ÁCIDO 3-(6-ALCOXI-5-CLOROBENZO[D]ISOXAZOL-3-IL)PROPANOICO ÚTIL COMO INHIBIDORES DE QUINURENINA MONOOXIGENASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de 5-clorobenzo[*d*]isoxazol, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de 5-clorobenzo[*d*]isoxazol y a su uso en el tratamiento de diversos estados patológicos o trastornos tales como pancreatitis aguda y otros estados patológicos o trastornos mediados por KMO.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La kinurenina monooxigenasa (KMO) es una monooxigenasa dependiente de flavina adenina dinucleótido (FAD) localizada en la membrana mitocondrial externa. KMO es conocida por oxidar l-kinurenina (KYN) a 3-hidroxikinurenina (3HK) como parte de la ruta principal del catabolismo del triptófano. 3HK se convierte entonces en ácido 3-hidroxiantranílico y ácido quinolínico por kinureninasa (KYNU) y 3-hidroxiantranilato 3,4-dioxogenasa (3-HAAO).

KMO se expresa a alto nivel en tejidos que incluyen el hígado, la placenta el riñón [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410:407-412(1997)], células endoteliales y monocitos y en menor nivel en células de la microglia y macrófagos en el cerebro.

Mayores niveles de 3HK y ácido quinolínico y niveles reducidos de ácido kinurénico (KYNA), que se forma a partir de kinurenina por una ruta alternativa, se han implicado en una serie de enfermedades que incluyen la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [Amaral, Outeiro et Al. Journal of Molecular Medicine 2013: 91(6): 705-713] y pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. En el SNC, 3-HK y el ácido quinolínico han demostrado ser neurotóxicos y KYNA tener efectos neuroprotectores. Por tanto, sería de esperar que la inhibición de la actividad oxidativa de KMO diera como resultado niveles reducidos de 3-HK y ácido quinolínico y niveles elevados de KYNA y potencialmente mostrar beneficio en estas enfermedades.

Hay numerosas evidencias que muestran que el metabolismo del triptófano también se ve alterado en una serie de escenarios de lesiones agudas. Por ejemplo, se han asociado niveles elevados de kinurenina con el desarrollo de septicemia después de un traumatismo [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], mientras que menores niveles de kinurenina y 3-HK se han

relacionado con el desarrollo de insuficiencia orgánica en pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. Esta desregulación del metabolismo del triptófano está en parte justificada por la inducción de indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO, la enzima que convierte triptófano en N-formil kinurenina) como parte de la cascada inflamatoria, pero el desarrollo de disfunción orgánica parece ser dependiente de los metabolitos cascada abajo [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867].

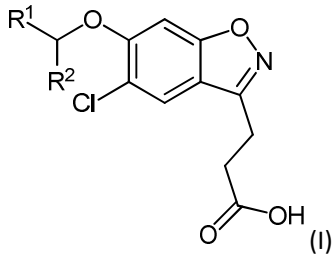
La pancreatitis aguda (PA) se origina por una lesión local en el órgano desencadenada por factores tales como consumo excesivo de alcohol o cálculos biliares. El dolor abdominal derivado es extremadamente intenso y los pacientes invariablemente acuden al servicio de urgencias poco después de iniciarse el ataque, usándose como medida diagnóstica la elevación de amilasa sérica. En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitante, y el dolor se resuelve en 24 a 36 horas. No obstante, para el 20-30 % restante de pacientes se produce respuesta inflamatoria sistemática, dando lugar a una rápida progresión a disfunción multiorgánica (MOD). Esto conduce a una estancia prolongada en una unidad de cuidados intensivos (UCI), de media 17 días, con una tasa de mortalidad de más de un 30 %. A pesar de esta necesidad mayormente no satisfecha y de la gravedad de la enfermedad, no hay tratamientos eficaces disponibles, siendo el estándar actual de cuidados meramente de apoyo.

Los documentos WO2013016488, WO2011091153, WO2010017132, WO2010017179, WO2010011302, WO2008022286 y WO2008022281 describen inhibidores de KMO dirigidos a trastornos o enfermedades neurodegenerativas. Los documentos EP1475385, EP1424333 describen inhibidores de KMO dirigidos a estados patológicos degenerativos e inflamatorios. Existe todavía una necesidad de inhibidores de KMO para su uso en el tratamiento de diversos estados patológicos o trastornos mediados por KMO tales como pancreatitis aguda y otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El documento WO2015091647 describe derivados de 5-clorobenzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona como inhibidores de KMO.

Ahora se ha encontrado una clase de compuestos que son inhibidores de KMO. Los inhibidores de KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversos estados patológicos o trastornos tales como, por ejemplo, pancreatitis aguda y estados patológicos agudos asociados con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémico (SRIS).

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que R^1 y R^2 son como se definen a continuación;
o una sal de los mismos.

Determinados compuestos han mostrado ser inhibidores de KMO. Los compuestos que inhiben KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

Por consiguiente, la invención se refiere además a procedimientos de tratamiento de un estado patológico o trastorno mediado por KMO, a procedimientos que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

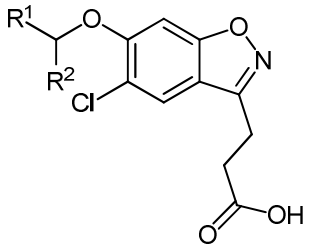
La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o estado patológico mediado por KMO.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R^1 es heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido con metilo, etilo, halo o =O; y

R^2 es H, metilo o etilo.

o una sal de los mismos.

En una realización, R^1 es un heteroarilo de 5 miembros que comprende un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno y que comprende adicionalmente un átomo de nitrógeno, o un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de nitrógeno, donde dicho heteroarilo está no sustituido o está sustituido con metilo, etilo, halo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en oxazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo; donde el oxazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, etilo, halo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en oxazolilo no sustituido, y piridilo, piridazinilo y pirimidinilo; donde el piridilo, piridazinilo y pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en oxazolilo no sustituido, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo; donde el piridilo y pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O y el piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en oxazolilo, piridilo, piridazinilo y pirimidinilo; donde el oxazolilo, piridilo piridazinilo y pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 3-oxazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-oxazolilo, 3-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O, y el 3-pirazolilo puede estar no sustituido o sustituido con etilo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-oxazolilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo o etilo, 5-oxazolilo puede estar no sustituido o sustituido con etilo, 3-pirazolilo puede estar no sustituido o sustituido con etilo, 2-piridilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, etilo, halo o =O, el 3-piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, y el 2-pirimidinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo o halo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-piridilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, halo o =O y el 3-piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-piridilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, o halo y el 3-piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo; donde el 2-piridilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo, cloro o fluoro y el 3-piridazinilo puede estar no sustituido o sustituido con metilo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 3-piridazinilo, 6-metil-3-piridazinilo 5-etil-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 5-cloro-2-pirimidinilo, 5-metil-2-pirimidinilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-cloro-2-pirimidinilo y 2-pirimidinilo.

En una realización, R^1 está seleccionado del grupo que consiste en 2-oxazolilo, 2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 3-piridazinilo, 6-metil-3-piridazinilo y 2-pirimidinilo.

En una realización, R^1 es piridilo no sustituido o sustituido.

En una realización, R^1 es 2-piridilo.

En una realización, R^1 es piridazinilo no sustituido o sustituido.

En una realización, R^1 es piridazinilo sustituido.

En una realización, R^1 es metilpiridazinilo.

En una realización, R^1 es 6-metilpiridazin-3-ilo.

En una realización, R^2 es H.

En una realización, R^2 es metilo.

En una realización, R^1 es 2-piridilo y R^2 es metilo.

En una realización, R^1 es 6-metilpiridazin-3-ilo y R^2 es metilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico; y
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico; y
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido diol 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;

ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido diol 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
o una sal de los mismos

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:

ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido diol 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:

ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
ácido 3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido diol 3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;

ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;

ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:
ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
sal tris(hidroximetil)aminometano del ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido sulfúrico (1:1);
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de sodio;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1);
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2,6-diaminohexanoico (1:1);
hidrocloruro del ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentanol;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido metanosulfónico (1:1);
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N-bencil-2-feniletanamina;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N^1,N^2-dibenciletano-1,2-diamina (1:2);
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N^1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (1:3);
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1);
3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:

ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
(S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) está seleccionado de la lista que consiste en:

ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
sal tris(hidroximetil)aminometano del ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il) etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido sulfúrico (1:1);

(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de sodio;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1);
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2,6-diaminohexanoico (1:1);
hidrocloruro del ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentanol;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido metanosulfónico (1:1);
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N-bencil-2-feniletanamina;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N^1,N^2-dibenciletano-1,2-diamina (1:2);
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N^1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (1:3);
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1);
3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (racémico);
3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
3-(5 -cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;

(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
(R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
(S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;

ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (S)-3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico;
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico;
ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico; y
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es:
ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de etanolamina.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos se denominan en el presente documento en lo sucesivo como “Compuestos de la invención”.

El término “halógeno” o “halo” tal como se usa en la presente memoria se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I). Ejemplos de halógenos adecuados son flúor y cloro.

El término “heteroarilo” tal como se usa en la presente memoria se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados independientemente de O, N o S. Por ejemplo, cuando “heteroarilo” representa un anillo de 5 miembros, el anillo contiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S y puede contener opcionalmente 1 a 3 átomos de nitrógeno adicionales (por ejemplo, puede contener uno, dos o tres átomos de nitrógeno). Cuando “heteroarilo” representa un anillo de 6 miembros, el anillo puede contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Ejemplos de tales anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

“Exceso enantiomérico” (ee) es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como porcentaje. En una modificación racémica, puesto que ambos enantiómeros están presentes en iguales cantidades, el exceso enantiomérico es cero (0 % ee). Sin embargo, si se enriqueció un enantiómero tal que este constituye 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico sería de 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

“Enriquecido enantioméricamente” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico (ee) es mayor que cero. Por ejemplo, “enantioméricamente enriquecido” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que 50 % ee, mayor que 75 % ee y mayor que 90 % ee. “Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es igual o superior a 99 %.

En el alcance de los compuestos de la invención están incluidos todos los disolventes (incluyendo hidratos), complejos, polimorfos, derivados radiomarcados y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

En el alcance de los compuestos de la invención están incluidos todos los disolventes (incluyendo hidratos), complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

En el alcance de la presente invención están incluidos profármacos de los compuestos de la invención. En una realización, los compuestos de la invención no son profármacos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “profármaco” se refiere a un compuesto que en el cuerpo se convierte, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 y en D. Fleishner, S. Ramon and H. Barba “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130. Profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libere un compuesto de fórmula (I) *in vivo* cuando dicho profármaco es administrado a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de un modo tal que la modificación se escinda *in vivo* proporcionando el compuesto principal. Los profármacos pueden incluir, por ejemplo, compuestos de la invención en los que el grupo ácido carboxílico está unido a cualquier grupo que, cuando es administrado a un paciente, se escinde formando el grupo ácido carboxílico. Así, ejemplos representativos de profármacos incluyen, (aunque sin quedar limitados a los mismos), derivados fosfonato, carbamato, acetato, formiato y benzoato del grupo funcional ácido carboxílico de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de bases. Tales sales pueden formarse por reacción con la base apropiada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que puede aislarse por cristalización o filtración.

Los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácidos. Tales sales pueden formarse por reacción con el ácido apropiado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que puede aislarse por cristalización o filtración.

Se sobreentiende que las referencias en la presente memoria a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos abarcan los compuestos de fórmula (I) como bases libres, ácidos libres o como sales de los mismos, por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Así, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como el ácido libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales

de los mismos. En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Debido a su posible uso en medicina, se apreciará que para su uso en medicina las sales de los compuestos de la invención serán farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en la presente memoria, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales que retienen la actividad biológica deseada del presente compuesto y presentan efecto toxicológico no deseado mínimo. Sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como t-butilamina, ciclohexilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietiltriamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS), etanolamina y N-metil-D-glucamina.

Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como t-butilamina, ciclohexilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietiltriamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS), etanolamina, colina y N-metil-D-glucamina.

Sales de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, hidrocloruro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), naftaleno-2-sulfonato, etanodisulfonato y 2,5-dihidroxibenzoato.

Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, hidrocloruro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), naftaleno-2-sulfonato, etanodisulfonato y 2,5-dihidroxibenzoato.

En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de etanolamina.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse una de la otra por procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, separación por HPLC quiral) o puede obtenerse cualquier estereoisómero dado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquiera forma taurómerica o mezclas de las mismas.

Determinados compuestos de la invención pueden contener un centro asimétrico (también denominado centro quiral) y pueden, por tanto, existir como enantiómeros individuales, o como mezclas de los mismos. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I) o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, no se especifica, se pretende que la estructura abarque cualquier estereoisómero y todas sus mezclas. Así, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como modificaciones racémicas que incluyen mezclas racémicas y racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de

sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reaccionante específico del estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática, o en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral ligado o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos antes, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reaccionantes ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 no es H, y en la que el enantiómero (R) está presente en más de un 90 % de exceso enantiomérico ("ee").

En una realización, el enantiómero (R) está presente en más de un 95 % ee.

En una realización, el enantiómero (R) está presente en más de un 99 % ee.

La invención incluye en su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Determinados compuestos de la invención pueden existir en la forma de solvatos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Para los fines de la invención, tales disolventes pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Si el disolvente usado es agua, puede hacerse referencia al solvato como hidrato.

Se apreciará además que determinados compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son conocidas típicamente como "polimorfos". La invención incluye tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero diferentes propiedades en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente diferentes puntos de

fusión, espectros IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. Se apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reaccionantes, usados en la elaboración del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse de forma espontánea en otro polimorfo bajo determinadas condiciones.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos pueden estar marcados con isótopos y como tales son idénticos a los compuestos de la invención, salvo por uno o más átomos que han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más comúnmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C y ^{18}F. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o en tejidos sustrato. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en la imaginología del cerebro. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo procedimientos descritos más abajo, sustituyendo un reaccionante no marcado con isótopos por un reaccionante marcado con isótopo disponible fácilmente.

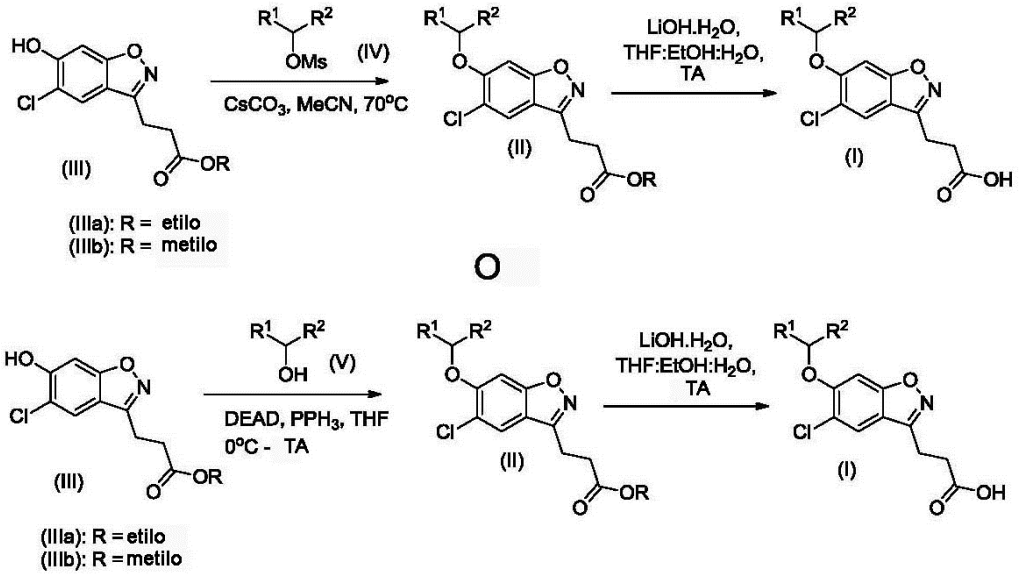
ABREVIATURAS

conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
IEP	ionización por electropulverización
h	hora(s)
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
CLEM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
MeCN	acetonitrilo
min	minutos
ml	mililitro
Ms/mesilo	metanosulfonilo

RMN	resonancia magnética nuclear
R-CBS	(R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
CFS	cromatografía con fluido supercrítico
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TRIS	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

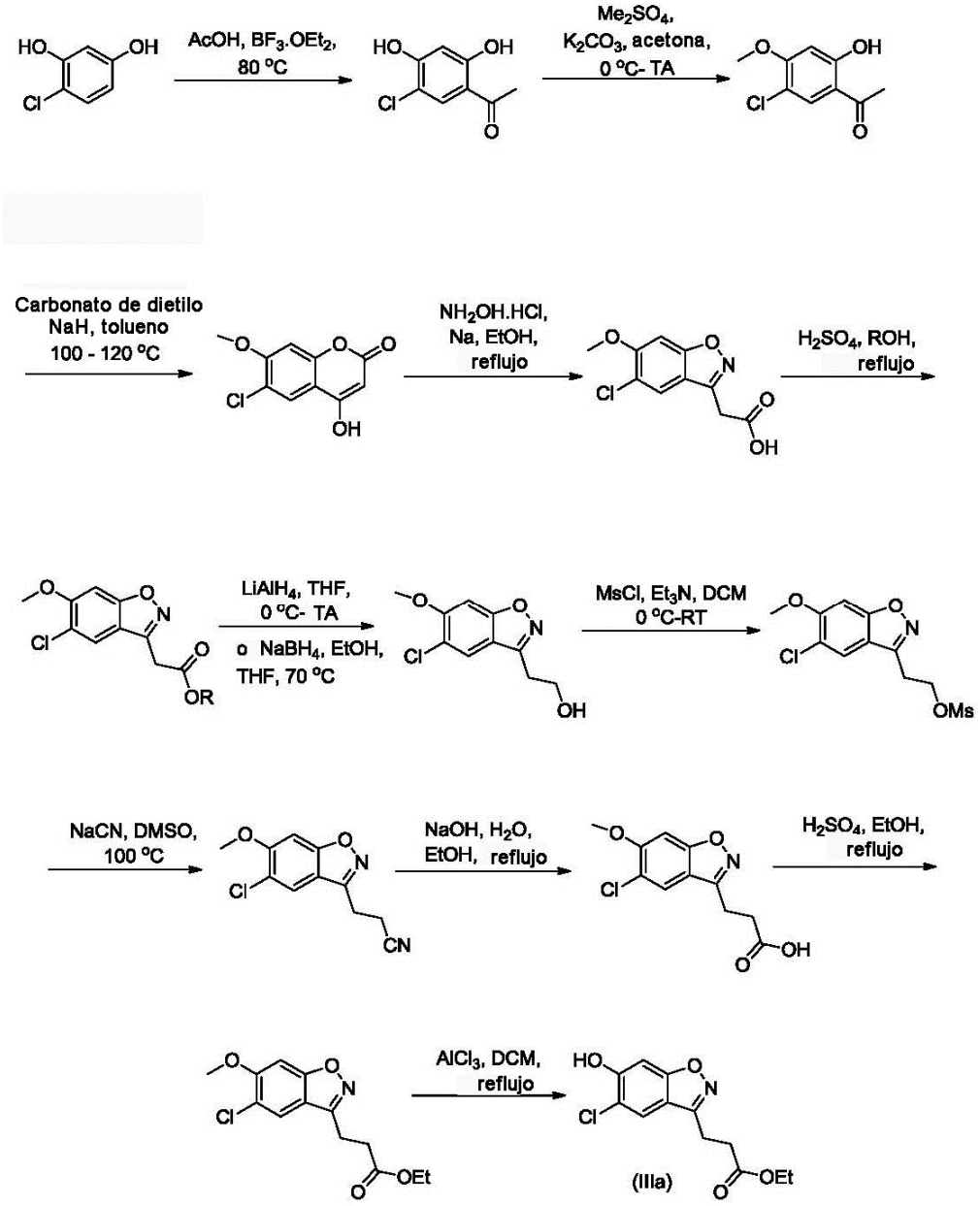
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de la invención (en los que R^1 y R^2 son como se ha definido antes) pueden prepararse sustancialmente según el Esquema de reacción 1 por tratamiento de 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (IIIa) (un compuesto de fórmula (III) en la que R es etilo) o 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (IIIb) (un compuesto de fórmula (III) en la que R es metilo) con $CH(R^1)(R^2)OMs$ de fórmula (IV) en ausencia de reaccionantes de acoplamiento, o con $CH(R^1)(R^2)OH$ de fórmula (V) en presencia de reaccionantes de acoplamiento, seguido de saponificación o hidrólisis mediada por ácido, del éster resultante de fórmula (II).

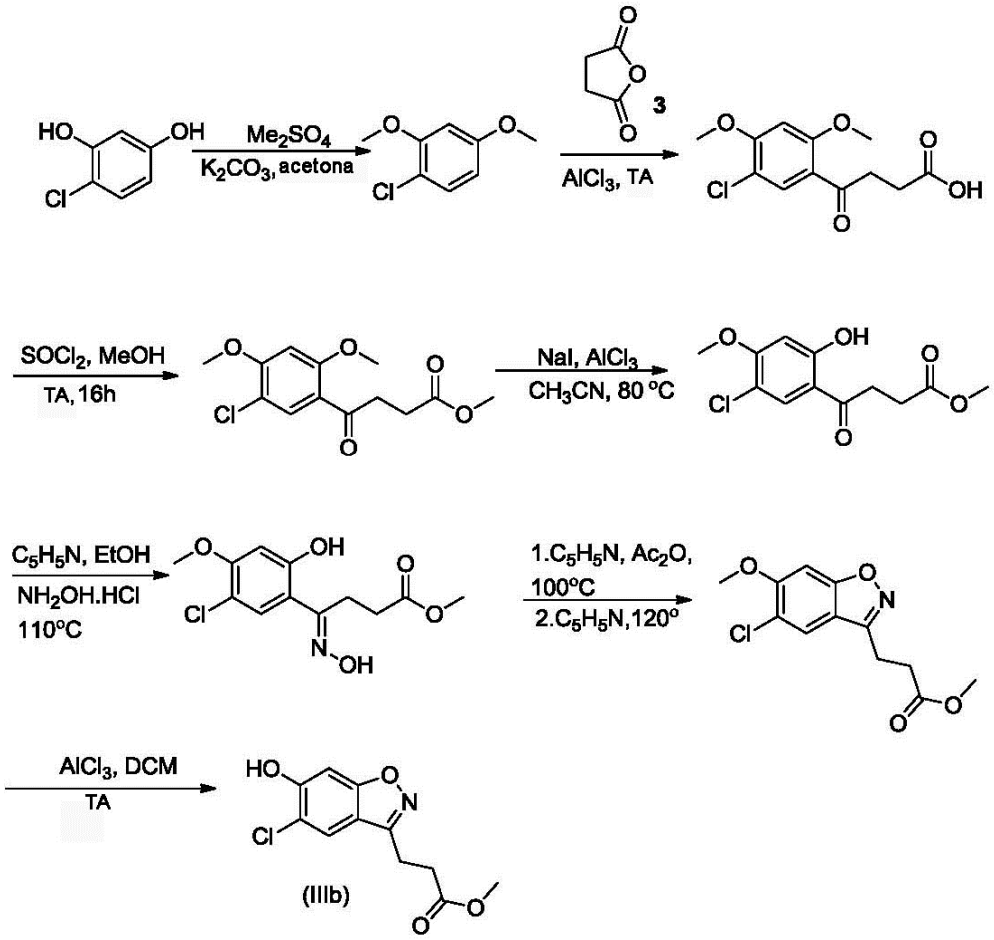


Esquema de Reacción 1

Los 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoatos de alquilo de fórmula (III) pueden sintetizarse sustancialmente según los Esquemas de Reacción 2 y 3 partiendo de 4-clororesorcinol.

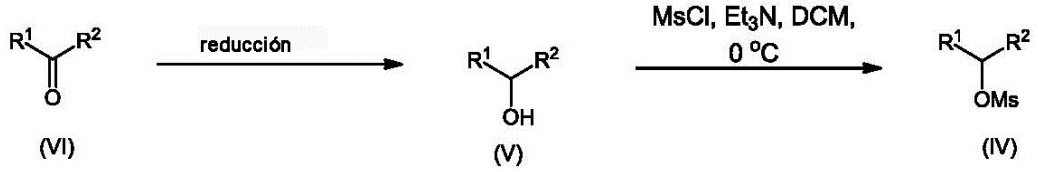


Esquema de Reacción 2

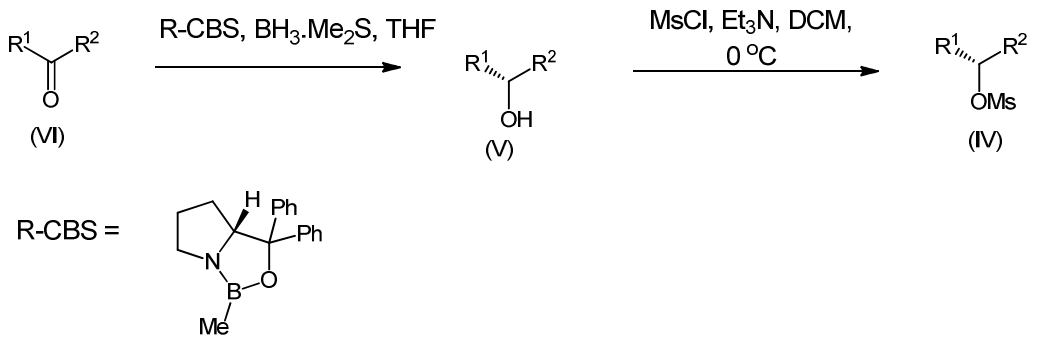


Esquema de Reacción 3

El mesilato $CH(R^1)(R^2)OMs$ de fórmula (IV) puede sintetizarse a partir del alcohol racémico de fórmula (V), obtenido de la reducción del aldehído o cetona de fórmula (VI), sustancialmente según el Esquema de Reacción 4 (para producir el alcohol activado racémico) o a partir del alcohol quiral de fórmula (V) obtenido de la reducción quiral de la cetona de fórmula (VI) sustancialmente según el Esquema de Reacción 5 (para producir alcohol activado quiralmente enriquecido)

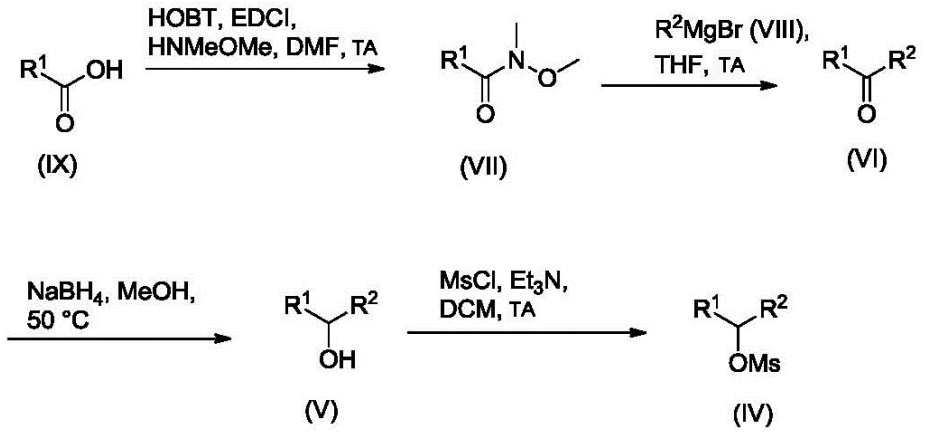


Esquema de Reacción 4



Esquema de Reacción 5

De forma alternativa, el mesilato de fórmula (IV) puede sintetizarse sustancialmente según el Esquema de Reacción 6 a partir del ácido carboxílico de fórmula (IX). El tratamiento del ácido carboxílico de fórmula (IX) con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de agentes de acoplamiento adecuados, por ejemplo, HOBT y EDCI, para proporcionar la amida de Weinreb de fórmula (VII), seguido de tratamiento con el reactivo de Grignard de fórmula (VIII) proporciona la cetona de fórmula (VI). La reducción de la cetona de fórmula (VI) con un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio ($NaBH_4$) proporciona el alcohol aquiral (V), que puede opcionalmente activarse, por ejemplo, como el mesilato de fórmula (IV) por introducción de un grupo activador adecuado, por ejemplo, mesilato, por tratamiento con un agente activador, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de mesilo (MsCl), en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano (DCM), usando una base adecuada, por ejemplo, trietilamina (Et_3N), a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente.



Esquema de Reacción 6

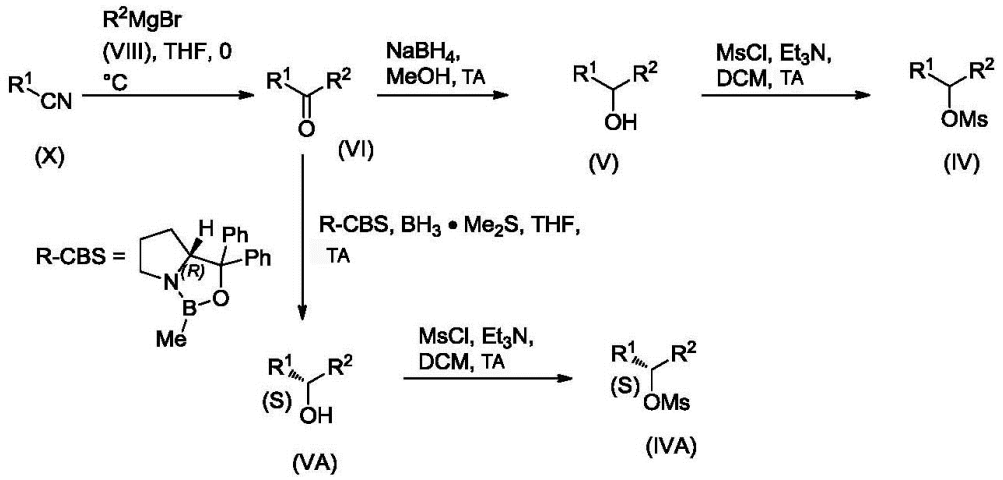
De forma alternativa, el mesilato de fórmula (IV) puede sintetizarse sustancialmente según el Esquema de Reacción 7, por tratamiento de compuesto ciano de fórmula (X) con un

reactivo de Grignard de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 °C, para proporcionar la cetona o aldehído de fórmula (VI).

La reducción del aldehído o cetona de fórmula (VI) en condiciones aquirales, por ejemplo, usando borohidruro de sodio ($NaBH_4$) en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol (MeOH), proporciona el alcohol aquiral de fórmula (V).

La reducción de la cetona de fórmula (VI) (R_2 no es H) bajo condiciones quirales, por ejemplo, usando R-CBS ((R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol) y borano-dimetilsulfuro en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, proporciona el alcohol quiral (VA).

El alcohol aquiral de fórmula (V) o el alcohol quiral de fórmula (VA) puede activarse opcionalmente, por ejemplo, como el correspondiente mesilato de fórmula (IV) o fórmula (IVA) mediante la introducción de un grupo activador adecuado, por ejemplo, mesilato, por tratamiento con un agente activador, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de mesilo (MsCl), en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano (DCM), usando una base adecuada, por ejemplo trietilamina (Et_3N), a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente.



Esquema de Reacción 7

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario proteger determinados sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriores. Pueden usarse técnicas de protección y desprotección convencionales, tales como las descritas en “Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, Nueva York, Wiley (1981)”. Por ejemplo,

pueden protegerse aminas primarias tales como derivados ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, *terc*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o tritilo. Los grupos ácido carboxílico pueden protegerse como ésteres. Los grupos aldehído o cetona pueden protegerse como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se consigue usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, Por ejemplo, pueden retirarse grupos protectores tales como *terc*-butiloxicarbonilo usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dietiléter, 1,4-dioxano, isopropanol o mezclas de los mismos.

Para cualquiera de las reacciones o procesos descritos antes en la presente memoria, pueden emplearse procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo, extracción de, o en disolventes acuoso o no acuosos. Pueden emplearse procedimientos convencionales de secado de disolventes, soluciones o extractos orgánicos, tales como agitar con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o hacer pasar a través de una frita hidrófoba. Según se requiera, pueden usarse procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo, cristalización o cromatografía, por ejemplo, cromatografía sobre sílice o cromatografía de fase inversa. La cristalización puede llevarse a cabo usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que los tiempos de reacción y temperaturas específicos pueden determinarse típicamente por técnicas de monitorización de la reacción, por ejemplo, cromatografía en capa fina y CLEM.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

A no ser que se indique de otro modo, los materiales de partida estuvieron disponibles comercialmente. Todos los disolventes y reaccionantes comerciales fueron de calidad para laboratorio y se usaron tal como se recibieron.

Cuando están representados los diastereómeros y solo se hace referencia a la estereoquímica relativa, o cuando está representado el enantiómero y se desconoce la estereoquímica absoluta, se usan los símbolos de enlace en negrita o de trazo discontinuo (▬/''''''''''). De forma alternativa, cuando están representados los diastereómeros y solo se hace referencia a la estereoquímica relativa, o cuando está representado el enantiómero y se desconoce la estereoquímica absoluta, el uso de “or1” en el centro quiral denota que la

estereoquímica absoluta del compuesto particular se desconoce, es decir, el compuesto representado puede ser el enantiómero R o el enantiómero S. Cuando se conoce la estereoquímica absoluta y el compuesto es un único enantiómero, se usa, según sea apropiado el símbolo de cuña en negrita o de trazo discontinuo (), sin el uso de "or1" en el centro quiral.

PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

Procedimientos de CLEM

Procedimiento	Descripción
A	Columna: Acquity BEH C18 (50mm X 2,1mm, 1,7 µm) Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Ácido fórmico al 0,1 % en MeCn Tiempo (min)/ %B: 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3 Temp. de columna: 35 °C Caudal: 0,6 ml/min
B	Columna: Acquity BEH C18 (50mm X 2,1mm, 1,7 µm) Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua; B: Ácido fórmico al 0,1 % en MeCn Tiempo (min)/ %B: 0/3, 1,5/100, 1,9/100, 2/3. Temp. de columna: 40 °C Caudal: 1,0 ml/min
C	Columna: X Bridge C18 (50mm X 4,6mm, 2,5 µm) Fase móvil: C: MeCN; D: Acetato de amonio 5 mM en agua Tiempo (min)/ %C: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. Temp. de columna: 35 °C Caudal: 1,3 ml/min
D	Columna: X Bridge C18 (50mm X 4,6mm, 2,5 µm) Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 5 mM en agua (pH~10); B: MeCN Tiempo (min)/ %B: 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. Temp. de columna: 35 °C Caudal: 1,3 ml/min
E	Columna: Acquity BEH C18 (100mm X 2,1mm, 1,7 µm) Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua; B: TFA al 0,1 % en MeCN Tiempo (min)/ %B: 0/2, 8,5/99, 9,5/99, 9,6/2, 10,5/2, 10,01/3. Temp. de columna: 50 °C Caudal: 0,5 ml/min

Procedimiento de CLEM I

Agilent 1200-6110,

Tabla de señales: Señal A: 214 nm, Señal B: 254 nm;

Temperatura de la columna: 40°C

Columna: HALO C18 4,6*50 mm, 2,7 µm

Disolventes	Gradiente	Polaridad
Disolvente A: H_2O (ácido fórmico al 0,1 %) Disolvente B: CH_3CN (ácido fórmico al 0,1 %)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 % 1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 % 2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Positiva

Procedimiento HPLC

Procedimiento	Descripción
F	Columna: XBridge C18 (150 mm X 4,6 mm, 3,5 µm) Fase móvil: A: Acetato de amonio 10 mM en agua; B: MeCN al 100 % Tiempo (min)/ %B: 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 14/95, 17/5, 20/5. Temp. de columna: 35 °C Caudal: 1,0 ml/min Diluyente: 70:30 (MeCN:H_2O)

Procedimiento de CFS quiral

Procedimiento	Descripción
G	Columna: CHIRALPAK IA (250 mm X 4,6 mm, 5 µm) Eluyente: A: CO_2 = 60 %; B: Metanol = 40 %; Contrapresión: 10000 kPa; Temp: 26 °C Caudal: 4 g/min
H	Columna: CHIRALPAK AD-H (250 mm X 4,6 mm, 5 µm) Eluyente: A: CO_2 = 60 %; B: 0,5 % DEA en metanol = 40 %; Contrapresión: 10000 kPa; Temp: 26 °C Caudal: 5 g/min

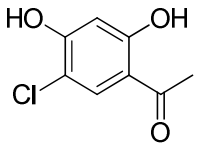
Datos de la CFS quiral

Ejemplo n.º	Pureza quiral (%)	Tiempo de retención (min)	Exceso enantiomérico (% *ee*)	Procedimiento de CFS quiral
1i	99,99	1,82	99,99	**G**
3	99,35	1,64	100	**H**
4	99,49	16,61	99,31	**H**
9	99,82	1,73	99,64	**H**
8	99,90	12,81	99,81	**H**
11	99,95	1,48	99,90	**H**
12	99,50	2,97	99,00	**H**
14	99,02	4,32	98,66	**H**
15	98,44	2,18	97,81	**H**

Los nombres de los intermedios y ejemplos se han obtenido usando el programa de denominación de compuestos de “ChemBioDraw Ultra v12”, o alternativamente usando “ACD Nombre Pro 6.02”.

Intermedios

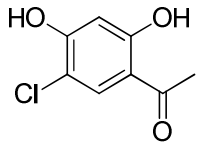
Intermedio 1: 1-(5-Cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona



A una solución agitada de 4-clororesorcinol (30,0 g, 208,3 mmol) en complejo de trifluoruro de boro dietiléter (150 ml) se añadió ácido acético glacial (20 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se mantuvo durante 2 días. Después de consumirse completamente el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se filtró, se secó bajo vacío durante 1 h, se lavó con dietiléter y se secó bajo vacío proporcionando 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (18,0 g, 47 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,32 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,55 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 185 / 187 $[M-H]^-$; Tr = 1,83 min; procedimiento A.

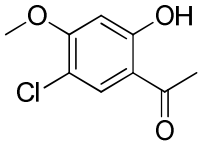
Intermedio 1a (Preparación alternativa del Intermedio 1): 1-(5-Cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona



A una solución agitada de 4-clororesorcinol (1,0 Kg, 6,92 mol) en complejo de trifluoruro de boro dietiléter (4 l) se añadió ácido acético glacial (411 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación durante 2 días. Después de consumirse completamente el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se vertió en solución acuosa de acetato de sodio al 10 % y se agitó durante 12 h. El sólido precipitado se aisló por filtración, se lavó con dietiléter (100 ml) y se secó bajo vacío (~44 h) proporcionando 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (860 g, 66 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,56 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 185 / 187 $[M-H]^-$; Tr = 2,80 min; procedimiento C.

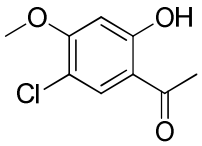
Intermedio 2: 1-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona



A una solución agitada de 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 1) (6,0 g, 32,2 mmol) en acetona (100 ml) se añadió carbonato de potasio (5,11 g, 37,0 mmol) y se mantuvo a TA durante 10 min. A esta se añadió sulfato de dimetilo (3,07 ml, 32,2 mmol), y se dejó agitar a TA durante 2 días. Después de consumirse completamente el material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) usando acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo proporcionando 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (4,20 g, 65 %) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 199 /201 $[M-H]^-$; Tr = 1,05 min; procedimiento B.

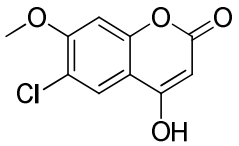
Intermedio 2a (Preparación alternativa del Intermedio 2) 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona



A una solución agitada de 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 1a) (860 g, 4,61 mol) en acetona (5 l) se añadieron carbonato de potasio (763 g, 5,53 mol) y sulfato de dimetilo (446 ml, 4,61 mol) a 0 °C y se dejó agitar a TA durante 2 días. Después de completarse el material de partida, la solución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó triturando con DCM al 10 % en hexano (1,5 l; agitado durante 1 h a 10 °C). El sólido obtenido se filtró, se lavó con hexano y se secó bajo vacío proporcionando 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (800 g, 86 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 199 / 201[M-H]$^-$; Tr = 3,62 min; procedimiento D.

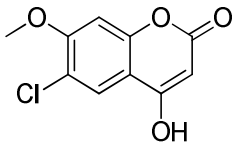
Intermedio 3: 6-Cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona



A una solución agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 7,4 g, 187 mmol) en tolueno (300 ml) se añadió una solución de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 2) (13,0 g, 65 mmol) en tolueno (200 ml). Después de 30 min, se añadió carbonato de dietilo (15,3 g, 130 mmol) y se calentó hasta 120 °C durante 2 días. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa separada se acidificó con solución diluida de ácido clorhídrico hasta pH~2. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío proporcionando 6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona (9,0 g, 61 %) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,56 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 227 / 229 [M$^+$]; Tr = 0,85 min; procedimiento B.

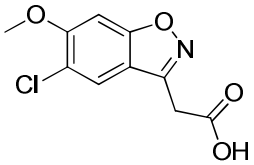
Intermedio 3a (Preparación alternativa del Intermedio 3): 6-Cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona



A una solución agitada de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 246,5 g, 6,16 mol) en tolueno (1 l) se añadió una solución de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 2a) (300 g, 1,49 mol) en tolueno (1 l) bajo atmósfera inerte. Después de 30 min a 10 °C, se añadió carbonato de dietilo (292 ml, 2,41 mol) a 10 °C. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de completarse la reacción, se dejó enfriar la solución hasta TA, se diluyó con agua enfriada en hielo y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6N (hasta pH~2). El precipitado sólido se filtró y se secó bajo vacío proporcionando 6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona (300 g, 88 %) como un sólido blanco.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,60 (s ancho, 1H; D_2O intercambiable), 7,76 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,95 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 227 / 279 [M^+]; Tr = 1,93 min; procedimiento A.

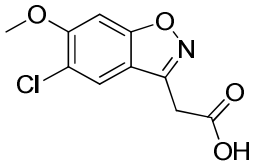
Intermedio 4: Ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético



A una solución recién preparada de etóxido de sodio en etanol (3,05 g de sodio metálico disuelto en etanol (200 ml)) se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (9,1 g, 131,1 mmol) y 6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 3) (3,0 g, 13,2 mmol) bajo atmósfera inerte. La reacción se agitó y se calentó a reflujo (95 °C) durante 6 días. Después de conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua, se lavó con acetato de etilo y luego se acidificó con solución diluida de ácido clorhídrico (hasta pH~1). Se filtró un sólido precipitado y se secó bajo vacío proporcionando ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético (2,0 g, 62 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 242 / 244 [M^+]; Tr = 1,82 min; procedimiento A.

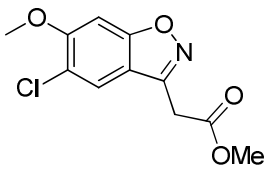
Intermedio 4a (Preparación alternativa del Intermedio 4): Ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético



A una solución agitada de hidrocloruro de hidroxilamina (143 g, 2,20 mol) en etanol (1,5 l) se añadió etóxido de sodio (150 g, 2,20 mol) a 0-10 °C bajo atmósfera inerte. A este, se añadió a la misma temperatura, 6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-2*H*-cromen-2-ona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 3a) (100 g, 441,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ~80 °C y se agitó durante 16 h. Después de conversión completa del material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua. La solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2N (hasta pH~2) y se agitó durante 1 h. El precipitado sólido se filtró y se secó bajo vacío (~4 h) proporcionando ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético (60 g, 56 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 12,85 (s, 1H; D_2O intercambiable), 7,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 242 / 244 [M+H$^+$]; Tr = 2,24 min; procedimiento C.

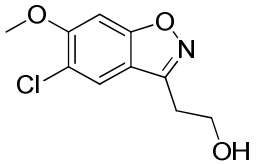
Intermedio 5: 2-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de metilo



A una solución agitada de ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 4) (2,0 g, 8,2 mmol) en metanol (100 ml) se añadió una solución de ácido sulfúrico concentrado (2 ml) en metanol (100 ml) a TA y se calentó hasta reflujo y luego se mantuvo durante 4 h. Después de consumirse completamente el material de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de metilo (2,0 g, 95 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,99 (m, 5H), 3,77 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 256 / 258 [M$^+$]; Tr = 2,15 min; procedimiento A.

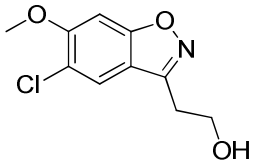
Intermedio 6: 2-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol



A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (15,6 ml, 1*M* en solución de THF) se añadió una solución de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 5) (2,0 g, 7,8 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 4 h. Después de consumirse completamente el material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con acetato de etilo seguido de solución acuosa de sulfato de sodio durante un período de 30 min. La mezcla heterogénea resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite™. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo proporcionando 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol (0,8 g, 44 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,86 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H; D_2O intercambiable), 3,96 (s, 3H), 3,80 (td, *J* = 6,4, 5,3 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); CLEM (IEP): *m/z* 228 / 230 [M+H$^+$]; 94,1 %; Tr = 2,94 min; procedimiento C.

Intermedio 6a (Preparación alternativa del Intermedio 6): 2-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol

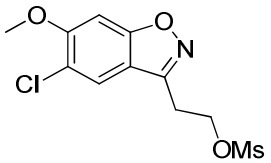


A una solución agitada de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 14) (60 g, 223 mmol) en etanol (1,3 l) y THF (300 ml) se añadió borohidruro de sodio (16,87 g, 446 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte. La reacción se calentó a 60-70 °C durante 4 h. Después de consumirse completamente el material de partida, los volátiles se eliminaron a presión reducida obteniendo el residuo. El residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto bruto, que

se purificó por trituración con pentano y hexano proporcionando 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol (44,3 g, 88 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): *δ* 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H; D_2O intercambiable), 3,96 (s, 3H), 3,80 (td, *J* = 6,3, 5,1 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); CLEM (IEP): *m/z* 228 / 230 [M+H$^+$]; Tr = 3,31 min; procedimiento D.

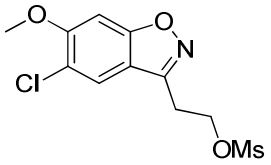
Intermedio 7: Metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo



A una solución agitada de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 6) (0,8 g, 3,5 mmol) en DCM (60 ml) se añadió cloruro de mesilo (0,32 ml, 4,2 mmol) y trietilamina (1,82 ml, 14,0 mmol) a 0 °C. Se dejó calentar la reacción hasta TA y se agitó durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida proporcionando metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo (1,0 g, bruto) como un sólido blanquecino, que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H).

Intermedio 7a (Preparación alternativa del Intermedio 7): Metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo

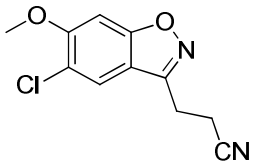


A una solución agitada de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etanol (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 6a) (44,3 g, 195,1 mmol) en DCM (520 ml) se añadió trietilamina (78,8 g, 780,6 mmol) y cloruro de mesilo (44,4 g, 390,3 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto bruto, que se purificó por trituración con hexano proporcionando

metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo (54 g, 90 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 306 / 308 [M+H$^+$]; Tr = 3,27 min; procedimiento C.

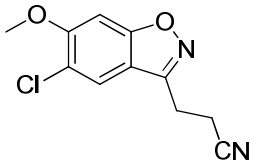
Intermedio 8: 3-(5-Cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanonitrilo



A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 7) (1,0 g, 3,27 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió cianuro de sodio (1,6 g, 32,7 mmol) a TA. La reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. Después de consumirse el material de partida, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua enfriada en hielo (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se lavó con dietiléter proporcionando 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanonitrilo (498 mg, 64 %) como un sólido blanquecino.

CLEM (IEP): *m/z* 237 / 239 [M+H$^+$]; Tr = 3,29 min; procedimiento C.

Intermedio 8a (Preparación alternativa del Intermedio 8) 3-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanonitrilo

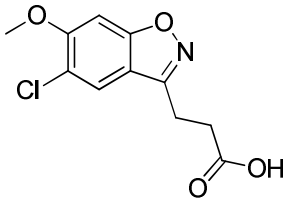


A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 7a) (220 g, 721,3 mmol) en DMSO (1,5 l) se añadió NaCN (176,7 g, 3,606 mol) a TA. La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de consumirse el material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada en hielo y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión

reducida. El producto bruto se lavó con *n*-pentano proporcionando 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanonitrilo (154 g, 90 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,2 Hz, 2H); CLEM (IEP): *m/z* 237[M+H$^+$]; Tr = 3,49 min; procedimiento D.

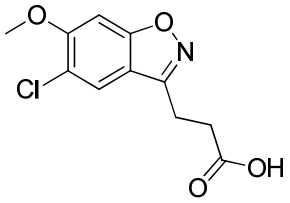
Intermedio 9: Ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanonitrilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 8) (600 mg, bruto) en etanol (10 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (508 mg, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido (hasta pH~2) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (500 mg, 77 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,24 (s ancho, 1H; D_2O intercambiable), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H); CLEM (IEP): *m/z* 256 / 258 [M+H$^+$]; Tr = 1,92 min; procedimiento A.

Intermedio 9a (Preparación alternativa del Intermedio 9): Ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico

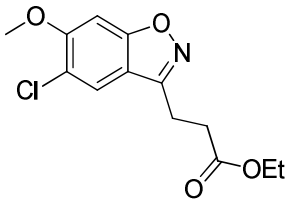


A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanonitrilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 8a) (154 g, 652,5 mmol) en etanol (1,4 l) se añadió una solución de NaOH (130,5 g, 3,262 mol) en agua (840 ml) a 0 °C. La mezcla de

reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua enfriada en hielo y se acidificó con ácido clorhídrico diluido (hasta pH~2). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando un sólido. Este se trituró con éter de petróleo proporcionando ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (160 g, 96 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,25 (s, 1H; D_2O intercambiable), 8,05 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); CLEM (IEP): *m/z* 256 / 258 [M+H$^+$]; Tr = 1,93 min; procedimiento A.

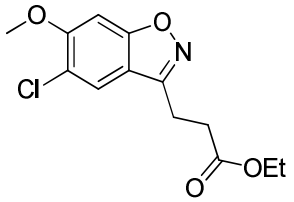
Intermedio 10: 3-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 9) (400 mg, 1,56 mmol) en etanol (20 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (2-3 gotas) y se calentó a reflujo durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (435 mg, 98 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 284 / 286 [M+H$^+$]; Tr = 2,43 min; procedimiento A.

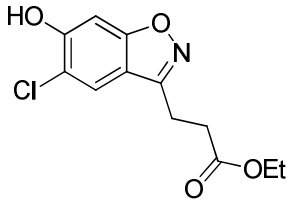
Intermedio 10a (Preparación alternativa del Intermedio 10): 3-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de ácido 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 9a) (160 g, 627,4 mmol) en etanol (1,6 l) se añadió ácido sulfúrico concentrado (160 ml) gota a gota a 10 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se neutralizó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio. El precipitado sólido se aisló por filtración y se lavó con éter de petróleo proporcionando 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (150 g, 84 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,19 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 284 / 286 [M+H$^+$]; Tr = 2,41 min; procedimiento A.

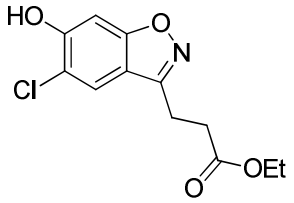
Intermedio 11: 3-(5-Cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 10) (415 mg, 1,46 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de aluminio anhidro (975 mg, 7,33 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo y se mantuvo durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente proporcionando 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (338 mg, 86 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 270 / 272 [M+H$^+$]; Tr = 2,14 min; procedimiento A.

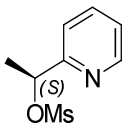
Intermedio 11a (Preparación alternativa del Intermedio 11): 3-(5-Cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 10a) (150 g, 528,7 mmol) en DCM (2,5 l) se añadió cloruro de aluminio (351,5 g, 2643 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido bruto se lavó con éter de petróleo proporcionando 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (90 g, 63 %) como un sólido color pardo.

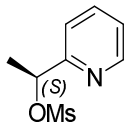
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,11 (s, 1H; D_2O intercambiable), 7,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 270 / 272 [M^+]; Tr = 2,40 min; procedimiento A.

Intermedio 12: Metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo



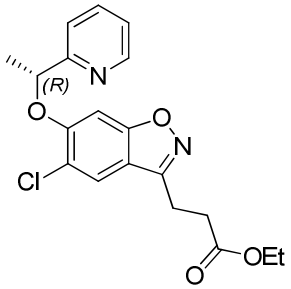
A una solución agitada de (*S*)-1-(piridin-2-il)etanol (150 mg, 1,21 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,25 ml, 1,82 mmol) y cloruro de mesilo (0,11 ml, 1,46 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo (215 mg) como un sólido espeso, que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación.

Intermedio 12a (Preparación alternativa del Intermedio 12): Metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo



A una solución agitada de (*S*)-1-(piridin-2-il)etanol (35 g, 284,2 mmol) en DCM (700 ml) se añadieron trietilamina (42,79 g, 423,6 mmol) y cloruro de mesilo (36,2 g, 317,8 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse la reacción, la solución de reacción se lavó con salmuera y la fase orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo (57 g, 99 %) como un sólido rosa, que se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación.

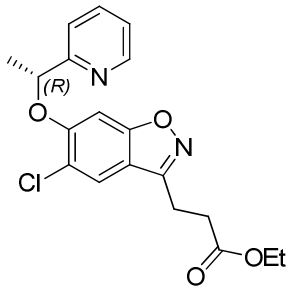
Intermedio 13: 3-(5-Cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 11) (150 mg, 0,55 mmol) en DMF (6 ml) se añadieron carbonato de potasio (115 mg, 0,83 mmol) y una solución de metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 12) (168 mg, 0,83 mmol) en DMF (6 ml) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida proporcionando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente proporcionando 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo (180 mg, 86 %) como un aceite.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 7,7, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 375 / 377 [M+H$^+$]; Tr = 2,50 min; procedimiento A.

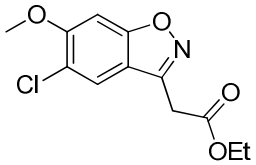
Intermedio 13a (Preparación alternativa del Intermedio 13): 3-(5-Cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 11a) (48 g, 177,9 mmol) en DMF (800 ml) se añadieron carbonato de potasio (61 g, 442 mmol) y metanosulfonato de (*S*)-1-(piridin-2-il)etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 12a) (57 g, 283,5 mmol) a 0-10 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75-80 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) eluyendo con acetato de etilo 13 % en éter de petróleo proporcionando 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo (54 g, 81 %) como un semisólido amarillo pálido.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,7, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 375 / 377 [M+H$^+$]; Tr = 2,51 min; procedimiento A.

Intermedio 14: 2-(5-Cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de etilo

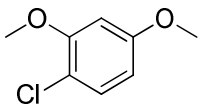


A una solución agitada de ácido 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acético (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 4a) (60 g, 248,3 mmol) en etanol (750 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (60 ml) gota a gota a 10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se mantuvo durante 2 h. Después de consumirse completamente el material de partida, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con

solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 2-(5-cloro-6-metoxibenzo[*d*]isoxazol-3-il)acetato de etilo (60 g, 90 %) como un sólido color pardo.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 270 / 272 [M+H$^+$]; Tr = 2,37 min; procedimiento A.

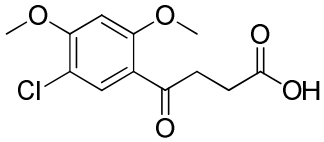
Intermedio 15: 1-Cloro-2,4-dimetoxibenceno



A 4-clororesorcinol (100 g, 691,8 mmol) en acetona (1000 ml), se añadió carbonato de potasio (286,4 g, 2075,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió sulfato de dimetilo (500 ml); la mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró proporcionando 1-cloro-2,4-dimetoxibenceno como un aceite (124 g, bruto).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (s, 1H), 6,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)].

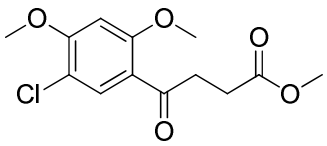
Intermedio 16: Ácido 4-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoico



A 1-cloro-2,4-dimetoxibenceno (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 15, 124 g, 691,8 mmol) en DCM (1000 ml), se añadió anhídrido succínico (76,2 g, 760,98 mmol) a 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (120 g, 899,34 mmol) también a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en hielo-agua (1000 ml), se filtró y se secó proporcionando ácido 4-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoico como un sólido blanco (127 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,40 min, [M+H]$^+$ 273.

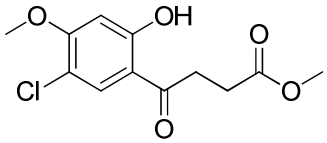
Intermedio 17: 4-(5-Cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo



A ácido 4-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoico (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 16, 127 g, 465,7 mmol) en MeOH (500 ml), se añadió cloruro de tionilo (66,5 g, 558,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó, se añadió agua (500 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (500 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 1000 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 4:1 hasta DCM / MeOH 100:1] proporcionando 4-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo como un sólido rosa (120,4 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,54 min, $[M+H]^+$ 287.

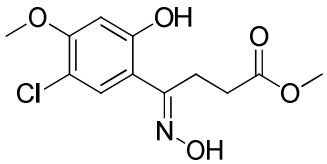
Intermedio 18: 4-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo



A 4-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 17, 120,4 g, 420 mmol) en MeCN (800 ml), se añadió yoduro de sodio (93,9 g, 630 mmol) y cloruro de aluminio (56 g, 420 mmol). Después de la adición la mezcla se vertió en hielo-agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 4). Las fases orgánicas reunidas se concentraron y se purificaron con cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 500 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 5:1 hasta DCM / MeOH 100:1] proporcionando 4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo como un sólido amarillo (95,3 g).

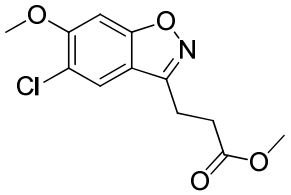
CLEM (Procedimiento I): Tr =1,57 min, $[M+H]^+$ 273.

Intermedio 19: 4-(5-Cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(hidroxiimino)butanoato de metilo



A 4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-oxobutanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 18, 95,3 g, 272,68 mmol) en piridina/MeOH (1:1, 500 ml), se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (72,6 g, 1044,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó, agua (500 ml) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (500 ml x 3). El disolvente se eliminó de las fases orgánicas reunidas y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 500 g, eluida con DCM: MeOH 100:1] proporcionando 4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(hidroxiimino)butanoato de metilo como un sólido amarillo (50 g).
CLEM (Procedimiento I): Tr =1,48 min, $[M+H]^+$ 288.

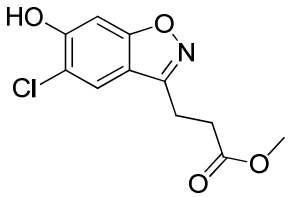
Intermedio 20: 3-(5-Cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo



Se añadió 4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(hidroxiimino)butanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 19, 53,4 g, 185,6 mmol) a piridina/anhídrido acético (1:1, 500 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h, y luego a 120 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 500 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 5: 1 hasta DCM / MeOH 100:1] proporcionando 2 lotes de 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (sólido morado, 20 g) y (sólido blanco, 9 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,53 min, $[M+H]^+$ 270 para ambos lotes.

Intermedio 21: 3-(5-Cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo

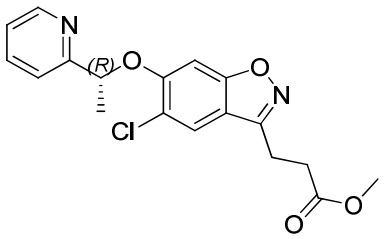


A 3-(5-cloro-6-metoxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 20, 29 g, 107,53 mmol) en DCM (500 ml), se añadió cloruro de aluminio (72 g, 537,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en hielo / agua (500 ml), se extrajo con DCM (400 ml x 3) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el residuo

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 200 g, eluida con DCM / éter de petróleo 1: 1 hasta DCM / acetato de etilo 100:3] proporcionando 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo como un sólido amarillo (22 g).

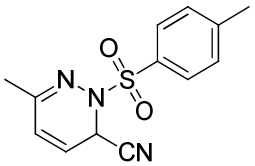
CLEM (Procedimiento I): Tr =1,39 min, $[M+H]^+$ 256.

Intermedio 22: 3-(5-Cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo



A 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 21, 21,5 g, 84,1 mmol) en THF (300 ml), se añadió (S)-1-(piridin-2-il)etanol (10,3 g, 84,1 mmol), trifenilfosfina (26,5 g, 100,92 mmol), azodicarboxilato de dietilo (17,6 g, 100,92 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice: 200-300 mallas, 300 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 7:1] proporcionando 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo como un aceite amarillo pálido (28 g).
CLEM (Procedimiento I): Tr =1,61 min, $[M+H]^+$ 361.

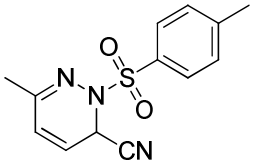
Intermedio 23: 6-Metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



A una solución de 3-metilpiridazina (47 g, 500 mmol) en DCM (500 ml), se añadió cianuro de trimetilsililo (90 g, 900 mmol) y cloruro de aluminio (0,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (163,8 g, 900 mmol) en DCM gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el sólido residual se lavó con etanol (300 ml) proporcionando 6-metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanco (115 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,23 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 6,14 – 6,06 (m, 1H), 5,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

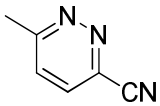
Intermedio 23a (Preparación alternativa del Intermedio 23): 6-Metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo



A una solución de 3-metilpiridazina (289 g, 3,07 mol) en DCM (4 l), se añadió cianuro de trimetilsililo (368 g, 3,68 mol) y cloruro de aluminio (2,5 g, 18,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (670 g, 3,68 mol) en porciones a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el sólido se lavó con etanol (2 l) dando 6-metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo como un sólido blanco (688 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,23 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CLEM(A): Tr =1,47 min, MH^+ 276.

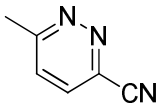
Intermedio 24: 6-Metilpiridazin-3-carbonitrilo



A una solución de 6-metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 23 115 g, 0,41 mol) en THF (1 l), se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (75 g, 0,49 mol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó el disolvente y se añadió DCM (2 l). La mezcla se lavó con agua (1 l), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna [sílice, 200-300 mallas, 500 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 1:2] proporcionando 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo (37,6 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =0,93 min, $[M+H]^+$ 120.

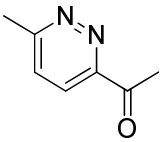
Intermedio 24a (Preparación alternativa del Intermedio 24): 6-Metilpiridazin-3-carbonitrilo



A una solución de 6-metil-2-tosil-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo (688 g, 2,5 mol) en THF (3 l, anhidro) se añadió gota a gota 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (400 g, 2,63 mol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y DCM (3 l) se añadió al residuo. La mezcla se lavó con agua (2 l), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 2 Kg, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 1 : 1) dando 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo como un sólido amarillo (228 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,01 min, MH^+ 120.

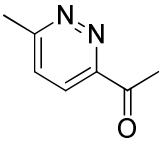
Intermedio 25: 1-(6-Metilpiridazin-3-il)etanona



A una solución de 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 24, 28 g, 250 mmol) en tolueno (300 ml) y dietiléter (300 ml), se añadió bromuro de metil magnesio (3M en éter, 208 ml, 625 mmol) gota a gota a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico (2*N*, 400 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos, a continuación la fase acuosa se basificó con bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con DCM (500 ml x 3), se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida [sílice, 200-300 mallas, 500 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 2:1] proporcionando 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona como un sólido color pardo (20 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,08 min, $[M+H]^+$ 137.

Intermedio 25a (Preparación alternativa del Intermedio 25): 1-(6-Mtilpiridazin-3-il)etanona



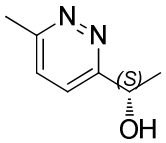
A una solución de 6-metilpiridazin-3-carbonitrilo (228 g, 1,92 mol) en tolueno (2 l, anhidro) y dietiléter (2 l, anhidro) se añadió bromuro de metil magnesio (3M en éter, 0,77 l, 2,3 mol) gota a gota a -10 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó mediante adición de ácido clorhídrico (2*N*, 2 l). La fase acuosa se separó y se ajustó hasta pH 7-8 con bicarbonato de sodio (sólido). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 l x 3), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: 100-200 mallas, 2 Kg, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 1:1) proporcionando 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona como un sólido color pardo (151 g, 58 %).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,11 min, MH^+ 137.

Una porción de este material (70 g, 515 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico (2 *N*, 500 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se ajustó hasta pH 8 con bicarbonato de sodio (sólido). La mezcla se extrajo con DCM (500 ml x 3), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente dando 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona como un sólido color pardo (68 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,11 min, MH^+ 137.

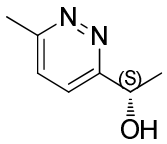
Intermedio 26: (S)-1-(6-Metilpiridazin-3-il)etanol



A una solución de (R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol (R-CBS, 1M en tolueno, 10 ml, 10 mmol) en THF (50 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (2M, 5 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 25, 1,36 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo nitrógeno. Se añadió MeOH, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida [sílice: 200-300 mallas, 40 g, eluida con éter de petróleo / acetato de etilo 1:1 hasta DCM / MeOH 10:1] proporcionando (S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanol (330 mg).

CLEM (Procedimiento I): Tr =0,55 min, $[M+H]^+$ 139.

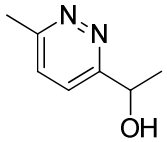
Intermedio 26a (Preparación alternativa del Intermedio 26): (S)-1-(6-Metilpiridazin-3-il)etanol



A una solución de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona (58,7 g, 431 mmol) y $RuCl_2$[(R)-xilbinap][(R)-daipen] (CAS n.º 220114-32-9, 1,05 g, 0,862 mmol) en isopropanol (800 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (10,5 g, 86,2 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa) durante 72 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna [sílice: 100-200 mallas, 1 Kg, eluida con DCM / MeOH 20 : 1] dando (S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanol como un sólido color pardo (17 g).

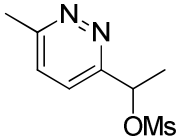
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,11 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =0,50 min, MH^+ 139.

Intermedio 27: 1-(6-Metilpiridazin-3-il)etanol



A una solución de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanona (por ejemplo como la preparada para el Intermedio 25, 10 g, 73,5 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió borohidruro de sodio (5,58 g, 147 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y se añadió DCM. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con DCM. Las fases orgánicas reunidas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida [sílice, 200-300 mallas, 80 g, eluida con DCM / MeOH 20:1] proporcionando 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanol como un aceite (8,2 g).
CLEM (Procedimiento I): Tr =0,55 min, $[M+H]^+$ 139.

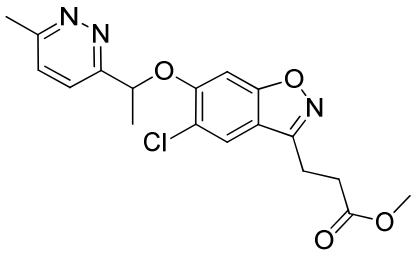
Intermedio 28: Metanosulfonato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etilo



A una solución de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etanol (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 27, 8,2 g, 59,4 mmol) en DCM (100 ml), se añadió trietilamina (7,2 g, 71,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8,55 g, 59,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 3) y la fase orgánica reunida se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida [sílice; 200-300 mallas, 80 g, eluida con DCM / MeOH 20:1] proporcionando metanosulfonato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etilo como un aceite color pardo (9,8 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,16 min, $[M+H]^+$ 217.

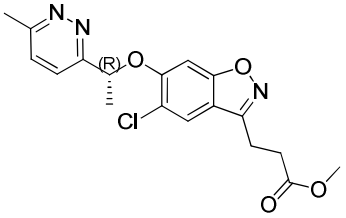
Intermedio 29: 3-(5-Cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo



A 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 21, 7,67 g, 30 mmol) y metanosulfonato de 1-(6-metilpiridazin-3-il)etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 28, 30 mmol) en MeOH (500 ml) se añadió carbonato de potasio (8,28g, 60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [sílice, 200-300 mallas, 150 g, eluida con DCM / acetato de etilo 10:1] obteniendo 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo como un sólido blanco (8,5 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,48 min, $[M+H]^+$ 376.

Intermedio 30: 3-(5-Cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo

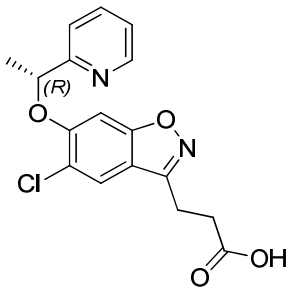


A una solución de (S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etanol (20,7 g, 150 mmol) y 3-(5-cloro-6-hidroxibenzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (38,2 g, 150 mmol) en THF (200 ml, anhidro) y tolueno (200 ml, anhidro) se añadió azodicarboxilato de dietilo (31,3 g, 180 mmol) y trifenilfosfina (47,2 g, 180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice: 100-200 mallas, 1,5 Kg, eluida con DCM / acetato de etilo 5 : 1) dando 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo como un sólido blanquecino (49,5 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,43 min, MH^+ 376.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico

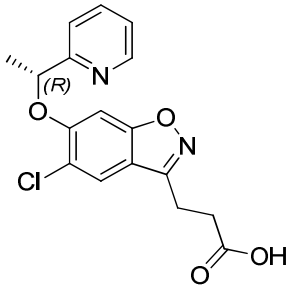


A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 13) (180 mg, 0,48 mmol) en THF:etanol:agua (5:2:2; 9 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (40 mg, 0,96 mmol) y se mantuvo a TA durante 2 h. Después de completarse la reacción, la reacción se concentró a presión reducida y se acidificó hasta pH~4 con ácido cítrico. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre anhidro sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido que se trituró con éter de petróleo (2 X 10 ml) proporcionando ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (75 mg, 45 %) como un semisólido.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,24 (s, 1H; D_2O intercambiable), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,73 (t, J =

7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 347 / 349[M+H$^+$]; Tr = 1,05 min; procedimiento B.

Ejemplo 1a (Preparación alternativa del Ejemplo 1): Ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico



A una solución agitada de 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoato de (*R*)-etilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 13a) (53 g, 141,6 mmol) en THF:agua (1:1; 1 l) se añadió hidróxido de litio hidratado (23,77 g, 566,6 mmol) a 0-10 °C y se dejó agitar a TA durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La solución resultante se lavó con dietiléter y se acidificó hasta pH~2. La solución resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre anhidro sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se trituró con *n*-pentano proporcionando ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (48 g, 96 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,25 (s, 1H; D_2O intercambiable), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 345 / 347 [M-H]$^-$; Tr = 2,04 min; procedimiento A; HPLC quiral: 96,2 % *ee*; procedimiento G.

El sólido obtenido se purificó por CFS preparativa quiral proporcionando ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico enantioméricamente puro 99,99 % (35 g) como un sólido blanco.

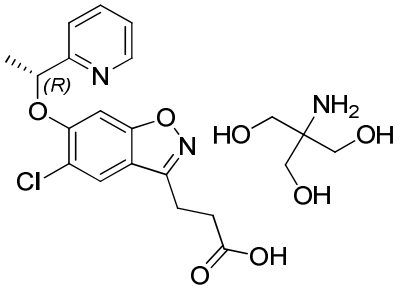
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,25 (s, 1H; D_2O intercambiable), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,77 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* =

7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 347,1 [M+H$^+$]; 99,6 %; Tr = 3,33 min; procedimiento E; HPLC quiral: 99,99 % *ee*; procedimiento G.

Condiciones de la CFS preparativa quiral: Columna/dimensiones: CHIRALPAK-IA (250 mm x 30 mm); eluyente: CO_2 = 50,0 %; % metanol = 50,0 %; flujo total: 90 g/min; contrapresión: 10000 kPa; UV: 235 nm; tiempo de apilamiento: 38,0 min; instrumento: Thar SFC 200.

Condiciones de la CFS analítica quiral: Columna/dimensiones: CHIRALPAK-IA (250 mm x 4,6 mm); eluyente: CO_2 = 60,0 %; % metanol = 40,0 %; flujo total: 4 g/min; contrapresión: 10000 kPa; UV: 292 nm; tiempo de apilamiento: 1,82 min.

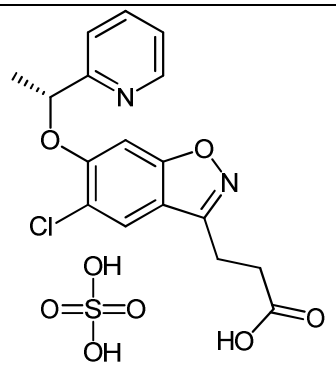
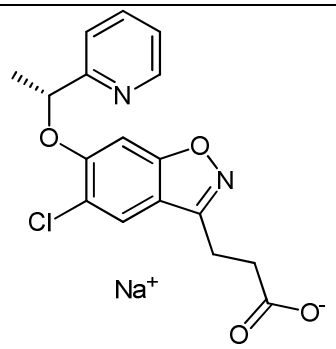
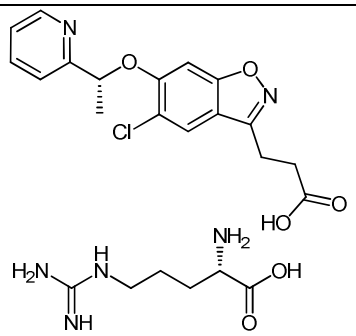
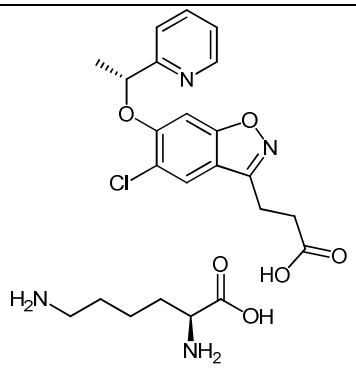
Ejemplo 1b: Ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico, tris(hidroximetil)aminometano)

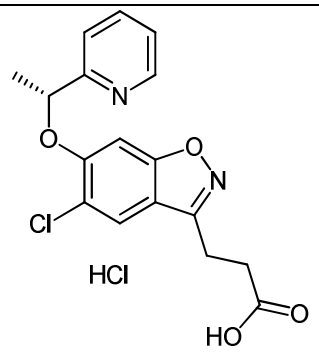
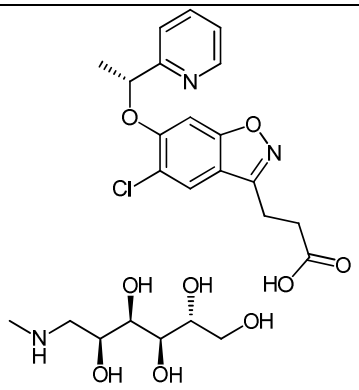
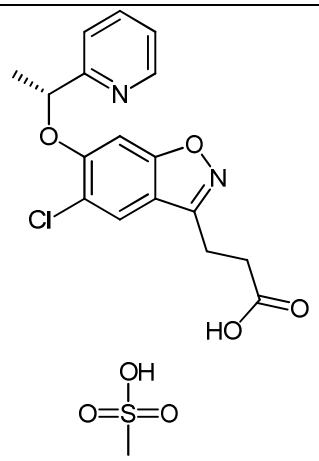
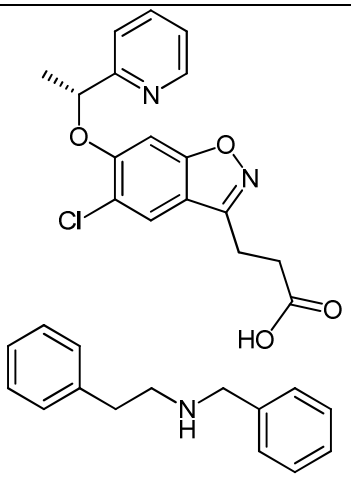


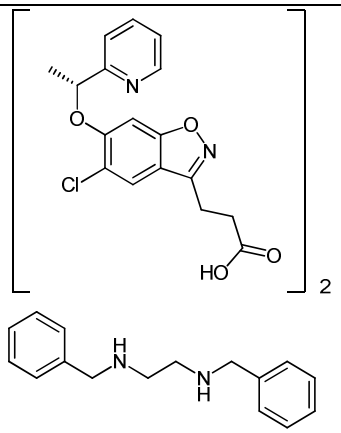
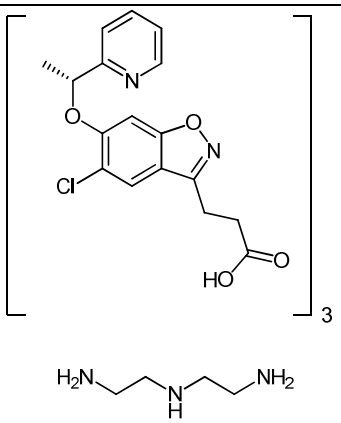
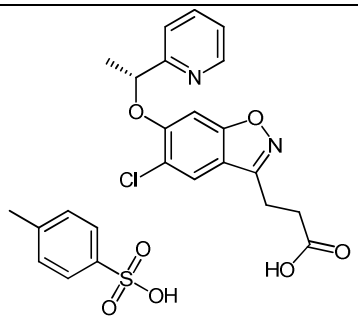
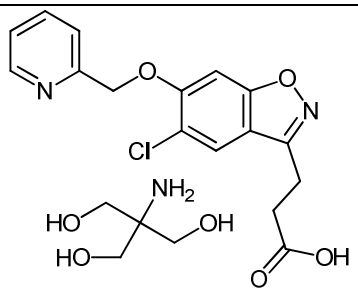
Una solución de ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico (por ejemplo como el preparado para el Ejemplo 1) (70 mg, 0,20 mmol) y tris(hidroximetil)aminometano (24 mg, 0,20 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando un semisólido que se trituró a continuación con dietiléter (10 ml) proporcionando ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico, sal tris(hidroximetil)aminometano) (72 mg, 76 %) como un sólido blanquecino.

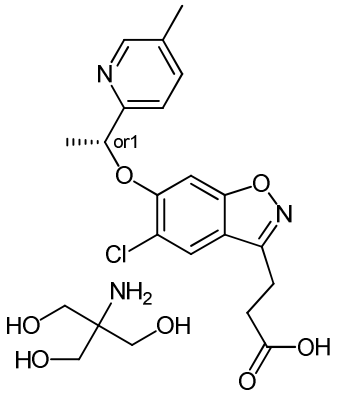
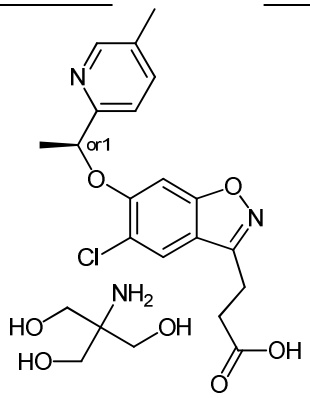
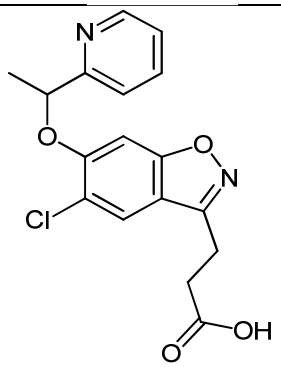
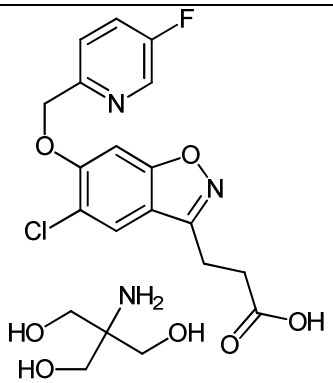
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,76 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (s ancho, 6H; D_2O intercambiable), 3,27 (s, 6H), 3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEP): *m/z* 347 / 349 [M+H$^+$]; Tr = 1,99 min; procedimiento A.

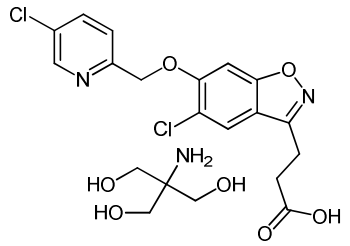
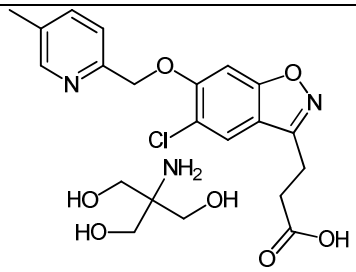
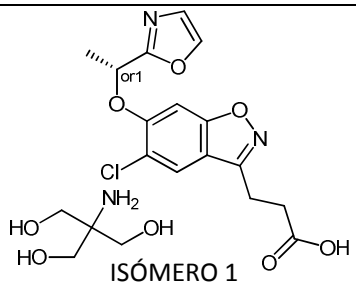
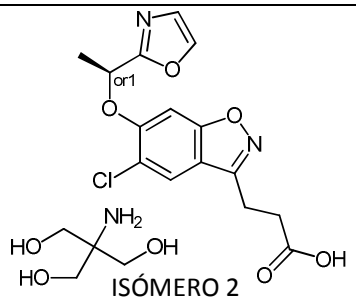
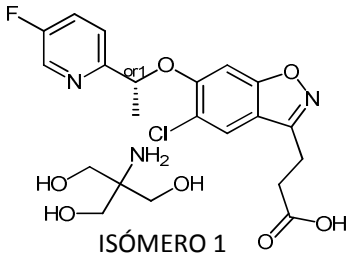
Los Ejemplos 1c-1m se prepararon de una forma análoga a la preparación del Ejemplo 1b. Los Ejemplos 2-28 se prepararon de una forma análoga a los Ejemplos 1 o 1a.

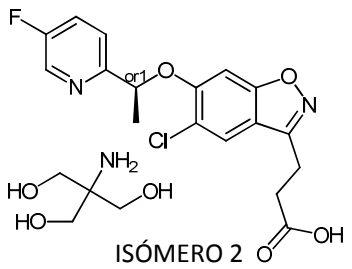
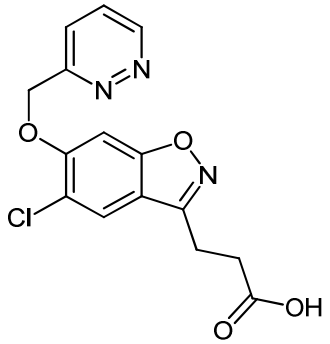
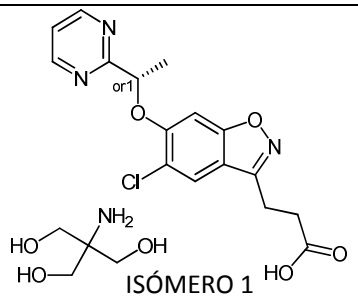
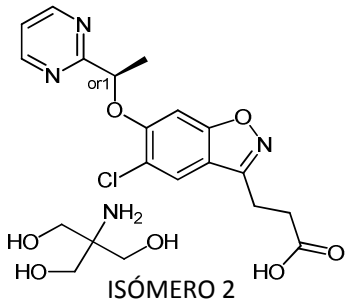
Ej. n.º	Nombre	Estructura	Ion molecular + Identidad	T de retención (min)	Proc. de CLEM
1c	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido sulfúrico (1:1)		347 [M+H$^+$]	2,04	A
1d	(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de sodio		347 [M+H$^+$]	2,03	A
1e	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2-amino-5-guanidinopentanoico (1:1)		347[M+H$^+$]	2,02	A
1f	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido (S)-2,6-diaminohexanoico (1:1)		347 [M+H$^+$]	2,03	A

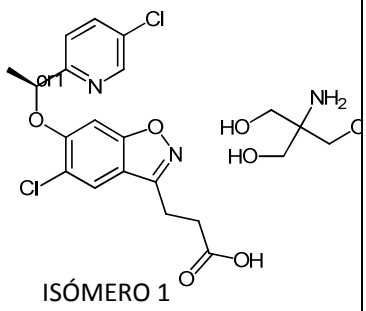
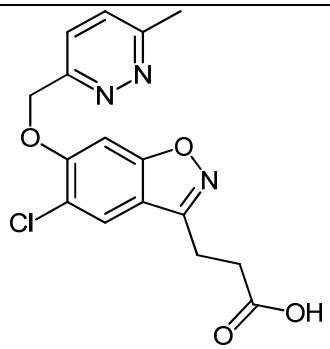
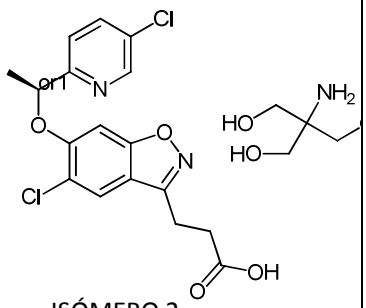
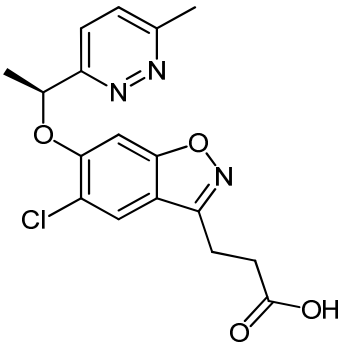
1g	hidrocloruro de ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico		347 [M+H$^+$]	2,01	A
1h	(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (2R,3R,4R,5S)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentanol		347 [M+H$^+$]	2,02	A
1i	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido metanosulfónico (1:1)		347 [M+H$^+$]	2,06	A
1j	(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de N-bencil-2-feniletanamina		347 [M+H$^+$]	7,64*	F

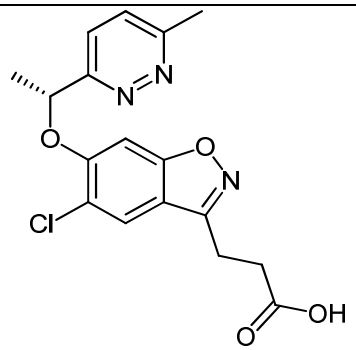
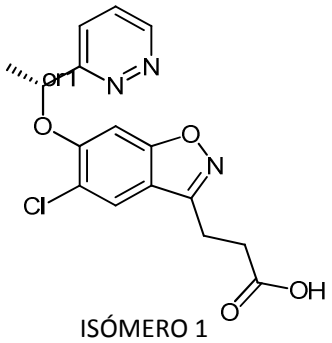
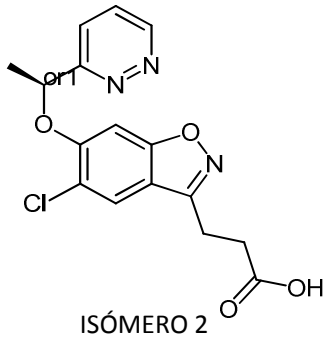
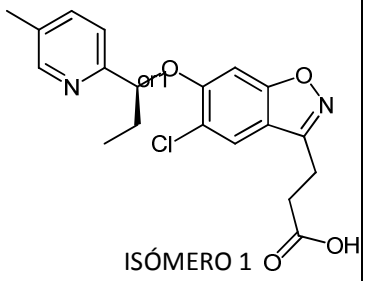
1k	(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de N^1,N^2-dibenciletano-1,2-diamina (1:2)		347 [M+H$^+$]	7,65*	F
1l	(R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de N^1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (1:3)		347 [M+H$^+$]	2,03	A
1m	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico combinado con ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1)		347 [M+H$^+$]	7,72*	F
2	3-(5-cloro-6-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil) propano-1,3-diol		333 [M+H$^+$]	1,90	A

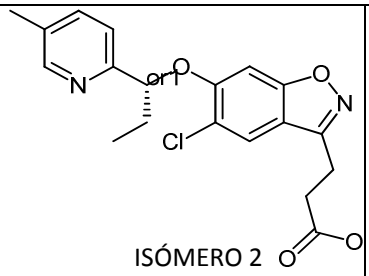
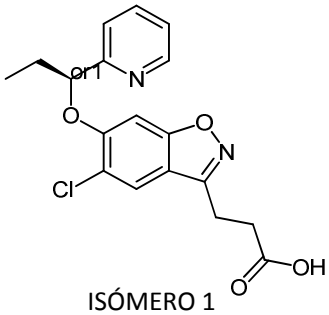
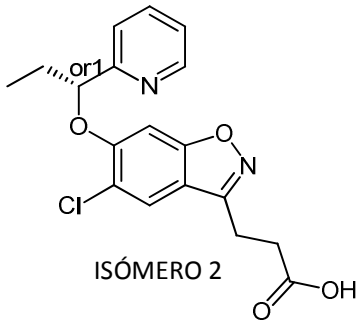
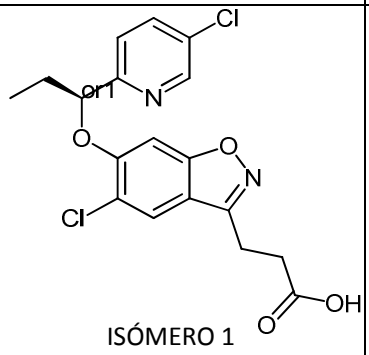
3	3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi) benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	361 [M+H$^+$]	2,10	A
4	3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	361 [M+H$^+$]	2,10	A
5	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico (racémico)		347 [M+H$^+$]	2,83	D
6	3-(5-cloro-6-((5-fluoropiridin-2-il)metoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol		351 [M+H$^+$]	2,17	A

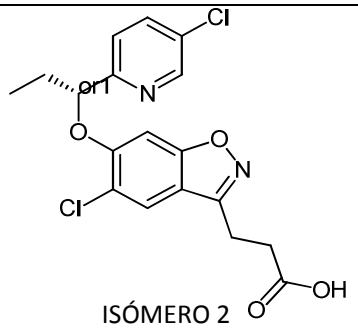
7	3-(5-cloro-6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol		367[M+H$^+$]	2,32	A
8	3-(5-cloro-6-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol		347 [M+H$^+$]	1,91	A
9	3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	337 [M+H$^+$]	1,94	A
10	3-(5-cloro-6-(1-(oxazol-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	337 [M+H$^+$]	1,94	A
11	3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	365 [M+H$^+$]	2,09	A

12	3-(5-cloro-6-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	365 [M+H$^+$]	2,09	A
13	ácido 3-(5-cloro-6-(piridazin-3-ilmetoxi) benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico		334 [M+H$^+$]	1,66	A
14	3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	348 [M+H$^+$]	1,86	A
15	3-(5-cloro-6-(1-(pirimidin-2-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	348 [M+H$^+$]	1,86	A

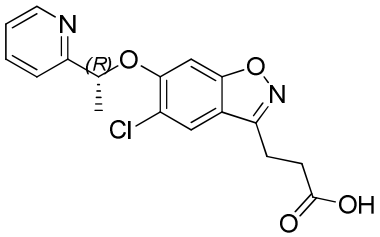
16	3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	381 $[M+H]^+$	2,41	A
17	ácido 3-(5-cloro-6-((6-metilpiridazin-3-il)metoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico		348 $[M+H]^+$	1,74	A
18	3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	381 $[M+H]^+$	2,41	A
19	ácido (S)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico		362 $[M+H]^+$	1,84	A

20	ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d] isoxazol-3-il)propanoico		362 $[M+H]^+$	1,85	A
21	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	348 $[M+H]^+$	1,80	A
22	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	348 $[M+H]^+$	1,80	A
23	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	375 $[M+H]^+$	2,30	A

24	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	375 $[M+H]^+$	2,29	A
25	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi) benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	361 $[M+H]^+$	2,19	A
26	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)propoxi) benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	361 $[M+H]^+$	2,19	A
27	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	395 $[M+H]^+$	2,56	A

28	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	395 $[M+H]^+$	2,53	A

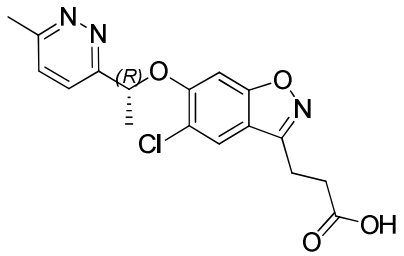
Ejemplo 1n (Preparación alternativa del Ejemplo 1): Ácido (R)-3-(5-Cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico



A 3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 22, 28 g, 77,6 mmol) en THF (500 ml), se añadió hidróxido de litio (1*N*, 310 ml, 310 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente orgánico se eliminó, se añadió ácido clorhídrico (1*N*) hasta que la mezcla alcanzó un pH 6 y la mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (300 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (50 ml), se añadió hexano (300 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó proporcionando ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico como un sólido blanco (22,7 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,46 min, $[M+H]^+$ 347.
RMN de ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,62 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); HPLC: 214 nm 100 %, 254 nm 100 %, HPLC quiral: 214 nm 97,5 %, 254 nm 98,4 %.

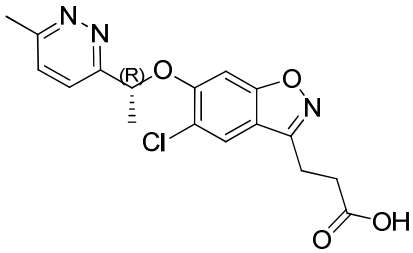
Ejemplo 20a (Preparación alternativa del Ejemplo 20): Ácido (R)-3-(5-Cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico



A una solución de 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de metilo (por ejemplo como el preparado para el Intermedio 29, 8,5 g, 22,7 mmol) en THF (100 ml), se añadió hidróxido de litio (3*N*, 30 ml, 90,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó, se añadió agua (50 ml) y el pH se ajustó a entre pH 2-3 con ácido clorhídrico (1 *N*). El sólido se aisló por filtración y se secó al aire dando a sólido blanco. Este sólido se purificó por HPLC preparativa quiral [CFS, columna: chiralpak-IC,CO_2-MeOH (ácido fórmico)] obteniendo ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico como un sólido blanquecino (3,57 g).

CLEM (Procedimiento I): Tr =1,37 min, $[M+H]^+$ 362. RMN de ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,03 (dd, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). HPLC: 214 nm 98,9 %, 254 nm 99,5 %.

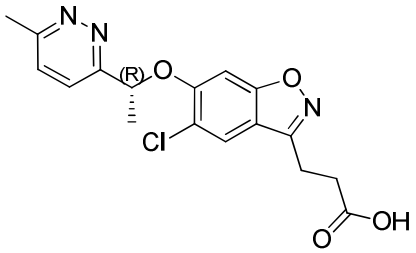
Ejemplo 20b (Preparación alternativa del Ejemplo 20): Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico



A ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (79,5 g , 220 mmol, ee 89,5 %) en MeCN (2 l), se añadió l(+)-arginina (38,3 g, 220 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con MeCN (200 ml) y se secó al aire dando a sólido blanco. El sólido se añadió a ácido clorhídrico (37 %, 1,5 l), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y el sólido se lavó con agua (500 ml x 3) y se secó al aire dando ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico como un sólido blanco, (68 g, ee 100 %).

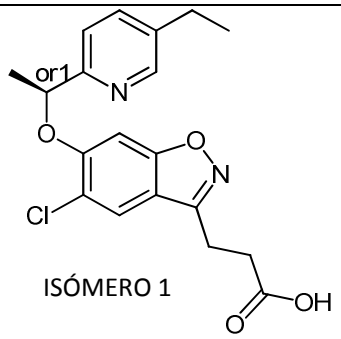
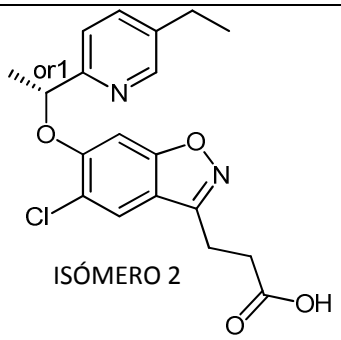
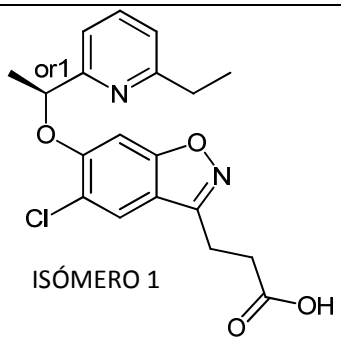
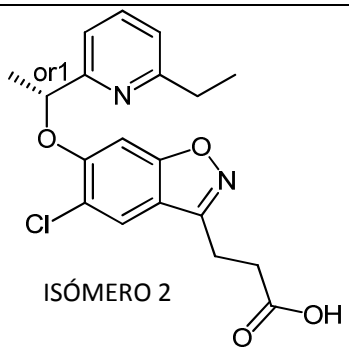
RMN de ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,04 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,36 min, MH^+ 362.

Ejemplo 20c (Preparación alternativa del Ejemplo 20): Ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico

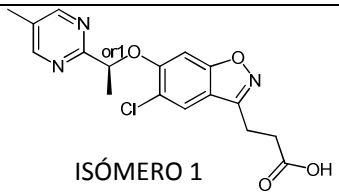
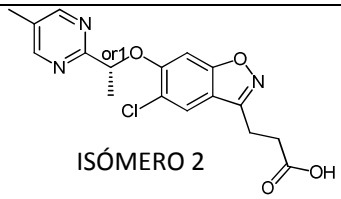
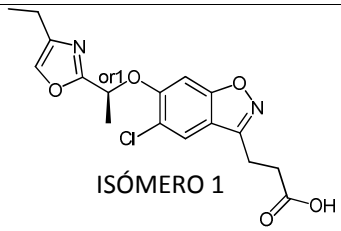
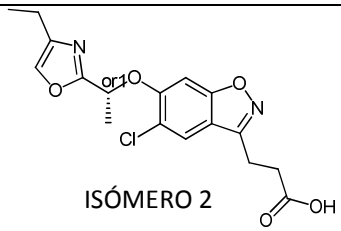
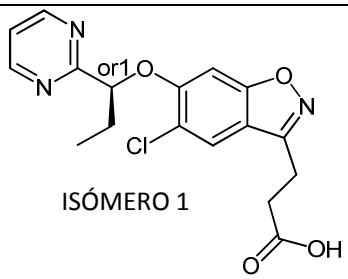
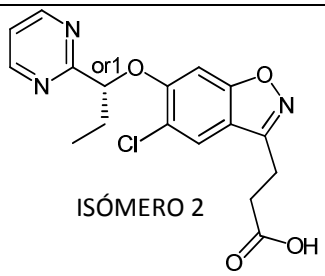


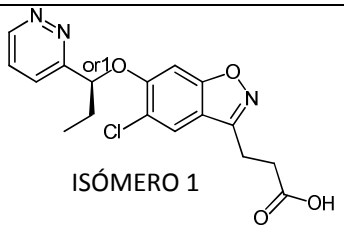
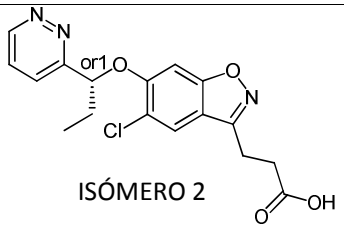
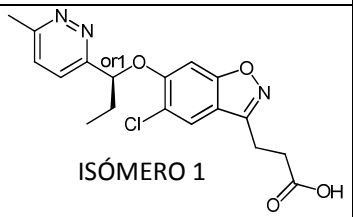
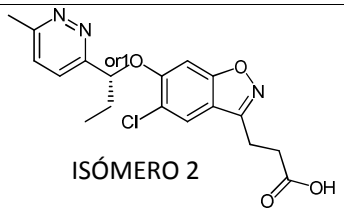
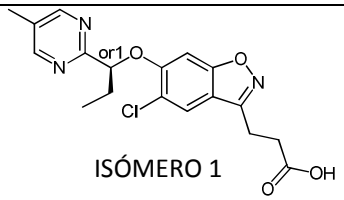
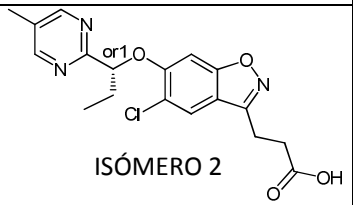
A una solución de 3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo (87 g, 231,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió hidróxido de litio (2*N* en agua, 462 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó el disolvente orgánico y la fase acuosa residual se lavó con acetato de etilo (500 ml x 3). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2*N*) hasta pH = 2 - 3, el sólido se aisló por filtración y se lavó con agua (300 ml x 3). El sólido se secó al aire dando ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico como un sólido amarillo claro (76 g, 92 %, ee 89,5 %).

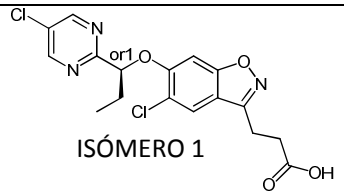
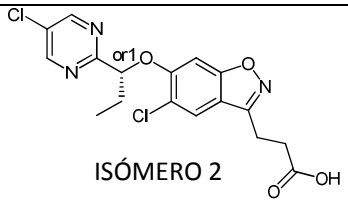
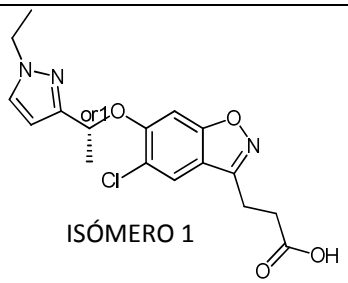
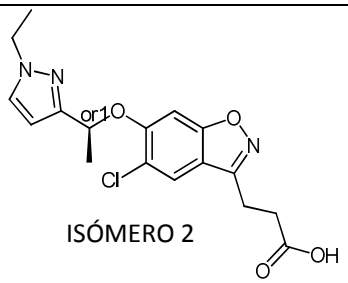
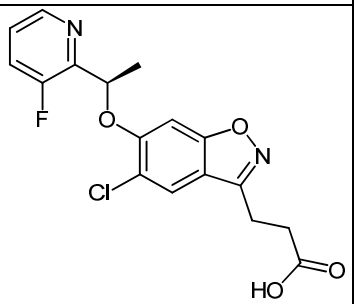
RMN de ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,03 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM (Procedimiento I): Tr =1,40 min, MH^+ 362 .

Ej. n.º	Nombre	Estructura	Ion molecular + Identidad	Tiempo de retención (min)	Procedimiento
29	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)		375 $[M+H]^+$	2,30	A
30	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)		375 $[M+H]^+$	2,30	A
31	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)		375 $[M+H]^+$	2,26	A
32	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-etilpiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)		375 $[M+H]^+$	2,27	A

33	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico		368 $[M+H]^+$	1,44	I
34	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico		348 $[M+H]^+$	1,358	I
35	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico (enantiómero único sin identificar)	ISÓMERO 1	351 $[M+H]^+$	1,94	A
36	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(2-metil-1,3-oxazol-5-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico (enantiómero único sin identificar)	ISÓMERO 2	351 $[M+H]^+$	1,96	A
37	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	ISÓMERO 1	383 $[M+H]^+$	1,519	I
38	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	ISÓMERO 2	383 $[M+H]^+$	1,511	I

39	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	362 $[M+H]^+$	1,44	I
40	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	362 $[M+H]^+$	1,44	I
41	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	365 $[M+H]^+$	2,21	A
42	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	365 $[M+H]^+$	2,20	A
43	ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	362 $[M+H]^+$	2,03	A
44	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	362 $[M+H]^+$	2,03	A

45	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	362 $[M+H]^+$	1,90	A
46	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	362 $[M+H]^+$	1,90	A
47	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	376 $[M+H]^+$	1,94	A
48	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	376 $[M+H]^+$	1,94	A
49	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	376 $[M+H]^+$	2,11	A
50	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	376 $[M+H]^+$	2,11	A

51	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	396 $[M+H]^+$	2,34	A
52	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-1,2-benzoxazol-3-il} propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	396 $[M+H]^+$	2,34	A
53	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 1	364 / 366 $[M+H]^+$	2,02	A
54	ácido 3-(5-cloro-6-(1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico (enantiómero único sin identificar)	 ISÓMERO 2	364 / 366 $[M+H]^+$	2,02	A
55	ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etoxi]-1,2-benzoxazol-3-il}propanoico		365 / 367 $[M+H^+]$	1,50	I

PROCEDIMIENTOS DE USO

Determinados compuestos de la invención son inhibidores de KMO. Los compuestos que inhiben KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversos estados patológicos o trastornos mediados por KMO, por ejemplo, pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica,

enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

Otros estados patológicos o trastornos incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en las cuales células de diversos tejidos y órganos presentan un patrón de crecimiento aberrante, proliferación, migración, señalización, senescencia y muerte. En general, enfermedades hiperproliferativas se refiere a enfermedades y trastornos asociados con la proliferación incontrolada de células, incluyendo aunque sin quedar limitado al crecimiento incontrolado de células de órganos y tejidos que se produce en cánceres y tumores benignos. Trastornos hiperproliferativos asociados con células endoteliales pueden dar lugar a enfermedades angiogénicas tales como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular asociada a la edad y diversas retinopatías, así como la proliferación de CE y células del músculo liso que causan restenosis como consecuencia de la colocación de una endoprótesis vascular en el tratamiento de aterosclerosis. Trastornos hiperproliferativos que implican fibroblastos (es decir, fibrogénesis) incluyen aunque sin quedar limitados a trastornos de excesiva escarificación (es decir, fibrosis) tales como la degeneración macular asociada a la edad, remodelación cardíaca e insuficiencia asociada con infarto de miocardio, excesiva cicatrización de heridas tales como la que se presenta habitualmente como consecuencia de cirugía o lesión, queloides y tumores fibróticos y colocación de endoprótesis vasculares.

Otros de los citados estados patológicos o trastornos incluyen rechazo de trasplante (supresión de linfocitos T) y enfermedad de injerto frente a huésped, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios cerebrales incluyendo malaria y tripanosomiasis africana y meningitis neumocócida.

Otros de los citados estados patológicos o trastornos incluyen cirrosis, pancreatitis crónica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar y lesión por isquemia-reperfusión.

Otros de los citados estados patológicos o trastornos incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad

de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por traumatismo, síndrome neurológico de alta presión, distonia, atrofia olivopontocerebelar, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de apoplejía, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo apoplejía (isquemia focalizada), hipoxia, demencia multiinfarto, consecuencias de traumatismo o lesión cerebral, lesión en la médula espinal, demencia tal como demencia senil, encefalopatía inducida por SIDA, otras infecciones relacionadas con parásitos (por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central (SNC) tales como infección vírica, bacteriana o parasitaria, por ejemplo, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*), choque séptico y cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, síntomas del abandono de analgésicos y opiáceos, trastornos de la alimentación, trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, déficit grave en el funcionamiento de la memoria, déficit grave en el almacenamiento de la memoria a largo plazo, enfermedad de la cognición, déficit grave en la atención, déficit grave en el funcionamiento ejecutor, ralentización en el procesamiento de la información, ralentización en la actividad neural, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, pánico con ansiedad, trastornos obsesivo compulsivos, fobia social, comportamiento con ansiedad, síndrome de estrés postraumático, reacción al estrés agudo, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por una separación, ansiedad por el abandono del alcohol, trastornos depresivos, trastornos del desarrollo o edad mental, diabetes y complicaciones de la misma, síndrome de Tourette, síndrome del cromosoma X frágil, trastornos de espectro autista, trastornos que causan una alteración grave y deterioro generalizado en el sentimiento mental, el lenguaje y la capacidad de relacionarse con otros, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por anomalías del estado emocional, tales como sin limitación, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involucional, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión causada por patologías médicas subyacentes, trastornos ciclotímicos, trastornos, distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a estados patológicos médicos generales, trastornos del estado de ánimo no especificados y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

Otros de los citados estados patológicos o trastornos también incluyen, por ejemplo, pancreatitis aguda necrosante, SIDA (enfermedad), meningitis aséptica, enfermedad cerebral, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos del desarrollo generalizados, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome por quemaduras, envenenamiento por monóxido de carbono, paro o insuficiencia cardíaca y choque hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento ocular, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga

crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos tales como variantes de epilepsia de gran mal y de pequeño mal y epilepsia con ataques parciales complejos, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso (por ejemplo, discinesia, trastornos del movimiento inducidos por l-DOPA, adicción a drogas, dolor y cataratas), dependencia de drogas, abandono de drogas, trastornos de la alimentación, síndrome de Guillain Barr y otras neuropatías, enfermedad inmunitaria, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico destinado a modificar respuestas biológicas (por ejemplo administraciones de interferones o interleucinas), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y del comportamiento, enfermedad metabólica, enfermedad de dolor, o trastorno seleccionado de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neuropático o migraña, alodinia, dolor por hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia multiorgánica, estar a punto de ahogarse, necrosis, neoplasmas del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos malignos de la sangre, enfermedad del sistema nervioso (síndrome neurológico de alta presión, infección), adicción a la nicotina y otros trastornos adictivos incluyendo alcoholismo, dependencia del cannabis, benzodiazepinas, barbitúricos, morfina y cocaína, cambio en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón del sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, sentimiento de culpa inapropiado con autorreproche, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, plantes o intentos de cometer suicidio, sentimientos de desesperación y sentimientos de inferioridad, agitación o retardo psicomotor, capacidad disminuida de pensamiento, concentración o capacidad de decisión, como un agente neuroprotector, enfermedad de la médula espinal, eritematosis por lupus sistémico, lesión traumática del cerebro y médula espinal, y síndromes con temblores y desequilibrio, braquicinesia, rigidez, temblor, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad al tragar, babear, confusión, miedo, disfunción sexual, alteración del lenguaje, alteración en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinaciones, apatía, deterioro en el pensamiento abstracto.

Otros de los citados estados patológicos o trastornos también incluyen, por ejemplo enfermedades cardiovasculares, que se refieren a enfermedades o trastornos del corazón y el sistema circulatorio. Esta enfermedades están asociadas con frecuencia con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Enfermedades cardiovasculares incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, hipertensión e hipotensión.

En particular, tales estados patológicos o trastornos incluyen estados patológicos o trastornos en los que se han correlacionado elevados niveles de metabolitos del triptófano

con gravedad de una enfermedad y mal pronóstico, incluyendo choque, traumatismo en pacientes con insuficiencia multiorgánica, pancreatitis aguda grave y enfermedad renal crónica (Logters, T.T.*, et al.* (2009) *Shock* **32**: 29-34, Dabrowski et al (2014) Inflammation **37**: 223-234, Changsirivathanathamrong et al (2011) Critical Care Medicine **39** : 2678-2683, Mole, D.J.*, et al.(2008) Br J Surg* **95:** 855-867, Zhao (2013) Renal Failure **35:** 648-653, Pawlak, K. et al (2009) Blood Coagulation and Fibrinolysis **20:** 590-594, Kabayashi, T. et al (2014) Biochemical and Biophysical Research Communications **445:** 412-416).

Los procedimientos de tratamiento de la invención comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita. Realizaciones individuales de la invención incluyen procedimientos de tratamiento de cualquiera de los trastornos antes citados administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita.

Tal como se usa en la presente memoria, ‘trato’ o ‘tratamiento’ en referencia a un trastorno significa: (1) mejorar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a): uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable del trastorno, o (b): una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) ralentizar la progresión del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Como se ha indicado antes, “tratamiento” de un trastorno puede incluir prevención o profilaxis del trastorno. Se apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, “prevención” se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para reducir sustancialmente la probabilidad o intensidad de un trastorno o manifestación biológica del mismo, o retrasar el inicio de dicho trastorno o de las manifestaciones biológicas del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, “cantidad eficaz” en referencia a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, u otro agente farmacéuticamente activo se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para tratar el estado patológico del paciente dentro del alcance del juicio médico razonable. Una cantidad eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, se considerarán la potencia, eficacia y semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se está tratando; la intensidad del trastorno que se está tratando; la

edad, corpulencia, peso y estado físico del paciente que se está tratando; la historia médica del paciente que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de terapia concomitante; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero no obstante puede determinarse de forma rutinaria por el experto.

Tal como se usa en la presente memoria “paciente” se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro mamífero. En una realización, “paciente” se refiere a un ser humano.

La invención proporciona además, en otro aspecto, un procedimiento de tratamiento de un estado patológico o trastorno mediado por KMO (tales como los trastornos citados antes), procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo

necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de pancreatitis aguda, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de pancreatitis aguda, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de pancreatitis aguda, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad renal crónica, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad renal crónica, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedad renal crónica, procedimiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un estado patológico o trastorno mediado por KMO.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En una realización se proporciona ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En una realización se proporciona ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o trastorno mediado por KMO.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona el uso de ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona el uso de ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En una realización se proporciona el uso de ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

En una realización se proporciona el uso de ácido (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

Un compuesto particular de la invención para su uso en los procedimientos antes citados de tratamiento es ácido (*R*)-3-(5-cloro-6-(1-(piridin-2-il)etoxi)benzo[*d*]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto particular de la invención para su uso en los procedimientos antes citados de tratamiento es ácido es (R)-3-(5-cloro-6-(1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi)benzo[d]isoxazol-3-il)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

COMPOSICIONES

Los compuestos de la invención normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración al paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, granulado, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o aptas para infusión o suspensiones o supositorios.

Excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función particular que estos pueden realizar en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el llevar o transportar el compuesto o compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, mojantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes, antiaglomerantes, humectantes, quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El experto apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función o pueden servir para funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que esté presente en la formulación y de que estén presentes en la formulación otros excipientes.

Los expertos poseen los conocimientos y pericia necesaria en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades

apropiadas para su uso en la invención. Además, existen una serie de recursos que están disponibles para los expertos que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen *Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited),* y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).*

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos usados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

La composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, granulado, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o aptas para infusión o suspensiones o supositorios

La composición farmacéutica de la invención puede contener de 0,1 % a 99 % en peso del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. La dosis del compuesto usado en el tratamiento de los estados patológicos o trastornos antes citados variará del modo habitual con la gravedad de los estados patológicos o trastornos, el peso del sujeto y otros factores similares. Sin embargo, como norma general, monodosis adecuadas pueden variar de 0,05 a 5000 mg, 1,0 a 500 mg o 1,0 a 200 mg y tales monodosis pueden administrarse una vez al día o más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Tal terapia puede prolongarse durante una serie de semanas, meses o años.

En una realización se prefieren soluciones inyectables o aptas para infusión, o polvos reconstituibles.

En una realización, se prefiere una composición adaptada para formulación oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de monodosis, y pueden contener excipientes convencionales tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes

para la elaboración de comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); y agentes mojantes aceptables (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de la celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales tampón y edulcorantes, según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, se preparan formas de monodosis fluidas utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en forma de monodosis, por ejemplo, en ampollas o en multidosis, utilizando un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de usar. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección, y esterilizarse por filtración antes de rellenar en un vial o ampolla adecuados y sellar. De forma ventajosa, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de llenarse en el vial y eliminarse el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente del mismo modo, salvo porque el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no puede llevarse a cabo por filtración.

El compuesto puede esterilizarse exponiéndolo a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente mojante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, de dispersión, de suspensión, espesantes o colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, estabilizantes, solubilizantes o agentes de suspensión. Estas pueden contener también un conservante.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse como formulaciones tipo depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administración mediante un dispositivo de dosis medidas o de dosis unitarias adecuado o, como alternativa, como una mezcla de polvo con un vehículo adecuado para administración usando un dispositivo de liberación adecuado. Así, los compuestos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), en depósito o rectal, o en forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, colirios, gotas óticas o nasales). Las pomadas y cremas, pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración al ojo pueden elaborarse de una forma estéril usando componentes estériles.

La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, otros estados patológicos asociados con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo SIDA-demencia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, septicemia, choque cardiovascular, traumatismo grave, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, isquemia intestinal, insuficiencia hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

DATOS BIOLÓGICOS

La inhibición de KMO puede determinarse mediante un ensayo EM Rapidfire llevado a cabo en la enzima clonada humana como se describe en el presente documento. Los compuestos de los Ejemplos han demostrado actividad inhibidora en la enzima KMO usando el ensayo funcional EM Rapidfire descrito en la presente memoria, o un ensayo sustancialmente similar.

Ensayo y protocolo EM Rapidfire de KMO

Materiales y procedimientos

Materiales

Se adquirieron l-Kinurenina (Kyn), 3-hidroxi-DL-kinurenina (3-HK), sal tetrasódica reducida hidratada de β-Nicotinamida adenina dinucleótido 2'-fosfato (NADPH), ácido 4-(2-

hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (Hepes), DL-ditiotreitol (DTT), ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), CHAPS y ácido trifluoroacético (TFA) de Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, Reino Unido). El acetonitrilo de calidad HPLC y el ácido fórmico fueron suministrados por Fisher Scientific (Loughborough, Reino Unido).

Clonación y expresión de KMO humana

Se amplificó KMO humana de longitud completa por PCR a partir de pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO (vector suministrado por la Universidad de Edimburgo) y se clonó en pGEX6P-1 (GE Healthcare) usando sitios de restricción BamH1 y Sal1. El ADN que codifica la marca glutation-S-transferasa amino terminal (GST), seguido de un sitio de escisión de proteasa Pre-Scission, y la KMO de longitud completa se amplificaron por PCR de pGEX6P-1-KMO y se clonaron en pFastbac1 (Invitrogen) usando sitios de restricción Xbal y EcoR1.

Se transpuso pFastbac1 GST-KMO en el genoma de baculovirus usando tecnología BAC-to-BAC (Invitrogen) y se preparó ADN bácmido y se transfectó en células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) usando Cellfectin II (Invitrogen). La expresión de una proteína del peso molecular esperado (Mr 82.634) se apreció por análisis de transferencia Western usando conjugado anti-GST-peroxidasa.

Preparación de membranas de células Sf9 que expresan GST-KMO humana

Se generó una solución madre de virus P1 de un único clon y se usó para infectar 3x 1,5 l cultivos de células Sf9 en matraces de 3 l Corning Fernbach. Las células Sf9 se reprodujeron en medio Hyclone SFX (Thermo Scientific) hasta 3 x 10^6 células/ml y se infectaron a una multiplicidad de infección nominal de 3. Las células se recolectaron después de 48 horas y se alteraron mezclando en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM que contenía inhibidores de proteasa. Para separar los restos celulares se usó una centrifugación a baja velocidad (400 *g*) seguida de una centrifugación a alta velocidad (75 000 *g*) para sedimentar las membranas. Las membranas se purificaron en un gradiente de densidad discontinuo en sacarosa por resuspensión en sacarosa al 10 % (p/v) y estratificando sobre sacarosa al 40 % (p/v), ambas en el tampón anterior. Esto se centrifugó a 150 000 *g* y las membranas purificadas se tomaron de la interfase, se recogieron por centrifugación a 100 000 *g*, se resuspendieron en tampón y se tomaron alícuotas para almacenamiento -80 ºC. Se encontró que la actividad de KMO estaba asociada solo con la fracción de membrana y no se detectó actividad de KMO en membranas preparadas a partir de células Sf9 no infectadas. Se preparó un lote de 104 mg de Sf9 KMO-membranas purificadas (como se determina por ensayo de proteína Pierce BCA usando albúmina sérica

bovina como patrón) y se validó en el ensayo de espectrometría de masas de alta resolución RapidFire (RF EM).

Ensayo de espectrometría de masas de alta resolución RapidFire

Procedimiento 1

Se prepararon diluciones en serie a una tercera parte de 11 puntos de compuestos de prueba en DMSO y se dispensaron 100 nl de estas soluciones en placas de polipropileno con base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-ona, Stonehouse, Reino Unido) usando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Esto dio un intervalo de concentraciones de ensayo finales entre 100 µM y 1,7 nM en un volumen final de ensayo de 10 µl (véase más adelante). Se dispensaron 100 nl de DMSO en las columnas 6 y 18 para los controles superior e inferior, respectivamente, con inactivación previa de la enzima en la columna 18 mediante la dispensación previa de 30 µl de TFA al 0,5 % (v/v).

Las condiciones para el ensayo de KMO humana usando KMO-membranas aisladas fueron Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, CHAPS 100 µM, NADPH 200 µM, Kinurenina 10 µM y 8 µg/ml de KMO-membranas en un volumen de reacción total de 10 µl.

Los ensayos se llevaron a cabo dispensando inicialmente 5 µl de una solución de enzima 2x (16 µg/ml de KMO-membranas en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 2 mM, CHAPS 200 µM) en placas que contenían 100 nl de compuesto e incubando durante 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante adición de 5 µl de solución sustrato 2x (NADPH 400 µM, Kinurenina 20 µM en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM) y e incubando durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivar la reacción con 30 µl de TFA al 0,5 % (v/v). Las placas se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos antes del análisis. Todas las adiciones se realizaron usando el dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Las placas de ensayo inactivadas se transfirieron a un sistema de automuestreador integrado RapidFire200 de alta resolución/extracción en fase sólida (SPE) (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Se aspiraron muestras de cada pocillo durante 500 ms y se cargaron 10 µl directamente en un cartucho RapidFire micro-scale SPE C18 (tipo C), que se lavó durante 3 s con agua de calidad HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) para eliminar los componentes no orgánicos. Los analitos se eluyeron entonces en el espectrómetro de masas en un ciclo de elución de 3 s, usando acetonitrilo al 80 % (v/v) / agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el cartucho se equilibró seguidamente lavando con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) durante 500 ms. Esto dio un

tiempo total de ciclo de 7 s, permitiendo el análisis de una placa de 384 pocillos en aproximadamente 45 minutos.

Tanto Kyn como 3-HK se detectaron usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API4000 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canadá), equipado con una de electropulverización y que operaba en modo de ion positivo. Se usó monitorización de la reacción múltiple (MRM) para detectar tanto Kyn como 3-HK usando transiciones Q1/Q3 a m/z 209,4 a 192,0 y m/z 225,3 a 208,2, respectivamente. El espectrómetro de masas usó una tensión de IEP de 5500 V y una fuente de temperatura de 600 °C, con un tiempo de espera de 50 ms para cada transición.

Análisis de datos

Se guardaron las transiciones MRM individuales como ficheros de texto y los cromatogramas de iones extraídos se integraron y procesaron usando el software de integración de picos RapidFire® (versión 3.6).

El uso del área de picos integrada para los datos de 3-HK se analizó en ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, Reino Unido). Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron a la ecuación (1):

$$Inhibición\left(\%\right) = \frac{(a-d)}{1+\left(\frac{[I]}{CI_{50}}\right)^{S}} + d \qquad (1)$$

Donde *a* es la repuesta no inhibida, *d* es la respuesta totalmente inhibida, [*I*] es la concentración de inhibidor, CI_{50} es la [I] que da 0,5x(*a*-*d*) y *S* es la pendiente de la curva.

Procedimiento 2

Se prepararon diluciones en serie a una tercera parte de 11 puntos de compuestos de prueba en DMSO y se dispensaron 100 nl de estas soluciones en placas de polipropileno con base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-ona, Stonehouse, Reino Unido) usando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Esto dio un intervalo de concentraciones de ensayo finales entre 100 µM y 1,7 nM en un volumen final de ensayo de 10 µl (véase más adelante). Se dispensaron 100 nl de DMSO en las columnas 6 y 18 para los controles superior e inferior, respectivamente, con inactivación previa de la enzima en la columna 18 mediante la dispensación previa de 50 µl de TFA al 0,5 % (v/v).

Las condiciones para el ensayo de KMO humana usando KMO-membranas aisladas fueron Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, CHAPS 100 µM, NADPH 200 µM, Kinurenina 10 µM y 4 µg/ml de KMO-membranas en un volumen de reacción total de 10 µl.

Los ensayos se llevaron a cabo dispensando inicialmente 5 µl de una solución de enzima 2x (8 µg/ml de KMO-membranas en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 2 mM, CHAPS 200 µM) en placas que contenían 100 nl de compuesto e incubando durante 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante adición de 5 µl de solución sustrato 2x (NADPH 400 µM, Kinurenina 20 µM en Hepes 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM) y e incubando durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivar la reacción con 50 µl de TFA al 0,5 % (v/v). Las placas se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos antes del análisis. Todas las adiciones se realizaron usando el dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Las placas de ensayo inactivadas se transfirieron a un sistema de automuestreador integrado RapidFire200 de alta resolución/extracción en fase sólida (SPE) (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Se aspiraron muestras de cada pocillo durante 650 ms y se cargaron 10 µl directamente en un cartucho RapidFire micro-scale SPE C18 (tipo C), que se lavó durante 1500 ms con agua de calidad HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) para eliminar los componentes no orgánicos. Los analitos se eluyeron entonces en el espectrómetro de masas en un ciclo de elución de 1500 ms, usando acetonitrilo al 80 % (v/v) / agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el cartucho se equilibró seguidamente lavando con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) durante 500 ms. Esto dio un tiempo total de ciclo de 7 s, permitiendo el análisis de una placa de 384 pocillos en aproximadamente 45 minutos.

Tanto Kyn como 3-HK se detectaron usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex API4000 (Sciex, Warrington, Chesshire, Reino Unido), equipado con una interfaz de electropulverización y que operaba en modo de ion positivo. Se usó monitorización de la reacción múltiple (MRM) para detectar tanto Kyn como 3-HK usando transiciones Q1/Q3 a m/z 209,4 a 192,0 y m/z 225,2 a 208,1, respectivamente. El espectrómetro de masas usó una tensión de IEP de 5500 V y una fuente de temperatura de 650 °C, con un tiempo de espera de 50 ms para cada transición.

Análisis de datos

Se guardaron las transiciones MRM individuales como ficheros de texto y los cromatogramas de iones extraídos se integraron y procesaron usando el software de integración de picos RapidFire® (versión 4.0).

El uso del área de picos integrada para los datos de 3-HK se analizó en ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, Reino Unido). Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron a la ecuación (1):

$$Inhibición\left(\ \%\right) = \frac{(a-d)}{1+\left(\frac{[I]}{CI_{50}}\right)^{S}} + \ d \qquad (1)$$

Donde *a* es la repuesta no inhibida, *d* es la respuesta totalmente inhibida, [*I*] es la concentración de inhibidor, CI_{50} es la [I] que da 0,5x(*a*-*d*) y *S* es la pendiente de la curva.

Los compuestos de los Ejemplos 1-54 se probaron esencialmente como se describe en al menos uno de los ensayos anteriores. Los expertos en la técnica reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos basados en células para la actividad funcional están sujetos a variabilidad experimental. Por consiguiente, se sobreentiende que los valores de pCI_{50} dados a continuación son meramente a modo de ejemplo.

Los compuestos ejemplificados de la invención tienen valores de la mediana de pIC_{50} de ≥ 5,0 en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire.

Determinados compuestos ejemplificados de la invención tienen valores de la mediana de pIC_{50} de ≥ 5,5 en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire.

Los Ejemplos 1, 1a-1m, 2, 3, 5-9, 13, 15-17, 20, 22, 23, 25 y 27 tienen valores de la mediana de pIC_{50} de ≥ 8,0 en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire. Los Ejemplos 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43, 46, 47, 49 y 51 tienen valores de la mediana de pIC_{50} de ≥ 8,0 en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire.

El Ejemplo 1b tiene una mediana de pIC_{50} = 8,6 en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire. Los Ejemplos 3 y 7 tienen un valor de la mediana de pIC_{50} en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire de 8,6. El Ejemplo 20 tiene un valor de la mediana de pIC_{50} en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire de 8,7. El Ejemplo 25 tiene un valor de la mediana de pIC_{50} en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire de 8,4.

Los Ejemplos 20a y 20b tienen valores de la mediana de pIC_{50} en al menos uno de los anteriores ensayos de EM Rapidfire de 8,7.