

Las proporciones de mezcla de disolventes o eluyentes para los análisis cromatográficos están indicadas siempre en volumen/volumen.

La analítica se realiza mediante espectroscopía de masas y NMR.

Instrucciones generales para la preparación de la estructura básica de benzoisoxazol



La estructura básica de los benzoisoxazoles según la invención se preparó análogamente a las instrucciones de Palermo (M.G. Palermo, Tetrahedron Lett. 1996; 37; 17; 2885-2886). La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y en consecuencia sirve como parte de esta exposición. A diferencia de las instrucciones arriba indicadas, la purificación de los compuestos de benzoisoxazol se llevó a cabo en parte mediante precipitación de la sal HCl correspondiente.

Realización

En un matraz de tres bocas se suspendió ácido acetohidroxámico (1,1 eq.) en DMF (1,45 ml/mmol de ácido acetohidroxámico). Después se añadió *t*-butilato de potasio (1,1 eq.) bajo gas inerte. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se combinó con 2-fluorobenzonitrilo (1 eq.) dado el caso sustituido.

ES 2 331 259 T3

La carga de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 1 h a dicha temperatura. Después de que se enfriara, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla (1,8 ml/mmol de ácido acetohidroxiámico) de proporciones volumétricas iguales de una disolución de NaCl y acetato de etilo y se agitó bien durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato (0,8 ml/mmol de ácido acetohidroxiámico en cada caso).

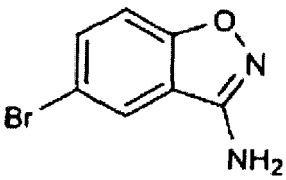
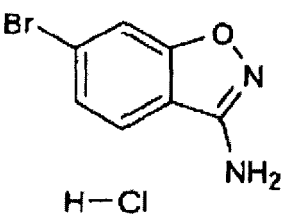
Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron 3 veces con una disolución saturada de NaCl (0,8 ml/mmol de ácido acetohidroxiámico en cada caso) y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio.

El sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se concentró primero en un evaporador rotativo y a continuación en una bomba de aceite.

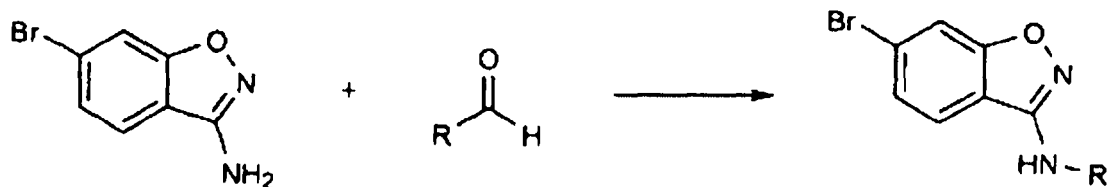
En algunos casos resultó ventajoso precipitar el clorhidrato obtenido para una mayor purificación.

Para ello, el residuo se disolvió en metil etil cetona (8,7 ml/g de residuo). Después de añadir agua (0,1 ml/g de residuo), se añadió gota a gota trimetilclorosilano (0,7 ml/g de residuo) bajo agitación lenta y enfriamiento con agua helada. El matraz se guardó en un frigorífico a lo largo de un noche, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó en el desecador con ayuda de pentóxido de fósforo como agente de deshidratación.

Los compuestos A y B se prepararon de acuerdo con las siguientes instrucciones:

	Benzoisoxazol	Rendimiento
A		42%
B		42%

Instrucciones generales para la aminación reductora de la estructura principal benzoisoxazol sustituida con amino

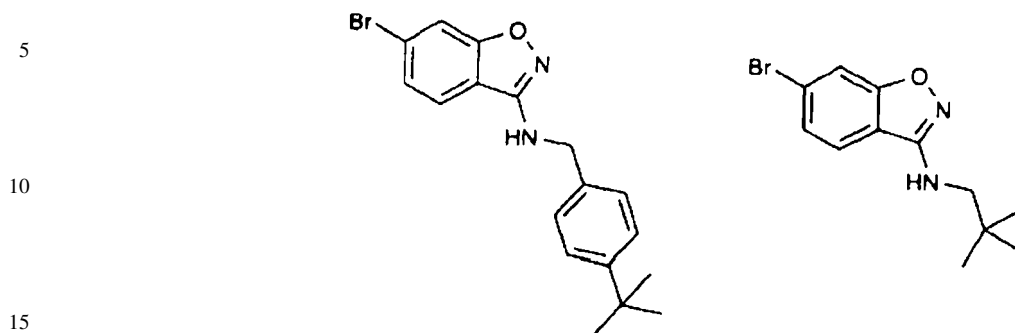


Realización

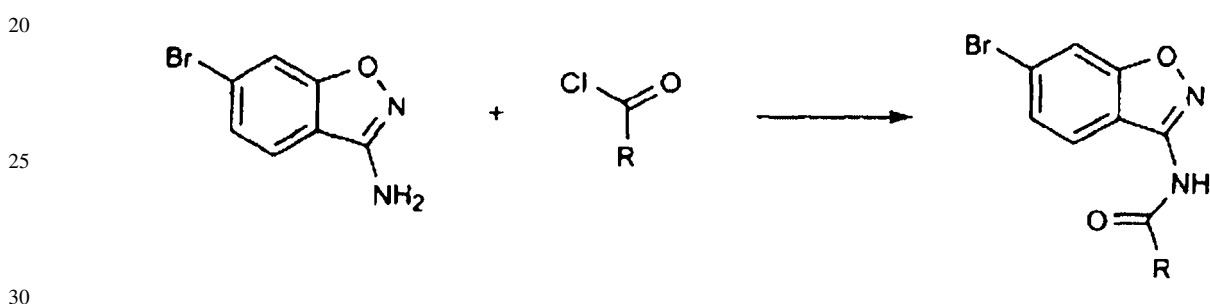
El benzoisoxazol correspondiente (3,71 mmol, 1 eq.) se disolvió en DCM (48 ml), se mezcló con el aldehído correspondiente (3,71 mmol, 1 eq.) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadieron gota a gota trietilsilano (3,71 mmol, 1 eq.) y ácido trifluoroacético (11,13 mmol, 3 eq.) y la mezcla se calentó bajo reflujo bajo gas inerte durante 15-20 h. Después de enfriar la carga, ésta se ajustó a un pH 8-9 con una disolución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo 4 veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (dietil éter/hexano).

ES 2 331 259 T3

De este modo se obtienen, por ejemplo, las siguientes fases previas (rendimiento 86% y 82%, respectivamente).



Instrucciones generales para la acilación de la estructura principal benzoisoxazol sustituida con amino

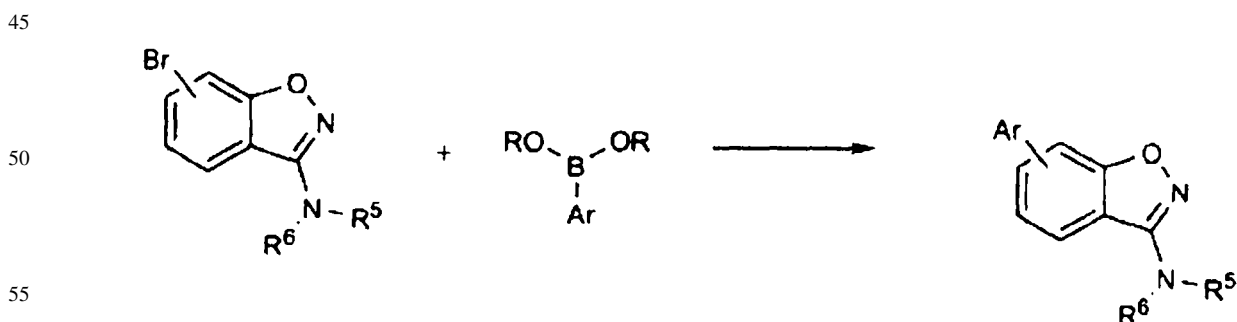


Realización

35 El benzoisoxazol correspondiente (23,5 mmol) se disolvió en piridina (28 ml) y se enfrió a 0°C en un baño helado. Se formó una suspensión blanca a la que se añadió gota a gota el cloruro de ácido correspondiente (47 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 4 h a TA. Una vez finalizada la reacción, la carga se diluyó con DCM (200 ml) y se extrajo tres veces con (100 ml) de una disolución de HCl al 5% (100 ml). La fase orgánica se lavó con un poco de una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

40 Para la purificación, el producto crudo se extrajo por cocción con éter y el residuo se filtró después de enfriar la carga. A continuación, la solución madre se concentró a aproximadamente 20 ml y el residuo se filtró igualmente.

Instrucciones generales para la preparación de compuestos benzoisoxazol sustituidos con arilo



Realización

60 El benzoisoxazol correspondiente (0,96 mmol, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de dioxano (6,5 ml), agua (2,6 ml) y etanol (1,9 ml) y se mezcló con el derivado de ácido bórico correspondiente (1,34 mmol, 1,4 eq.). A continuación se añadió carbonato de sodio (3,16 mmol, 3,3 eq.). La mezcla se dispuso bajo gas inerte y se combinó con tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 mmol, 0,02 eq.). A continuación, la mezcla se calentó bajo gas inerte y bajo reflujo durante 16 h. Después del enfriamiento, la carga se diluyó con agua y se extrajo tres veces con 20 ml de tolueno en cada caso. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con 15 ml de una disolución de KOH (0,5N) en cada caso, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (éter/hexano).

De acuerdo con estas instrucciones se obtuvieron los siguientes compuestos:

	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	Cl	H	H	Bn
2	H	H	Cl	H	H	H	Bn
3	H	H	CH ₃	H	H	H	Bn
4	H	H	H	H	OCH ₃	H	Bn
5	H	H	H	Cl	H	H	C(=O)Ph
6	H	H	Cl	H	H	H	C(=O)Ph
7	H	H	CH ₃	H	H	H	C(=O)Ph
8	H	H	H	H	OCH ₃	H	C(=O)Ph

Siendo Bn = bencilo y Ph = fenilo.

Síntesis del ejemplo de compuesto 52

3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído

A una suspensión de 5-bromo-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina (1,7 g, 6,0 mmol, 1 eq.) y ácido 3-formilfenilbórico (1,1 g, 7,2 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (50 ml) se añadió EtOH (15 ml) seguido de una disolución de carbonato de sodio (2,5M, 15 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,066 g, 0,057 mmol, 0,01 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 5 horas bajo reflujo y se concentró después de enfriarla a TA. El residuo se recogió en EE (150 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 20 ml), luego se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró en vacío. Después de una purificación por cromatografía en columna (hexano/EE; 10:1; 5:1; 3:1) se obtuvo el producto deseado (1,18 g, 64%).

Síntesis del ejemplo de compuesto 35

Ácido 2-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico

En 9 ml de DMF se disolvieron 5-bromo-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina (0,30 g, 1,1 mmol, 1 eq.) y ácido 2-metoxycarbonilfenilbórico (0,23 g, 1,27 mmol, 1,2 eq.). Se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ (0,54 g/3,6 ml de H₂O) y la mezcla se agitó durante 2 minutos a TA. A continuación se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,041 g, 0,053 mmol, 0,05 eq.) y la mezcla de reacción se calentó durante 5 minutos a 200°C en un tubo de 10 ml cerrado en un horno microondas (CEM Explorer) a 200 vatios. La mezcla de reacción enfriada a TA se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 20 ml), luego se secó (MgSO₄) y a continuación el disolvente se retiró en vacío. Después de una purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc; 5:1) se obtuvo el producto deseado (0,1 g, 29%).

Análogamente se prepararon los siguientes ejemplos de compuestos:

Ejemplo de compuesto 36:

4-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo; rendimiento 56%;

ES 2 331 259 T3

Ejemplo de compuesto 37:

N-neopentil-5-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina, rendimiento 54%;

Ejemplo de compuesto 38:

3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzonitrilo; rendimiento 62%;

Ejemplo de compuesto 41:

3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo; rendimiento 65%;

Ejemplo de compuesto 48:

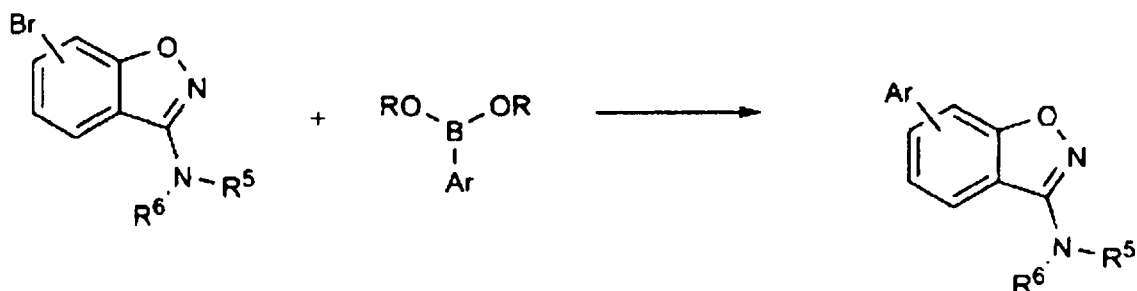
2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído; rendimiento 54% y

Ejemplo de compuesto 47:

2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído, rendimiento 50%.

Síntesis automática

Los compuestos benzoisoxazol sustituidos con arilo también se prepararon mediante síntesis automática:

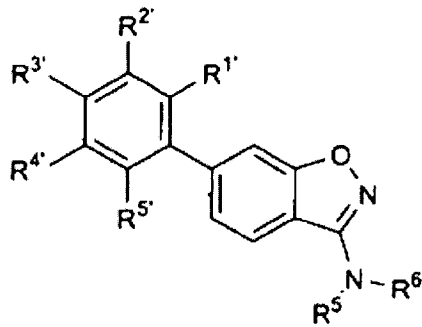


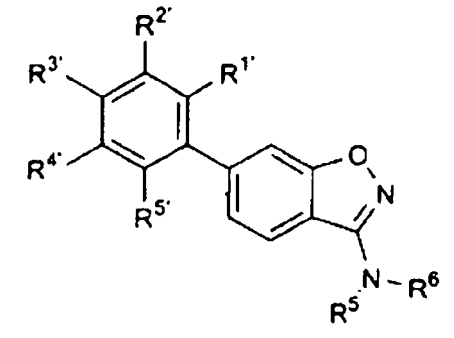
En un frasco de cristal con rosca seco con tapa de diafragma se añadieron sucesivamente, con pipeta, a TA, una solución de benzoisoxazol (2 ml, 0,05M en dioxano), una disolución de ácido bórico (1,25 ml, 0,2M en etanol), una disolución de carbonato de sodio (0,3 ml, 1,2M en agua) y una disolución de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) recién preparada (0,3 ml, 0,04M en dioxano). La solución de reacción se calentó a 100°C y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y reflujo en un Heidolph Synthesis 1 durante 16 h.

Una vez finalizada la reacción, se añadieron 2 ml de agua y 3 ml de tolueno, se mezcló y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 3 ml de tolueno y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 3 ml de KOH (0,5N). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un GeneVac.

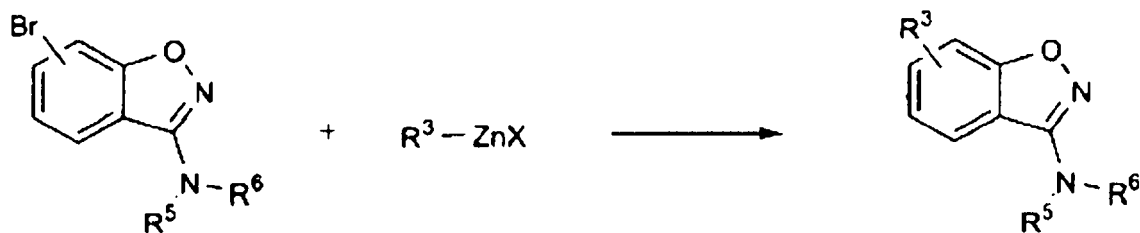
ES 2 331 259 T3

De acuerdo con estas instrucciones se obtuvieron los siguientes compuestos:

	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ⁵	R ⁶
13	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -2-piridilo
14	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -2-piridilo
15	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -2-piridilo
16	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -3-piridilo
17	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -3-piridilo
18	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -3-piridilo
19	H	H	H	H	OH	H	CH ₂ -3-piridilo
20	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -4-piridilo
21	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -4-piridilo
22	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -4-piridilo
23	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -(4-CN-fenilo)
24	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -(4-CN-fenilo)
25	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -(4-CN-fenilo)
26	H	H	H	H	OH	H	CH ₂ -(4-CN-fenilo)
27	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -(3-CH ₃ -fenilo)
28	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -(3-CH ₃ -fenilo)

	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ⁵	R ⁶
29	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -(3-CH ₃ -fenilo)
30	H	H	H	H	OH	H	CH ₂ -(3-CH ₃ -fenilo)
31	H	H	Cl	H	H	H	CH ₂ -(3-Cl-fenilo)
32	H	H	H	H	H	H	CH ₂ -(3-Cl-fenilo)
33	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂ -(3-Cl-fenilo)
34	H	H	H	H	OH	H	CH ₂ -(3-Cl-fenilo)

Instrucciones generales para la preparación de compuestos benzoisoxazol sustituidos con heteroarilo



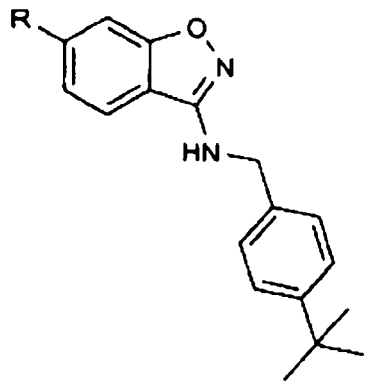
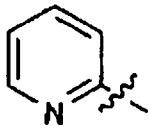
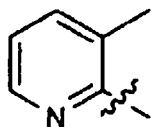
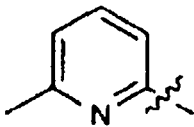
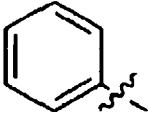
R³ = arilo sustituido en caso dado; heteroarilo; X = halógeno

Realización

El benzoisoxazol correspondiente (0,695 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF (20 ml) y se mezcló con tetraquis (trifenilfosfina)-paladio(0) (0,007 mmol, 0,01 eq.) bajo gas inerte. A continuación se añadió lentamente el reactivo de zinc orgánico (1,04 mmol, 1,5 eq.; solución en THF). La mezcla se calentó bajo reflujo y bajo gas inerte durante 2-3 h. Después de enfriar la mezcla, ésta se diluyó con agua y se extrajo con acetato. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (dietil éter/hexano).

ES 2 331 259 T3

De acuerdo con estas instrucciones se obtuvieron los siguientes compuestos:

	R	Rendimiento
9		55%
10		77%
11		44%
12		21%

Síntesis del ejemplo de compuesto 51

5-(3-((ciclopropilamino)metil)fenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina

A una solución de 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído (ejemplo de compuesto 52) (0,92 g, 2,98 mmol, 1 eq.) en THF (50 ml) se añadió ciclopropilamina (1,04 ml, 14,92 mmol, 5 eq.) y a continuación la mezcla se combinó con cianoborohidruro de sodio (3,16 g, 14,92 mmol, 5 eq.). La suspensión se agitó durante 3 días a TA, a continuación se hidrolizó por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (aproximadamente 5 ml) y el disolvente se retiró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc (10 ml) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificación por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH; 20:1) se obtuvo el producto deseado (0,85 g, 82%).

Análogamente se prepararon el ejemplo de compuesto 46: 5-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina; rendimiento 36%; y el ejemplo de compuesto 45: 5-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxifenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina; 85%.

*Síntesis del ejemplo de compuesto 42**N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)metanosulfonamida*

5 A una solución de 5-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxifenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina (ejemplo de compuesto 45) (0,25 g, 0,66 mmol, 1 eq.) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,14 ml, 0,99 mmol, 1,5 eq.) y a continuación la mezcla se enfrió a -70°C. Luego se añadió gota a gota cloruro de ácido metanosulfónico (0,06 ml, 0,79 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 10 ml) y una disolución
10 acuosa saturada de NaCl (1 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificación por cromatografía en columna (EtOAc/DCM; 1:1) se obtuvo el producto deseado (0,21 g, > 99%).

Síntesis del ejemplo de compuesto 49

15 *N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)benzamida*

A una solución de 5-(3-((ciclopropilamino)metil)fenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina (ejemplo de compuesto 51) (0,30 g, 0,86 mmol, 1 eq.) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol, 1,5 eq.) y a continuación la mezcla se enfrió a -70°C. Luego se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (0,12 ml, 1,03 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se extrajo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 15 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró en vacío. Después de purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hexano; 10:1) se obtuvo el producto deseado (0,30 g, 77%).

25 Análogamente se prepararon el ejemplo de compuesto 43: N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida; rendimiento 70%; el ejemplo de compuesto 44: N-ciclopropil-N-(2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida; rendimiento 50%; y el ejemplo de compuesto 50: N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida; rendimiento 64%.

30

Síntesis del ejemplo de compuesto 40

35 *Ácido 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico*

Una solución de 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo (0,38 g, 1,08 mmol, 1 eq.) en metanol (4 ml) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una disolución acuosa LiOH·H₂O (0,16 g, 2,16 mmol, 2 eq./en H₂O (1,5 ml)). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a TA y a continuación se concentró en vacío. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 x 20 ml), se secó (MgSO₄)
40 y el disolvente se retiró en vacío. De este modo se obtuvo el producto deseado (0,34 g, 97%).

Datos farmacológicos

45 Los compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina según la invención analizados muestran una excelente afinidad por el receptor vainilloide 1 (receptor VR1/TRPV1). La determinación se llevó a cabo de acuerdo con el método I arriba descrito.

50

55

60

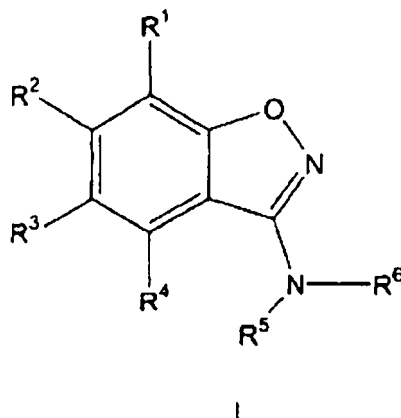
Compuesto	Estimulación rVR1 [10 µM]	Inhibición rVR1 [10 µM]
9	0	65
10	29	99

siendo el compuesto 9 (4-terc-butilbencil)-(6-piridin-2-il-benzo[d]isoxazol-3-il)-amina y el compuesto 10 (4-terc-butilbencil)-[6-(3-metilpiridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de benzo[d]isoxazol-3-il-amina sustituidos de la fórmula general I,



donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -NC; -NO₂; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -C(=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno lineal o ramificado; siendo como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 igual a un grupo arilo o heteroarilo, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido;

estando sustituidos los grupos arilo o heteroarilo sustituidos arriba indicados opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NO₂, -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-(alquilo(C₁₋₅)), -N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -NH-C(=O)-O-(alquilo(C₁₋₅)), -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-(alquilo(C₁₋₅)), -C(=O)N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, -S(=O)₂-fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, -OH, -CF₃, -SF₅, -CN, -NO₂, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, fenilo y -O-bencilo.

R^5 y R^6 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; -C(=O)R¹⁸; -C(=O)NR¹⁹R²⁰; -C(=S)NR²¹R²²; -S(=O)₂R²³; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

estando sustituidos los grupos arilo arriba indicados opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -SF₅, -OH, -O-alquilo(C₁₋₅), -O-CF₃, -S-CF₃, -SH, -S-alquilo(C₁₋₅), -alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -NH-C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -CH₂-NH-ciclopropilo; -CH₂-N(alquilo(C₁₋₅))ciclopropilo; -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo, fenilo, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo, pudiendo estar sustituida en cada caso la parte cíclica de los grupos -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, -O-fenilo, -O-bencilo,

ES 2 331 259 T3

fenilo, $-S(=O)_2$ -fenilo y bencilo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, $-OH$, $-CF_3$, $-SF_5$, $-CN$, $-NO_2$, $-alquilo(C_{1-5})$, $-O-alquilo(C_{1-5})$, $-O-CF_3$, $-S-CF_3$, fenilo y $-O$ -bencilo,

con la condición de que R^5 y R^6 no representen al mismo tiempo un grupo hidrógeno; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro del anillo;

R^7 y R^8 representan en cada caso, independientemente entre sí, H , $-C(=O)R^{15}$ o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro del anillo;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{16} representan en cada caso, independientemente entre sí, H ; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

R^{14} y R^{23} representan en cada caso, independientemente entre sí, $-NR^7R^8$; un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{15} , R^{17} y R^{18} representan en cada caso, independientemente entre sí, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo monocíclico o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

R^{19} y R^{20} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

R^{21} y R^{22} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido; o

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo heterocicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo;

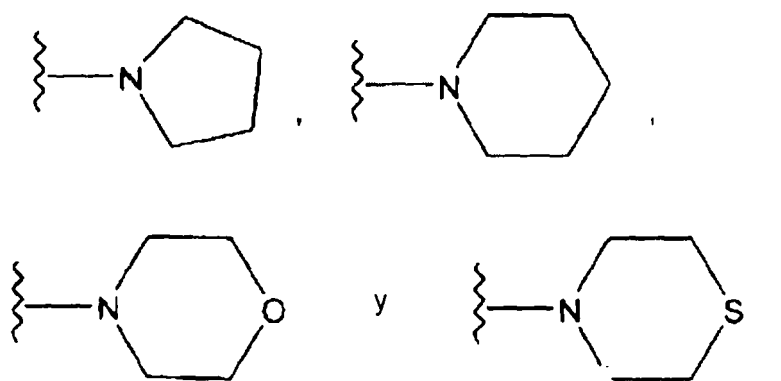
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de una mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -NC; -NO₂; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -C(=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo; siendo como mínimo uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 igual a un grupo arilo o heteroarilo;

R^5 y R^6 representan en cada caso, independientemente entre sí, H; -C(=O)R¹⁸; -C(=O)NR¹⁹R²⁰; -C(=S)NR²¹R²²; -S(=O)₂R²³; alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo; con la condición de que R^5 y R^6 no representen al mismo tiempo un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo(C₁₋₁₀) e hidrógeno; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en



R^7 y R^8 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, -C(=O)R¹⁵ o alquilo(C₁₋₁₀); o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{16} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁₋₁₀); o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

R^{14} y R^{23} representan en cada caso, independientemente entre sí, -NR⁷R⁸; alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R^{15} , R^{17} y R^{18} representan en cada caso, independientemente entre sí, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C₁₋₅))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C₁₋₅))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C₁₋₅))-arilo o -(alquilen(C₁₋₅))-heteroarilo;

R^{19} y R^{20} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₁₀); o

R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

R^{21} y R^{22} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C₁₋₁₀); o

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado entre el grupo H arriba indicado;

y

los grupos alquilo(C₁₋₁₀), alqueno(C₂₋₁₀), alquino(C₂₋₁₀) arriba mencionados son, en cada caso, lineales o ramificados y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y -NH₂;

los grupos cicloalquilo(C₃₋₈) arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅); -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y -NH₂;

los grupos heterocicloalquilo arriba mencionados tienen en cada caso 4, 5, 6 ó 7 miembros, presentan 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₂); -S-alquilo(C₁₋₂) y NH₂;

los grupos arilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F, Cl, Br, I, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, CN, -OH, -SH, -alquilo(C₁₋₅), -O-alquilo(C₁₋₅), -S-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -C(=O)-H, -C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂, S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)), -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -CH₂-NH-ciclopropilo; -CH₂-N(alquilo(C₁₋₅))ciclopropilo; -C(=O)-N(ciclopropilo)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropilo)-C(=O)-fenilo, fenilo, fenoxi, bencilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo,

los grupos heteroarilo arriba mencionados tienen en cada caso 5 ó 6 miembros, presentan 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; I; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; -SH; -alquilo(C₁₋₅), O-alquilo(C₁₋₅), -S-alquilo(C₁₋₅), -C(=O)-OH, -C(=O)-O-alquilo(C₁₋₅), -NH₂, -NH-(alquilo(C₁₋₅)), N(alquilo(C₁₋₅))₂, -C(=O)NH₂; -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(alquilo(C₁₋₅))₂, -S(=O)₂NH₂; -S(=O)₂N(H)(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂N(alquilo(C₁₋₅))(alquilo(C₁₋₅)); -S(=O)₂-fenilo; -S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅); -C(=O)-N(ciclopropil)-alquilo(C₁₋₅), -N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-NH-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-alquilo(C₁₋₅), -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo, fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo;

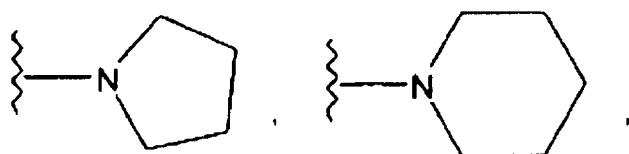
en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

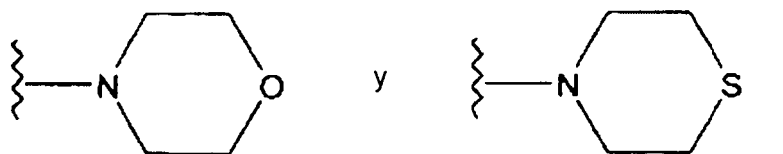
3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque

R¹, R², R³ y R⁴ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; F, Cl, Br, I; -CN; -SF₅; -NR⁷R⁸; -OR⁹; -SR¹⁰; -C(=O)OR¹¹; -(C=O)NR¹²R¹³; -S(=O)₂R¹⁴; -C(=O)R¹⁵; -NR¹⁶-S(=O)₂R¹⁷; alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-arilo o -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heteroarilo; siendo como mínimo uno de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ igual a un grupo arilo o heteroarilo;

R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; -C(=O)R¹⁸; -C(=O)NR¹⁹R²⁰; -C(=S)NR²¹R²²; -S(=O)₂R²³; alquilo(C₁₋₄), alqueno(C₂₋₄), alquino(C₂₋₄); cicloalquilo(C₃₋₈); -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-cicloalquilo(C₃₋₈); heterocicloalquilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-arilo o -(alquilen(C_{1, 2 ó 3}))-heteroarilo; con la condición de que R⁵ y R⁶ no representen al mismo tiempo hidrógeno;

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en





R^7 y R^8 representan en cada caso, independientemente entre sí, H, $-C(=O)R^{15}$ o alquilo(C_{1-4}); o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{16} representan en cada caso, independientemente entre sí, H; alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquino(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3})-cicloalquilo(C_{3-8}))$; heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heteroarilo;

R^{12} y R^{13} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o un grupo grupo alquilo(C_{1-4}); o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^{14} y R^{23} representan en cada caso, independientemente entre sí, $-NR^7R^8$; alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquino(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3})-cicloalquilo(C_{3-8}))$; heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heteroarilo;

R^{15} , R^{17} y R^{18} representan en cada caso, independientemente entre sí, alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquino(C_{2-4}); cicloalquilo(C_{3-8}); $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3})-cicloalquilo(C_{3-8}))$; heterocicloalquilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -arilo o $-(alquilen(C_{1, 2 \text{ ó } 3}))$ -heteroarilo;

R^{19} y R^{20} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-4}); o

R^{19} y R^{20} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

R^{21} y R^{22} representan en cada caso, independientemente entre sí, H o alquilo(C_{1-4}); o

R^{21} y R^{22} , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H arriba indicado;

y

los grupos alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), alquino(C_{2-4}) arriba mencionados son en cada caso lineales o ramificados y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

los grupos cicloalquilo(C_{3-8}) arriba mencionados pueden estar sustituidos opcionalmente en cada caso con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

los grupos heterocicloalquilo arriba mencionados tienen en cada caso 4, 5, 6 ó 7 miembros, presentan 1 ó 2 heteroátomos seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en oxígeno, azufre y nitrógeno como miembros de anillo, y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CN; -OH; $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-OCH_3$ y $-NH_2$;

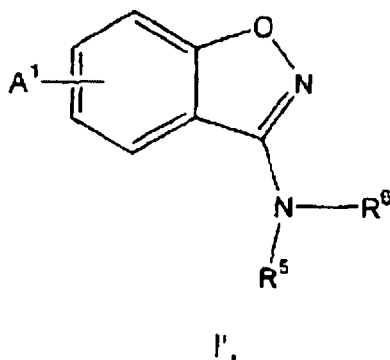
los grupos arilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-SCF_3$; $-SF_5$; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; $-N(CH_3)_2$; $-N(C_2H_5)_2$; fenilo, fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-C_2H_5$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-CH_3$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-C_2H_5$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH_3)_3$, $-CH_2-NH-ciclopropilo$, $-CH_2-N(ciclopropil)-S(=O)_2-C_2H_5$, $-CH_2-N(ciclopropil)-S(=O)_2-C_2H_5$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-CH_3$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-C_2H_5$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH_3)_3$ y $-CH_2-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo$;

los grupos heteroarilo arriba mencionados representan en cada caso un grupo furanilo, tienilo (tiofenilo) o piridinilo y en caso dado pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-SCF_3$; $-SF_5$; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-N(C_2H_5)_2$; fenilo, fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-C_2H_5$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-C_2H_5$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-NH-$

CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

en cada caso opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3 de fórmula general I',

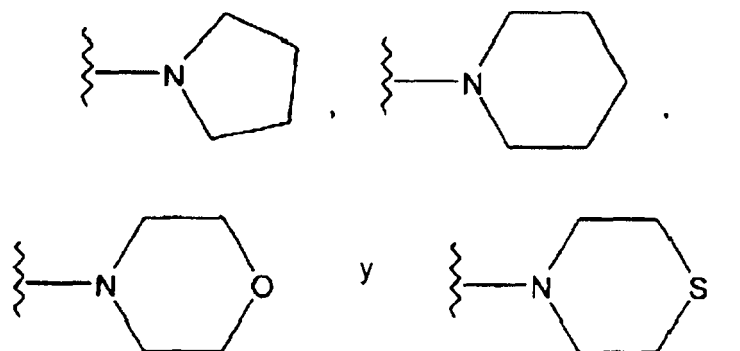


donde

A¹ representa un grupo (hetero)arilo seleccionado de entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo y que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi; bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

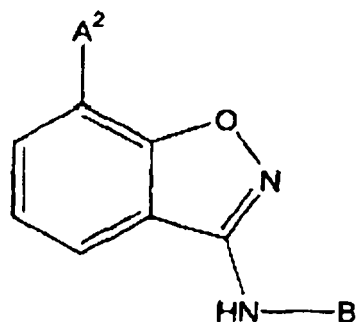
R⁵ y R⁶ representan en cada caso, independientemente entre sí, H; un grupo alquilo seleccionado entre el grupo consistente en metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y neopentilo; -C(=O)-fenilo; -(CH₂)₂-fenilo; -(CH₂)₃-fenilo; -(CH₂)₂-piridinilo; -(CH₂)₃-piridinilo; o -(CH₂)₃-piridinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y piridinilo arriba mencionados en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo; con la condición de que R⁵ y R⁶ no representen al mismo tiempo un grupo hidrógeno; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo seleccionado de entre el grupo H consistente en

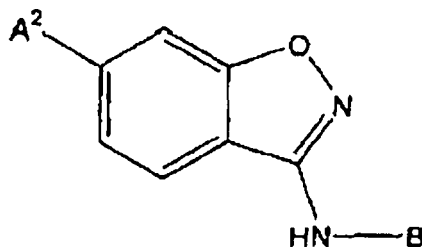


en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular de sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

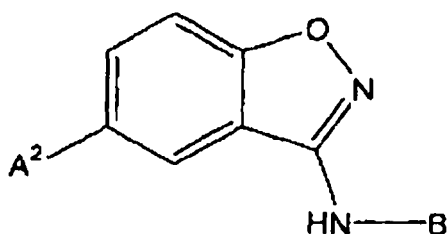
5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-4:



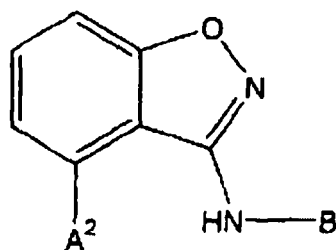
I-A



I-B



I-C



I-D

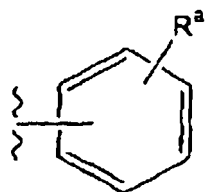
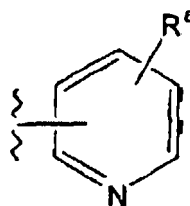
donde, en cada caso,

A² representa un grupo (hetero)arilo seleccionado entre el grupo consistente en fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo y que puede estar sustituido en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi; bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo, piridinilo, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -C(=O)-O-CH(CH₃)₂, -C(=O)-OH, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH₃, -C(=O)-N(ciclopropil)-C₂H₅, -C(=O)-N(ciclopropil)-CH(CH₃)₂, -C(=O)-N(ciclopropil)-C(CH₃)₃, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C₂H₅, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH(CH₃)₂, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-C(CH₃)₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo;

B representa -C(=O)-fenilo; -(CH₂)-fenilo; -(CH₂)₂-fenilo; -(CH₂)₃-fenilo; -(CH₂)-piridinilo; -(CH₂)₂-piridinilo o -(CH₂)₃-piridinilo; pudiendo estar sustituidos los grupos fenilo y piridinilo arriba mencionados en caso dado con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en F; Cl; Br; -CF₃; -OCF₃; -SCF₃; -SF₅; -CN; -OH; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; metoxi; etoxi; -NH₂; -N(CH₃)₂; -N(C₂H₅)₂; fenilo; fenoxi, bencilo; tiofenilo (tienilo), furanilo y piridinilo;

en cada caso opcionalmente en forma de las sales correspondientes, en particular de sales de adición clorhidrato, o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

6. Compuesto según la reivindicación 5, **caracterizado** porque A² representa uno de los siguientes grupos A²¹ y A²²:

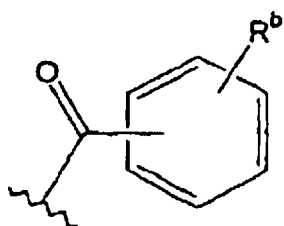
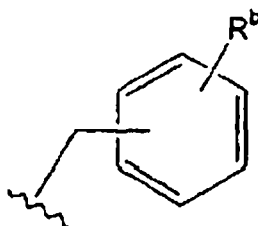
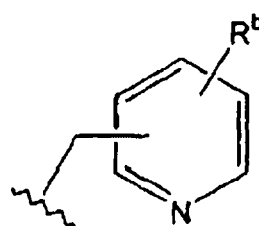
A²¹A²²

en los que

R^a representa en cada caso un grupo seleccionado entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃, -S-C₂H₅, -C(=O)-NH-CH₃, -C(=O)-NH-C₂H₅, -C(=O)-H, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-OH, -CH₂-NH-ciclopropilo, -CH₂-N(ciclopropil)-S(=O)₂-CH₃, -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-CH₃ y -CH₂-N(ciclopropil)-C(=O)-fenilo; y

B representa un grupo alquilo seleccionado entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y neopentilo;

o uno de los siguientes grupos B¹, B² y B³,

B¹B²B³

en los que

R^b representa en cada caso un grupo seleccionado entre el grupo consistente en H, F, Cl, Br, I, -CN; -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SF₅, -OH, -SH, metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; sec-butilo; terc-butilo; -OCH₃; -OC₂H₅; -S-CH₃ y -S-C₂H₅.

7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6 seleccionados de entre el grupo consistente en

1. bencil-[6-(3-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
2. bencil-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
3. bencil-(6-*p*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
4. bencil-[6-(2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
5. N-[6-(3-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
6. N-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,
7. N-(6-*p*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)benzamida,
8. N-[6-(2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il]benzamida,

ES 2 331 259 T3

9. (4-terc-butilbencil)-(6-piridin-2-ilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
10. (4-terc-butilbencil)-[6-(3-metilpiridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
- 5 11. (4-terc-butil-bencil)-[6-(6-metilpiridin-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
12. (4-terc-butilbencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
13. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-2-ilmetil-amina,
- 10 14. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)piridin-2-ilmetil-amina,
15. piridin-2-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 15 16. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-3-ilmetil-amina,
17. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)piridin-3-ilmetil-amina,
18. piridin-3-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 20 19. 2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]benzo[d]isoxazol-6-il}fenol,
20. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]piridin-4-ilmetil-amina,
- 25 21. (6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-piridin-4-ilmetil-amina,
22. piridin-4-ilmetil-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
23. 4-{[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-ilamino]metil}benzonitrilo,
- 30 24. 4-[(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-ilamino)metil]benzonitrilo,
25. 4-[(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-ilamino)metil]benzonitrilo,
- 35 26. 4-{[6-(2-hidroxifenil)benzo[d]isoxazol-3-ilamino]metil}benzonitrilo,
27. [6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-(3-metilbencil)-amina,
28. (3-metilbencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
- 40 29. (3-metilbencil)-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
30. 2-[3-(3-metilbencilamino)benzo[d]isoxazol-6-il]fenol,
- 45 31. (3-clorobencil)-[6-(4-clorofenil)benzo[d]isoxazol-3-il]-amina,
32. (3-clorobencil)-(6-fenilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina,
33. (3-clorobencil)-(6-*o*-tolilbenzo[d]isoxazol-3-il)-amina y
- 50 34. 2-[3-(3-clorobencilamino)benzo[d]isoxazol-6-il]fenol,
35. ácido 2-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico,
- 55 36. 4-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo,
37. N-neopentil-5-(3-(trifluorometil)fenil)benzo[d]isoxazol-3-amina,
38. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzonitrilo,
- 60 39. N-metil-3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida,
40. ácido 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoico,
- 65 41. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzoato de etilo,
42. N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)metanosulfonamida,

43. N-ciclopropil-N-(2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,

44. N-ciclopropil-N-(2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,

45. 5-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-metoxifenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina,

46. 5-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina,

47. 2-metoxi-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído,

48. 2-fluor-5-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído,

49. N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)benzamida,

50. N-ciclopropil-N-(3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)bencil)acetamida,

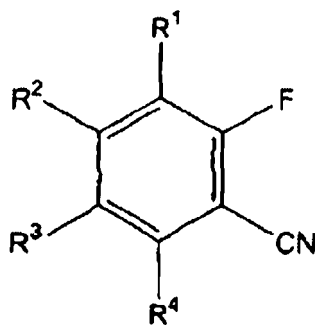
51. 5-(3-((ciclopropilamino)metil)fenil)-N-neopentilbenzo[d]isoxazol-3-amina y

52. 3-(3-(neopentilamino)benzo[d]isoxazol-5-il)benzaldehído;

y en cada caso sus sales correspondientes, en particular sus sales de adición clorhidrato, y en cada caso opcionalmente sus solvatos correspondientes.

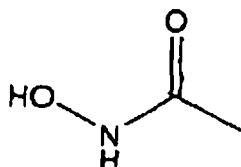
8. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-7, **caracterizados** porque en el ensayo FLIPR, a una concentración de 10 μM , presentan una inhibición de la afluencia de iones Ca^{2+} en los ganglios de la raíz dorsal de la rata de como mínimo un 10%, preferentemente como mínimo un 30%, de forma especialmente preferente como mínimo un 50%, de forma totalmente preferente como mínimo un 70% y de forma todavía más preferente como mínimo un 90%, en comparación con la inhibición máxima de la afluencia de iones Ca^{2+} alcanzable con capsaicina a una concentración de 10 μM .

9. Procedimiento para la preparación de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque un compuesto 2-fluorobenzonitrilo dado el caso sustituido de fórmula general II,



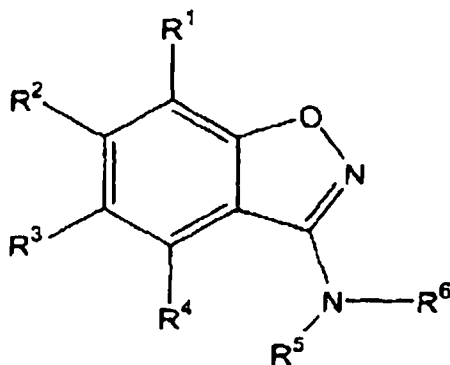
II

en la que los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8, se somete a reacción, en un medio de reacción en presencia de una base, con un ácido acetohidroxámico de fórmula III



III

para obtener un compuesto de fórmula general I



I

en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un isocianato de fórmula general R^{19} -N=C=O, en la que R^{19} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰, teniendo R^{19} el significado arriba indicado y representando R^{20} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un isotiocianato de fórmula general S=C=N-R²¹, en la que R^{21} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{22} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰ o -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{19} y R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{20} y R^{22} en cada caso un grupo hidrógeno, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal de alcoholato metálico seleccionada de entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R²⁰ o de la fórmula general LG-R²², representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^{22} y R^{24} en cada caso el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8 a excepción de hidrógeno, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^6 tienen el significado arriba indicado, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada de entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R⁵ o de fórmula general LG-R⁶, representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^5 y R^6 en cada caso el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8 a excepción de hidrógeno, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^6 tienen el significado arriba indicado, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de

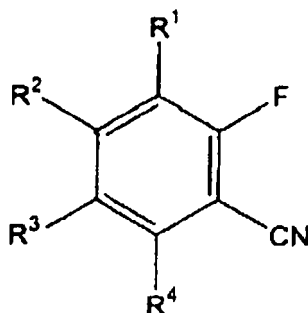
como mínimo un ácido y como mínimo un agente reductor, preferentemente en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^5-(C=O)-H$, en la que R^5 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 a excepción de H , $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$ y $-S(=O)_2R^{23}$, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^5 tienen el significado arriba mencionado, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{18}-C(=O)-LG$, en la que R^{18} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de como mínimo un reactivo de acoplamiento y en caso dado en presencia de como mínimo una base con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{18}-C(=O)-OH$, en la que R^{18} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

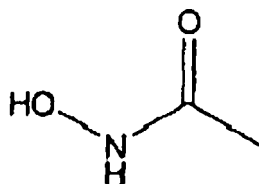
como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de como mínimo una base, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{23}-S(=O)_2-LG$, en la que R^{23} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-S(=O)_2R^{23}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla.

10. Procedimiento para la preparación de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque un compuesto 2-fluorobenzonitrilo dado el caso sustituido de fórmula general II,



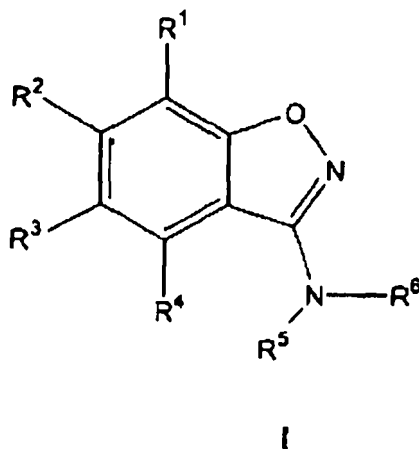
II

en la que los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo de partida seleccionado entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, y los demás grupos tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8 y no representan un grupo arilo o heteroarilo dado el caso sustituido, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de una base con un ácido acetohidroxámico de fórmula III



III

para obtener un compuesto de fórmula general I,



en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un isocianato de fórmula general R^{19} -N=C=O, en la que R^{19} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰, teniendo R^{19} el significado arriba indicado y representando R^{20} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

a continuación este compuesto en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un isotiocianato de fórmula general S=C=N-R²¹, en la que R^{21} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en caso dado en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en trietilamina, 4,4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{22} un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa -C(=O)-NR¹⁹R²⁰ o -C(=S)-NR²¹R²², teniendo R^{19} y R^{21} el significado arriba indicado y representando R^{20} y R^{22} en cada caso un grupo hidrógeno, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada de entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R²⁰ o de fórmula general LG-R²², representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^{22} y R^{24} en cada caso el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8 a excepción de hidrógeno, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^6 tienen el significado arriba indicado, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

en caso dado como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen el significado arriba indicado y R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de como mínimo una base, preferentemente en presencia de como mínimo una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico, de forma especialmente preferente en presencia de una sal hidruro metálico o una sal alcoholato metálico seleccionada de entre el grupo consistente en hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, metanolato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio y etanolato de potasio, con como mínimo un compuesto de fórmula general LG-R⁵ o de fórmula general LG-R⁶, representando LG un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, y teniendo R^5 y R^6 en cada caso el significado según una o más de las reivindicaciones 1-8, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^6 tienen el significado arriba indicado, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1 - R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H, se somete a reacción en un medio de reacción en presencia de

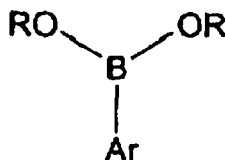
como mínimo un ácido y como mínimo un agente reductor, preferentemente en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^5-C(=O)-H$, en la que R^5 tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 a excepción de H , $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)-NR^{19}R^{20}$, $-C(=S)-NR^{21}R^{22}$ y $-S(=O)_2R^{23}$, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^5 tienen el significado arriba indicado y R^6 representa H , y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{18}-C(=O)-LG$, en la que R^{18} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción, en presencia de como mínimo un reactivo de acoplamiento y en caso dado en presencia de como mínimo una base, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{18}-C(=O)-OH$, en la que R^{18} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-C(=O)R^{18}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla; o

como mínimo un compuesto de fórmula general I, en la que los grupos R^1-R^4 tienen el significado arriba indicado y los grupos R^5 y R^6 representan en cada caso H , se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de como mínimo una base, con como mínimo un compuesto de fórmula general $R^{23}-S(=O)_2-LG$, en la que R^{23} tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y LG representa un grupo saliente, preferentemente un átomo de halógeno, de forma especialmente preferente un átomo de cloro, para obtener como mínimo un compuesto de fórmula general I en la que R^1 a R^4 tienen el significado arriba indicado, R^5 representa un grupo $-S(=O)_2R^{23}$ y R^6 representa un grupo hidrógeno, y este compuesto en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

y en cada caso el compuesto de fórmula general I así obtenido, en el que como mínimo uno de los grupos R^1 a R^4 representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, y los demás grupos tienen el significado arriba indicado, en caso dado se somete a reacción en un medio de reacción, en caso dado en presencia de como mínimo una base y un catalizador que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de como mínimo una base seleccionada de entre el grupo consistente en carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio, bifosfato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, [1,4]-diazabicyclo[2.2.2]octano, diisopropilamina, diisopropiletilamina y N-metilpirrolidona, y un catalizador que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio (II), tris(debencilidenacetona)-dipaladio, paladio(0)bis(dibencilidenacetona), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)-dicloropaladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), cloruro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloro(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(aceto)bis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (II), acetato de bistrifenilfosfina-paladio (II) y cloruro de hierro (III), de forma especialmente preferente en presencia de un carbonato alcalino y un catalizador de paladio, de forma totalmente preferente en presencia de carbonato de sodio y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), en caso dado en presencia de como mínimo un ligando que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de un ligando que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos), triciclohexilfosfina, tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina, tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, trifenilfosfina y sales de imidazolio, en caso dado utilizando radiación de microondas, con como mínimo un ácido bórico de la siguiente fórmula,



en la que Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-8 y R representa hidrógeno o un grupo orgánico, preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo, o dos de los grupos R , junto el grupo $-O-B-O-$ que los une, forman un grupo heterocicloalquilo, y el compuesto de fórmula general I así obtenido, en la que como mínimo uno de los grupos R^1 a R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla;

o en cada caso el compuesto de fórmula general I así obtenido, en el que como mínimo uno de los grupos R^1 a R^4 representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma es-

pecialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, y los demás grupos tienen el significado arriba indicado, se somete a reacción con un compuesto organometálico de fórmula general R^1-M-X , en la que R^1 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido según una o más de las reivindicaciones 1-8, M representa un ion de un metal de transición, preferentemente un ion magnesio o zinc, y X representa un grupo saliente, preferentemente un grupo de halógeno o un éster de ácido sulfónico, de forma especialmente preferente un grupo saliente seleccionado de entre el grupo consistente en cloro, bromo, yodo, triflato, mesilato y tosilato, de forma totalmente preferente un átomo de bromo, en caso dado en como mínimo un medio de reacción, en caso dado en presencia de como mínimo un catalizador que puede estar unido a un polímero, preferentemente en presencia de un catalizador que puede estar unido a un polímero seleccionado de entre el grupo consistente en acetato de paladio (II), tris(debencilidenacetona)dipaladio, paladio(0)bis(dibencilidenacetona), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), cloruro de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloro(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(aceto)bis(trifenilfosfina)-paladio (II), dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio (II), acetato de bistrifenilfosfina-paladio (II) y cloruro de hierro (III), de forma especialmente preferente en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0), y el compuesto de fórmula general I así obtenido, en la que como mínimo uno de los grupos R^1 a R^4 representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, en caso dado se purifica y/o en caso dado se aísla.

11. Medicamento que contiene como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 y en caso dado una o más sustancias auxiliares farmacéuticamente compatibles.

12. Medicamento según la reivindicación 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente enfermedades inflamatorias intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; síndromes de abstinencia en caso de dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

13. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una o más afecciones seleccionadas de entre el grupo consistente en dolor, preferentemente dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral; artralgia; migraña; depresiones; trastornos nerviosos; lesiones nerviosas; enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferentemente estados cognitivos carenciales, de forma especialmente preferente trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente seleccionadas entre el grupo consistente en asma y neumonía; tos; incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva (*overactive bladder*, OAB); úlceras gástricas; síndrome de intestino irritable; ataques de apoplejía; irritaciones oculares; irritaciones de la piel; dermatosis neuróticas; enfermedades inflamatorias, preferentemente enfermedades inflamatorias intestinales; diarrea; prurito; trastornos alimentarios, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos; abuso de medicamentos; desarrollo de tolerancia frente a medicamentos, preferentemente frente a opioides naturales o sintéticos; drogodependencia; abuso de drogas; síndromes de abstinencia en caso de drogodependencia; alcoholismo; abuso de alcohol y síndromes de abstinencia en caso de alcoholismo; para la diuresis; para la antinatriuresis; para influir en el sistema cardiovascular; para aumentar la vigilancia; para aumentar la libido; para modular la actividad motora; como ansiolítico; como anestésico local y/o para inhibir efectos secundarios no deseados, preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en hipertermia, hipertensión arterial y constricción bronquial, provocados por la administración de agonistas del receptor vainilloide 1 (receptores VR1/TRPV1), preferentemente seleccionados entre el grupo consistente en capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil (DA-5018).

14. Utilización según la reivindicación 13 para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.