



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 320**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01) **C07D 261/14** (2006.01)
C07D 275/03 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) **C07D 275/02** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01904545 .9**

96 Fecha de presentación : **19.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1258484**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.11.2002**

54

Título: **Nuevos compuestos de isoxazol y tiazol y uso de los mismos como fármacos.**

30

Prioridad: **18.02.2000 JP 2000-41922**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2009

73

Titular/es: **Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.**
1-6-1, Ohtemachi
Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP

72

Inventor/es: **Ueno, Akihiro;**
Nagao, Rika;
Watanabe, Tomoko;
Ohta, Hideo y
Yagi, Mikio

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 320 320 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de isoxazol y tiazol y uso de los mismos como fármacos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de isoxazol y tiazol (denominados posteriormente en este documento “compuesto de azol”) o una sal de los mismos. El compuesto de azol de la presente invención es útil como antagonista del receptor del ácido lisofosfatídico (LPA) y como un agente terapéutico o preventivo para enfermedades proliferativas celulares, enfermedades inflamatorias, enfermedades del riñón, y trastornos cerebrales o de los nervios periféricos.

Técnica anterior

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido bioactivo que existe en los organismos en cantidades muy pequeñas y que se produce y libera cuando diversas células, incluyendo plaquetas, son estimuladas por sustancias bioactivas tales como citoquinas (J. Biol. Chem. 270: 12949 (1995); J. Biol. Chem. 267: 10988 (1992)). Por lo tanto, se cree que la concentración de LPA es elevada en los sitios de inflamación, hemorragia o similares. Actualmente, se ha aclarado que el suero sanguíneo contiene de 2 a 20 μM de LPA y, en el caso de un modelo de hemorragia intracerebral, se ha informado de que la concentración de LPA en el fluido cefalorraquídeo es tan alta como aproximadamente 3 μM (J. Neurochem. 67: 2300 (1996)). Recientemente, se informó también de una concentración elevada de LPA en lesiones humanas arterioescleróticas (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6931 (1999)). Además, se ha informado de una concentración elevada de LPA en los ascites de pacientes con carcinoma de ovario diseminado peritoneal y en la sangre de pacientes con mieloma múltiple (Lipids 34: 17 (1999); Gynecol. Oncol. 98: 71 (364)). Aunque hasta ahora no se ha aclarado un sitio de acción de LPA, el receptor específico para LPA se identificó recientemente (Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997)) y se han aclarado diversas actividades biológicas de LPA, por ejemplo, proliferación, migración/invasión celular y agregación plaquetaria, como efectuadas a través del receptor de la membrana celular. Respecto a la actividad promotora de la proliferación celular, se ha informado del efecto de LPA, por ejemplo, en células de músculo liso (Am. J. Physiol. 267: C204 (1994); Atherosclerosis 130: 121 (1997)), células mesangiales renales (Clinical Sci. 96: 431 (1999)), células estrelladas del hígado (Biochem. Biophys. Res. Commun. 191: 675 (1998)), fibroblastos (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 355: (1997)), y diversas células de carcinoma y se sugiere que la proliferación anormal de estas células causada por LPA está asociada con el progreso de la enfermedad. Además, se ha observado la aceleración de la actividad de migración en monocitos (J. Biol. Chem. 270: 25549 (1995)), la activación de NF- κ B en fibroblastos (J. Biol. Chem. 274: 3828 (1999)) la potenciación de la unión de fibronectina a la superficie celular (J. Biol. Chem. 274: 27257 (1999); J Biol. Chem. 268: 23850 (1993)), la promoción de la invasión de células de carcinoma (Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 497 (1993)) y similares. De esta manera, se sugieren la asociación con diversas enfermedades inflamatorias y la invasión y metástasis de carcinomas. Además, se ha informado de LPA como el agente causante en la retracción de neuritas y de la muerte celular en células neurales, en particular, la posibilidad de que LPA esté asociado con la neurodestrucción después de una hemorragia (J. Neurochem. 61: 340 (1993); J. Neurochem. 70: 66 (1998)).

El documento US 5.861.359, de S. Rajappa *et al.* en Indian J. Chem., 1969, páginas 103-105 y G. K. Khisamutdinov *et al.* en Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), 1968, páginas 388-389 describe algunos oxazoles y tiazoles sustituidos con carbamato. No se hace mención de ninguna actividad antagonista del receptor de LPA.

La búsqueda de un agente para inhibir la activación celular inducida por LPA se considera el elemento clave que conduce a la prevención y tratamiento de reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, obstrucciones arteriales, enfermedades proliferativas malignas y benignas, diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades del riñón, proliferación de células tumorales, invasión y metástasis de carcinomas, trastornos cerebrales o de los nervios periféricos y similares. Hasta ahora no ha habido un informe sobre un compuesto de bajo peso molecular que tenga dichas actividades inhibitorias.

El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto de azol que tenga una excelente acción antagonista del receptor de LPA y la aplicación del mismo a medicinas.

55 **Sumario de la invención**

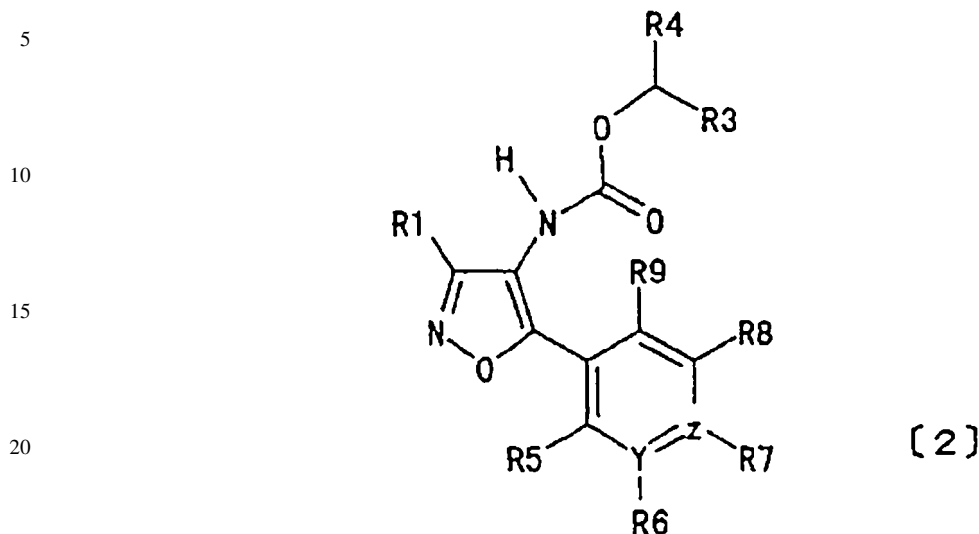
Los presentes inventores han realizado estudios minuciosos para desarrollar un nuevo agente para inhibir las enfermedades causadas por LPA y, como resultado, encontraron que un compuesto de azol novedoso inhibiría las acciones efectuadas a través de un receptor de LPA. Esto ha conducido a la conclusión de la presente invención.

Específicamente, la presente invención comprende lo siguiente.

65

ES 2 320 320 T3

De acuerdo con el primer aspecto, en una realización, la presente invención proporciona el compuesto de azol representado por la fórmula general [2] o una sal del mismo:



25 en la que

R1 es un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (I) alquiloxi, (II) alquiltio, (III) alquilamino, (IV) ciano, (V) nitro, (VI) amino cíclico, y (VII) un átomo de halógeno;

30

R3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificado, o haluro de alquilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (VIII) acilamino, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o di-alquilamino, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, y (XXV) amino cíclico;

35

cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

40

cada uno de R5, R6, R7, R8, y R9 se selecciona independientemente entre

(I) un átomo de hidrógeno;

45

(II) un átomo de halógeno;

(III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfinilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfinilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

50

(IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo,

60

con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno, R7 está ausente.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de azol representado por la fórmula [2] o una sal del mismo, en la que

65

R1 es metilo o etilo;

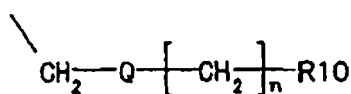
ES 2 320 320 T3

R3 es un átomo de hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino, o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

Y y Z son un átomo de carbono; y

al menos uno de R6 y R7 es un átomo de halógeno, clorometilo, hidroximetilo, ciano, trifluorometoxi, un grupo representado por la fórmula [3]:



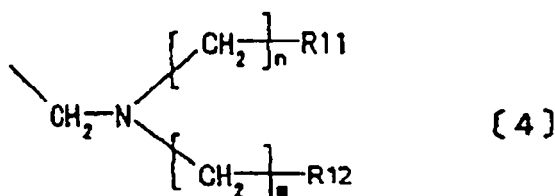
[3]

en la que

n es de 0 a 5;

Q es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, o sulfonilo; y

R10 se selecciona entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo, o un grupo representado por la fórmula [4]:



[4]

en la que

cada uno de n y m es de 0 a 5; y

cada uno de R11 y R12 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo; o

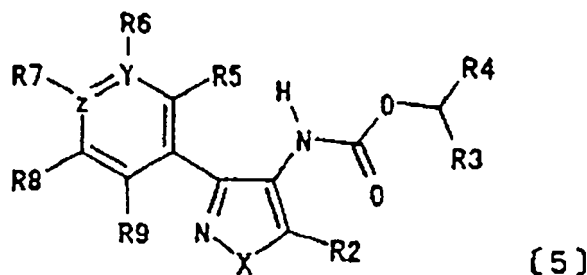
R11 y R12 pueden formar juntos un heterociclo de cinco a nueve miembros que contiene, además de un átomo de nitrógeno, 1 a 3 átomos de oxígeno, y cada uno de R5, R8, R9 y opcionalmente R6 y R7 es independientemente un grupo seleccionado entre

- (I) un átomo de hidrógeno;
- (II) un átomo de halógeno.
- (III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfinilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfinilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

ES 2 320 320 T3

(IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo.

En otra realización más, la presente invención proporciona el compuesto de azol representado por la fórmula [5] o una sal del mismo:



en la que

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

R2 es un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) alquiloxi, (II) alquiltio, (III) alquilamino, (IV) ciano, (V) nitro, (VI) amino cíclico; y (VII) un átomo de halógeno;

R3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, o haluro de alquilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (VIII) acilamino, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o di-alquilamino, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, y (XXV) amino cíclico;

cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

cada uno de R5, R6, R7, R8, y R9 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

(I) un átomo de hidrógeno;

(II) un átomo de halógeno;

(III) alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfonilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfonilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

(IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo,

con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno, R7 está ausente.

En otra realización más, la presente invención proporciona el compuesto de azol representado por la fórmula [5] o una sal del mismo, en la que

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

ES 2 320 320 T3

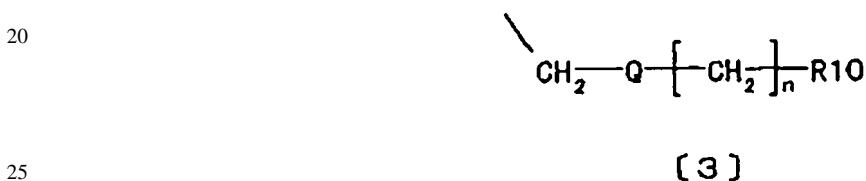
R2 es metilo o etilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;

5 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

15 cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono; y

al menos uno de R6 y R7 es un átomo de halógeno, clorometilo, hidroximetilo, ciano, trifluorometoxi, un grupo representado por la fórmula [3]:

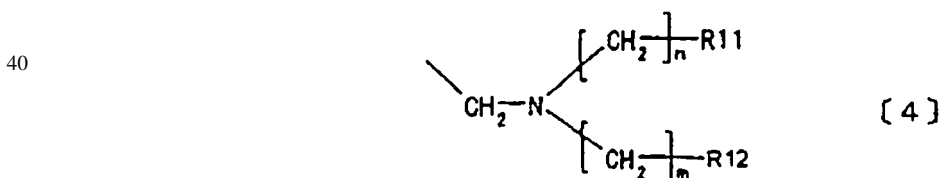


en la que

30 n es de 0 a 5;

Q es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, o sulfonilo; y

35 R10 se selecciona entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo, o un grupo representado por la fórmula [4]:



en la que

cada uno de n y m es de 0 a 5; y

50 cada uno de R11 y R12 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo; o

55 R11 y R12 pueden formar juntos un heterociclo de cinco a nueve miembros que contiene, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno o átomos de azufre, y

60 cada uno de R5, R8, R9 y opcionalmente R6 y R7 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- (I) un átomo de hidrógeno;
- (II) un átomo de halógeno; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificado;
- 65 (III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfinilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12)

ES 2 320 320 T3

arilsulfino, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxycarbonilamino o ariloxycarbonilamino, (18) alquilaminocarboniloxi o arilaminocarboniloxi, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

- 5 (IV) alquiloxi opcionalmente halogenado; (V) cicloalquilo; (VI) arilo; (VII) ariloxi; (VIII) acilamino; (IX) aciloxi; (X) hidroxilo; (XI) nitro; (XIII) ciano; (XIII) amino; (XIV) monoalquilamino o dialquilamino; (XV) arilamino; (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino; (XVII) alquilureido; o arilureido; (XVIII) alquiloxycarbonilamino o ariloxycarbonilamino; (XIX) alquilaminocarboniloxi o arilaminocarboniloxi; (XX) alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo; (XXI) acilo; (XXII) carboxilo; (XXIII) carbamoilo; (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo; (XXV) amino cíclico; y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo;
- 10

con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno, R7 está ausente.

- 15 La presente invención proporciona el compuesto de azol representado por la fórmula [2] o [5] o una sal del mismo, en la que R4 es un fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, o 2-fluorofenilo.

De acuerdo con el segundo aspecto, la presente invención proporciona un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico (LPA) que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

20

De acuerdo con el tercer aspecto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o preventivo para enfermedades proliferativas celulares que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

25

De acuerdo con el cuarto aspecto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o preventivo para enfermedades inflamatorias que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

- 30 De acuerdo con el quinto aspecto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o preventivo para enfermedades del riñón que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

De acuerdo con el sexto aspecto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o preventivo para trastornos cerebrales o de los nervios periféricos que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

35

De acuerdo con el séptimo aspecto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o preventivo para obstrucciones arteriales que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

40

De acuerdo con el octavo aspecto, la presente invención proporciona un agente antitumoral que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de azol novedoso anterior o una sal del mismo.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1A a Figura 1I muestran las estructuras del Compuesto 103 al Compuesto 169 (en los Ejemplos 103 a 169 a continuación).

- 50 La Figura 2A y Figura 2B muestran la acción inhibidora del Compuesto 115 frente a la proliferación de células de carcinoma cultivadas por LPA.

La Figura 2A muestra la inhibición de la proliferación de células tumorales cerebrales humanas y la Figura 2B muestra la inhibición de la proliferación de células de carcinoma de ovario humanas.

55

Descripción detallada de la invención

El término “opcionalmente sustituido” usado en este documento significa que el grupo de interés puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes. El término “opcionalmente halogenado” significa que el grupo de interés puede estar opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno.

60

Los ejemplos de un átomo de halógeno, diversos grupos, y sustituyentes de acuerdo con la presente invención usados en este documento incluyen los siguientes.

- 65 Los ejemplos de un átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

ES 2 320 320 T3

Los ejemplos de alquilo incluyen alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificado tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, y eicosilo.

5 Los ejemplos de cicloalquilo incluyen cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los ejemplos de alcoxi incluyen alcoxi C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificado tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, y octiloxi.

10 Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, toliilo, y naftilo.

Los ejemplos de ariloxi incluyen aril-O- tal como fenoxi, toliilo, y naftiloxi.

15 Los ejemplos de heterociclo incluyen heterociclo aromático y heterociclo no aromático, por ejemplo, heterociclo de cuatro a siete miembros o condensado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, y un átomo de azufre tales como azetidino, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furazanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, morfolinilo, 1,2,4-triazinilo, benzotienilo, naftotienilo, benzofurilo, isobenzofurilo, cromenilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftilizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, acridinilo, isocromanilo, cromanilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoxazolilo, triazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo, tetrazolopirimidinilo, tiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, imidazo[1,2-b] [1,2,4]triazinilo, y quinuclidinilo.

25 Los ejemplos de acilo incluyen acilo tal como formilo; alcanofilo C₂₋₁₂ tal como acetilo o propionilo, arofilo tal como benzofilo o naftofilo, y carbonilo heterocíclico tal como nicotinoilo, tenoilo, pirrolidino carbonilo, o furoilo.

30 Los ejemplos de monoalquilamino o dialquilamino incluyen mono- o di- alquil C₁₋₆ (de cadena lineal o ramificado) amino tales como metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-*n*-propilamino, etilmetilamino, metil *n*-propilamino, y butilmetilamino.

35 Los ejemplos de amino cíclico incluyen amino cíclico de cinco a nueve miembros que opcionalmente contiene, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, morfolino, y iomorfolino.

40 Los ejemplos de alquilo inferior incluyen alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificado tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, y pentilo.

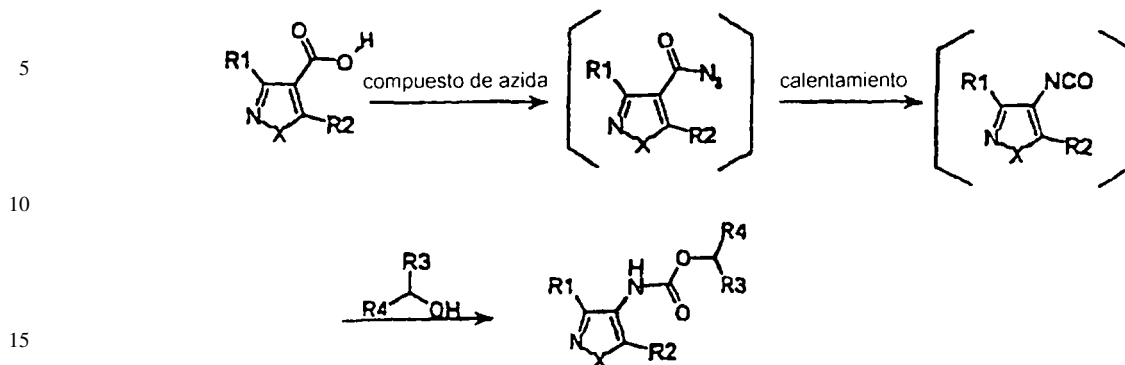
45 La sal del compuesto de la presente invención incluye una sal convencional, por ejemplo, una sal de un grupo básico tal como amino o una sal de un grupo ácido tal como carboxilo. Los ejemplos de una sal de grupo básico incluyen: sal con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; sal con un ácido carboxílico orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, y ácido tartárico; y sal con un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, y ácido naftalenosulfónico. Los ejemplos de una sal de un grupo ácido incluyen: sal con un metal alcalino tal como sodio y potasio; sal con un metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; sal de amonio; y sal con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, *N,N*-dimetilaminilo, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dietilamina, dicitohexilamina, dibencilamina, piridina, guanidina, hidrazina, y quinina. La sal del compuesto de la presente invención preferiblemente incluye una sal farmacéuticamente aceptable de, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido sulfónico, y ácido tartárico.

55 El procedimiento para producir el compuesto de azol de la presente invención se describirá a continuación. [2] o [5].

60 El compuesto de azol representado por la fórmula general [2] o [5] puede producirse utilizando la redistribución de Curtius mostrada en la siguiente trayectoria de reacción (I).

65 En este procedimiento, el material de partida, un ácido azol carboxílico, se disolvió en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) y se hizo reaccionar con un compuesto de azida (por ejemplo, difenil fosforil azida) para producir isocianato. Posteriormente, el isocianato se hizo reaccionar con un alcohol adecuado para producir carbamato (trayectoria de reacción (I)).

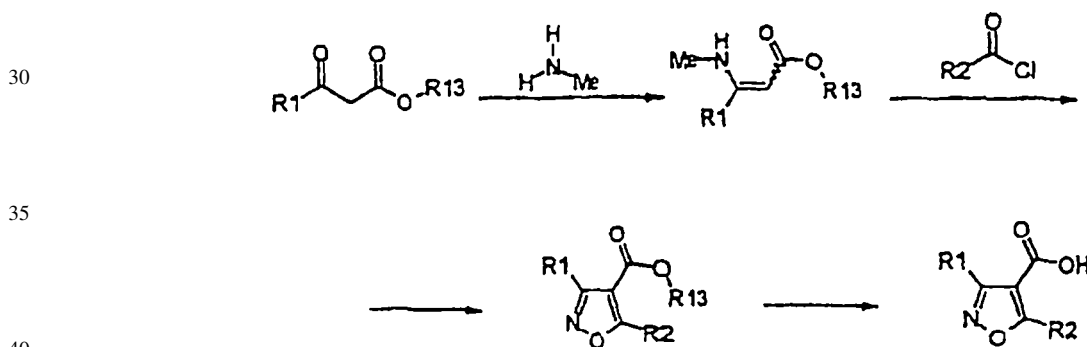
Trayectoria de reacción (I)



20 En la trayectoria de reacción (I), R1, R2, R3, y R4 son como se han definido anteriormente mediante y con respecto a la fórmula general [2] o [5].

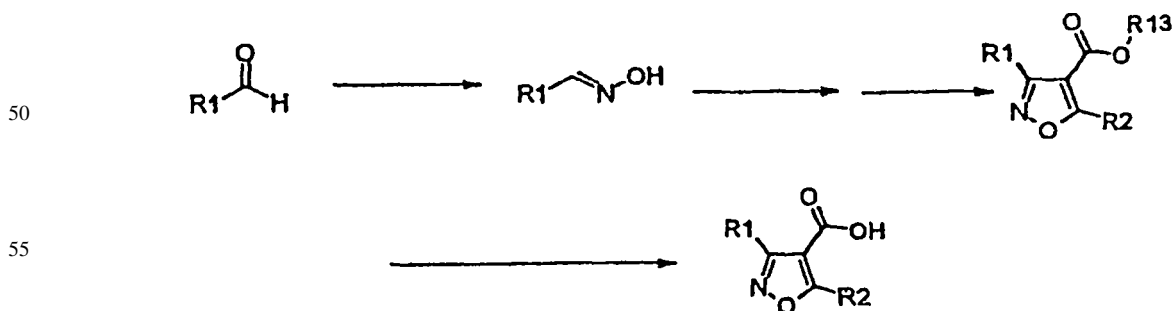
25 El material de partida, que es necesario para sintetizar el compuesto de la presente invención, está disponible en el mercado o puede producirse mediante la trayectoria de reacción (II) mostrada a continuación (Synthesis, 1994, (9), 898 y posteriormente en este documento y Heterocycles, 1995, (41), 175 y posteriormente en este documento) o un procedimiento convencional mostrado en la trayectoria de reacción (III).

Trayectoria de reacción (II)



45 En la trayectoria de reacción (II), R1 y R2 son como se han definido anteriormente y R13 representa alquilo inferior de cadena lineal o ramificado.

Trayectoria de reacción (III)



60 En la trayectoria de reacción (III), R1, R2, y R13 son como se han definido anteriormente.

65 Los compuestos y las sales de los mismos de acuerdo con la presente invención son útiles como antagonistas del receptor del ácido lisofosfatídico (LPA) y presentan excelentes acciones como agentes preventivos y terapéuticos para reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, obstrucción arteriana, enfermedades proliferativas malignas y benignas, diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades del riñón, proliferación de células tumorales, invasión y metástasis de carcinoma, trastornos cerebrales o de los nervios periféricos y similares. Respecto a la asociación entre el LPA y la patología, puede hacerse referencia a la bibliografía citada en la sección de Técnica anterior.

ES 2 320 320 T3

5 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una medicina, puede mezclarse adecuadamente con adyuvantes farmacéuticos tales como un excipiente, un vehículo, y un diluyente, que se usan habitualmente en la preparación de formulaciones. El compuesto puede administrarse por vía oral o parenteral mediante formas convencionales, por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, píldoras, suspensiones, cápsulas, jarabes, emulsiones, formulaciones líquidas, formulaciones en polvo, supositorios, pomadas, parches, o inyecciones. El procedimiento de administración, la dosificación, y la frecuencia de administración, pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo de la edad, el peso y los síntomas del paciente. En general, la administración puede realizarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión por goteo, administración percutánea, o administración en el sitio rectal) en el intervalo de 0,1 a 5.000 mg, preferiblemente en el intervalo de 1 a 1.000 mg, por día a un adulto, en una sola dosis o en varias dosis diferentes.

15 Los diversos agentes descritos anteriormente se formulan de acuerdo con procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando se formulan en forma de formulaciones sólidas para administración oral tales como comprimidos, polvos, y gránulos, los vehículos que pueden usarse en este documento incluyen: excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, hidrogenofosfato de calcio, y ácido algínico; aglutinantes tales como jarabe sencillo, glucosa líquida, una solución de almidón, una solución de gelatina, alcohol polivinílico, polivinil éter, polivinil pirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, alginato sódico, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, agua, y etanol; agentes disgregantes tales como almidón secado, ácido algínico, polvo de agar, almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica de reticulación, carboximetilcelulosa de calcio, y almidón glicolato sódico; inhibidores de la disgregación tales como alcohol estearílico, ácido esteárico, manteca de cacao, y aceite hidrogenado; absorbefacientes tales como sal de amonio cuaternaria y lauril sulfato sódico; absorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, anhídrido silícico, dióxido de silicio hidratado, aluminometasilicato de magnesio, y sílice coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, y polietilenglicol.

25 Si fuera necesario, pueden aplicarse recubrimientos convencionales para preparar comprimidos, por ejemplo, un comprimido recubierto con azúcar, un comprimido encapsulado con gelatina, un comprimido gástrico recubierto, un comprimido entérico recubierto, o un comprimido recubierto con película soluble en agua.

30 Pueden prepararse formas de cápsula mezclando con diversos vehículos como se ha mencionado anteriormente, seguido de llenado en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda o similares.

35 La formulación líquida puede ser una suspensión acuosa u oleaginosa, una solución, un jarabe, o un elixir y puede prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales usando aditivos convencionales.

40 Cuando se formula en forma de un supositorio, puede añadirse un absorbefaciente adecuado como un vehículo, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, lanolina, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina, glicérido semi-sintético, o Witepsol (marca comercial registrada: Dynamite Novel).

45 Cuando se formula en una forma inyectable, los ejemplos de vehículos que pueden usarse en este documento incluyen: diluyentes tales como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, ácido cítrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido láctico, lactato sódico, ácido sulfúrico, e hidróxido sódico; ajustadores del pH y tampones tales como citrato sódico, acetato sódico, y fosfato sódico; y estabilizadores tales como piro-sulfito sódico, ácido etilendiaminatetraacético, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. En este caso, la sal, glucosa, manitol, o glicerina pueden estar contenidos en una formulación médica en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica y puede añadirse un solubilizador convencional, un agente balsámico, un anestésico local o similares.

50 Cuando se formulan en forma de pomadas por ejemplo, una pasta, una crema, y un gel, una base usada habitualmente, un estabilizar, un agente humectante, un conservante y similares se combinan opcionalmente y, de acuerdo con un procedimiento convencional, se mezclan y se preparan. Los ejemplos de las bases que pueden usarse en este documento incluyen vaselina blanca, polietileno, parafina, glicerina, derivado de celulosa, polietilenglicol, silicona, y bentonita. Los conservantes que pueden usarse en este documento incluyen *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de etilo, y *p*-hidroxibenzoato de propilo.

55 La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

60

65

ES 2 320 320 T3

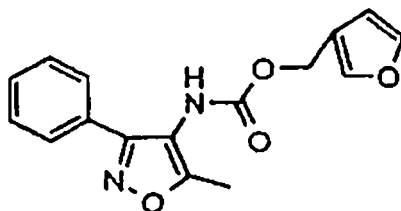
Ejemplos

A continuación, los compuestos que no están de acuerdo con la invención se han marcado con el símbolo “#”.

5 Ejemplo 1

Síntesis del Compuesto 1: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 3-furilmetilo #

10



15

20 5-Metil-3-fenil-4-isoxazol ácido carboxílico (50 mg) se disolvió en tolueno anhidro (1,0 m). Posteriormente, difenilfosforil azida (81 mg) y trietilamina (30 mg) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. Después la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente, se añadió 3-furanmetanol (24 mg) a la misma y la mezcla se agitó de nuevo a 120°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua destilada a la misma. Posteriormente, el producto de reacción se extrajo por separación líquida usando cloroformo y se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema de elución de hexano-acetona. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título 1 (29 mg, rendimiento del 40,0%).

25

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,39-7,65 (5 H, m), 6,23-6,47 (2 H, m), 4,55-4,58 (3 H, m), 1,61 (3 H, s)

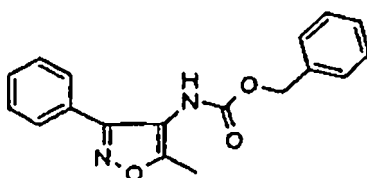
30

Espectrometría de masas (FD-EM): 298 (M⁺).

Ejemplo 2

Síntesis del Compuesto 2: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de bencilo

35



40

45 El compuesto del título 2 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

45

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (7 H, d, J = 6,83 Hz), 7,39 (2 H, m), 4,91 (3 H, s a), 2,17(3 H, s a)

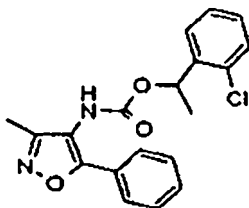
Espectrometría de masas (ENI-EM): 309 (M⁺+1).

50

Ejemplo 3

Síntesis del Compuesto 3: N-(3-Metil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

55



60

65 Acetaldoxima (500 mg) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), y refrigerando con hielo, N-bromosuccinimida (1,66 g) disuelta en dimetilformamida (4 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, una solución en metanol que comprende benzoilacetato de etilo (3,26 g) y sodio metálico (700 mg) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua destilada a la misma, y el producto de reacción se extrajo por separación líquida usando acetato de etilo y se lavó con una solución

ES 2 320 320 T3

saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando un sistema de elución de hexano-acetato de etilo. De esta manera, se obtuvo un intermedio útil, es decir, etil 3-metil-5-fenil-4-isoxazol carboxilato (1,45 g, rendimiento del 74,4%).

5 El 3-metil-5-fenil-4-isoxazol carboxilato de etilo (1,45 g) obtenido en la reacción anterior se disolvió en etanol (45 ml) y agua destilada (15 ml), hidróxido potásico (1,3 g) se añadieron a la misma a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró para retirar el etanol, se añadió agua destilada a la misma, y la mezcla se acidificó (pH = 4) usando ácido clorhídrico acuoso al 1%. La extracción por separación líquida usando diclorometano y el lavado con una solución salina saturada se
10 realizaron posteriormente. El producto se secó sobre sulfato sódico seguido de concentración y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de elución de cloroformo-metanol. De esta manera, se obtuvo ácido 3-metil-5-fenil-4-isoxazol carboxílico (215 mg, rendimiento del 16,9%), un compuesto de partida para la reacción de Curtius descrita en el Ejemplo 1.

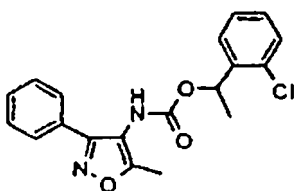
15 El ácido 3-metil-5-fenil-4-isoxazol carboxílico (70 mg) se disolvió en tolueno anhidro (0,7 ml). Posteriormente, difenilfosforil azida (89 μ l) y trietilamina (58 μ l) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. Después la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente, se añadió alcohol 2-cloro- α -metil bencílico (46 μ l), y la mezcla se agitó de nuevo a 120°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua destilada a la misma. Posteriormente el producto de reacción se
20 extrajo por separación líquida usando cloroformo y se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de elución de hexano-acetona. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título 3 (18 mg, rendimiento del 14,6%).

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,85 (9 H, m), 6,15-6,25 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 356 (M^+).

Ejemplo 4

30 *Síntesis del Compuesto 4: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo*



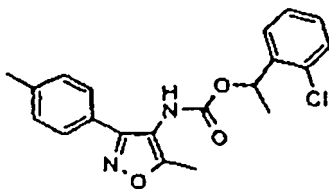
40 El compuesto del título 4 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,25-7,80 (9 H, m), 6,19 (1 H, s a), 5,88 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 1,52-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 356 (M^+).

Ejemplo 5

50 *Síntesis del Compuesto 5: N-[5-Metil-3-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo*



60 El compuesto del título 5 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

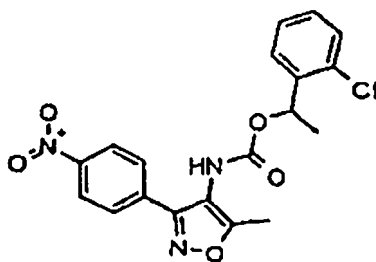
65 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,70 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,87 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 2,39 (3 H, s), 1,50-1,64 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 371 (M^+).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 6

Síntesis del Compuesto 6: N-[5-Metil-3-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

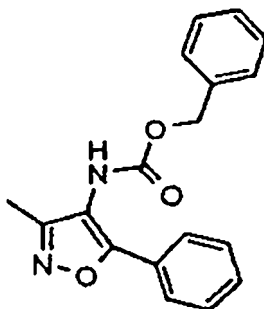


El compuesto del título 6 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

Espectrometría de masas (FD-EM): 401 (M^+).

Ejemplo 7

Síntesis del Compuesto 7: N-(3-Metil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de bencilo



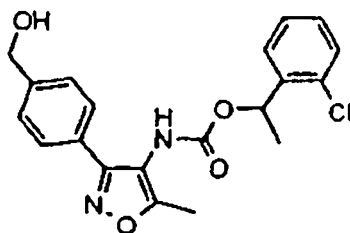
El compuesto del título 7 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,40-7,80 (10 H, m), 6,00 (1 H, s a), 5,22 (2 H, s), 2,27 (3 H, s)

Espectrometría de masas (FD-EM): 308 (M^+).

Ejemplo 8

Síntesis del Compuesto 8: N-[3-[4-(Hidroximetil)fenil]-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



El compuesto del título 8 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,70 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,96 (1 H, s a), 4,73 (2 H, s), 2,39 (3 H, s), 1,50-1,78 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 386 (M^+).

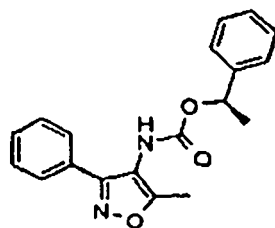
ES 2 320 320 T3

Ejemplo 9

Síntesis del Compuesto 9: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1*R*)-1-feniletilo

5

10



15

El compuesto del título 9 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,70 (10 H, m), 5,85 (1 H, s a), 2,37 (3 H, s), 1,58 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (FD-EM): 322 (M⁺).

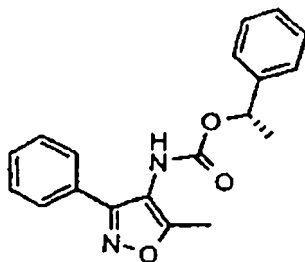
20

Ejemplo 10

Síntesis del Compuesto 10: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1*S*)-1-feniletilo

25

30



35

El compuesto del título 10 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,70 (10 H, m), 5,85 (1 H, s a), 2,37 (3 H, s), 1,58 (3 H, s a)

40

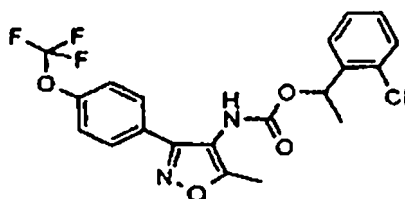
Espectrometría de masas (FD-EM): 322 (M⁺).

Ejemplo 11

Síntesis del Compuesto 11: *N*-[5-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-Clorofenil)etilo

45

50



55

El compuesto del título 11 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,87 (1 H, s a), 2,41 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

60

Espectrometría de masas (FD-EM): 440 (M⁺).

65

ES 2 320 320 T3

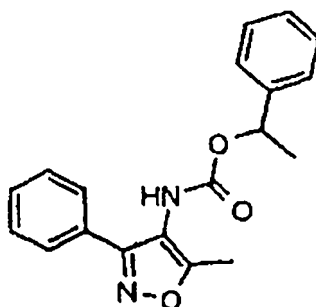
Ejemplo 12

Síntesis del Compuesto 12: *N*-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-feniletilo

5

10

15



El compuesto del título 12 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

20

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,70 (10 H, m), 5,85 (1 H, s a), 2,38 (3 H, s), 1,52-1,66 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 322 (M^+).

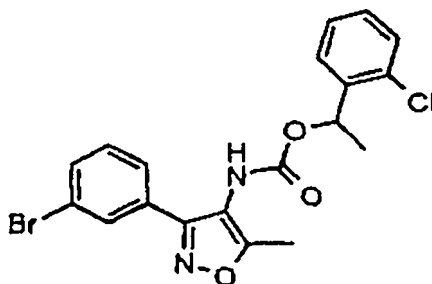
Ejemplo 13

25

Síntesis del Compuesto 13: *N*-[3-(3-bromofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

30

35



40

El compuesto del título 13 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,85 (1 H, s), 7,26-7,60 (7 H, M), 6,18 (1 H, s a), 5,88 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

45

Espectrometría de masas (FD-EM): 436 (M^+).

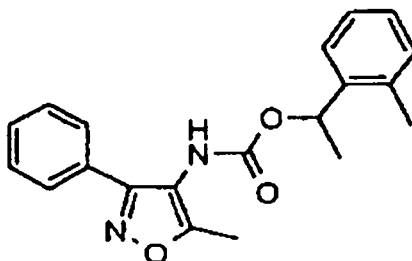
Ejemplo 14

50

Síntesis del Compuesto 14: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-metilfenil)etilo

55

60



El compuesto del título 14 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,70 (9 H, m), 6,05 (1 H, s a), 5,84 (1 H, s a), 2,38 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 1,54 (3 H, s a)

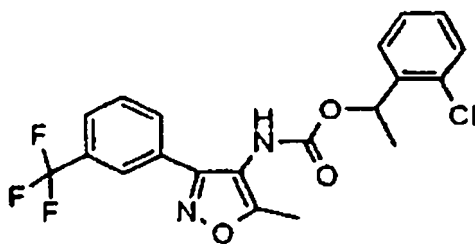
65

Espectrometría de masas (FD-EM): 336 (M^+).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 15

Síntesis del Compuesto 15: *N*-[5-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



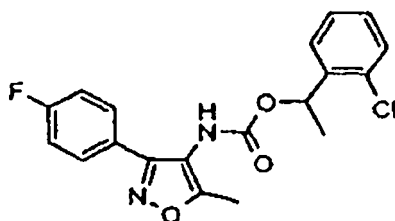
El compuesto del título 15 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,98 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,20-7,58 (5 H, m), 6,19 (1 H, s a), 5,89 (1 H, s a), 2,42 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 424 (M^+).

Ejemplo 16

Síntesis del Compuesto 16: *N*-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



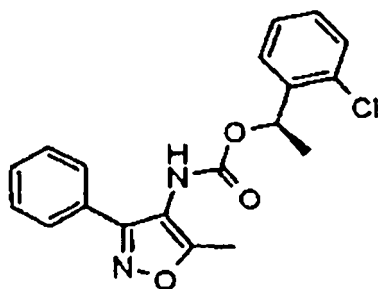
El compuesto del título 16 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,07-7,70 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,85 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 374 (M^+).

Ejemplo 17

Síntesis del Compuesto 17: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1*R*)-1-(2-clorofenil)etilo



El compuesto del título 17 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,72 (9 H, m), 6,19 (1 H, s a), 5,88 (1 H, s a), 2,41 (3 H, s), 1,52-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 356 (M^+).

ES 2 320 320 T3

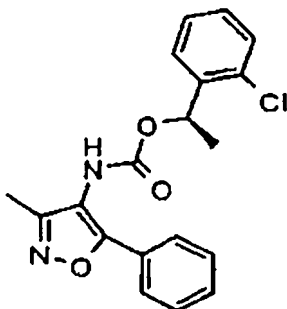
Ejemplo 18

Síntesis del Compuesto 18: N-(3-Metil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1R)-1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 18 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

20

Espectrometría de masas (FD-EM): 356 (M⁺).

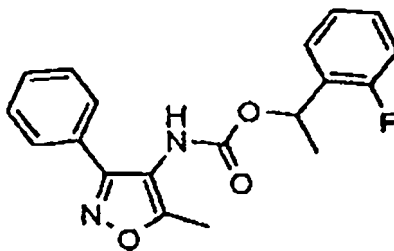
Ejemplo 19

Síntesis del Compuesto 19: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo

25

30

35



El compuesto del título 19 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

40

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,80-7,70 (9 H, m), 6,08 (1 H, s a), 5,87 (1 H, s a), 2,37 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 341, 342 (M⁺+1).

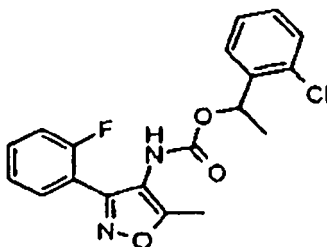
Ejemplo 20

45

Síntesis del Compuesto 20: N-[3-(2-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

50

55



El compuesto del título 20 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

60

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,16-7,65 (8 H, m), 6,05-6,15 (2 H, m), 2,41 (3 H, s), 1,50-1,58 (3 H, m)

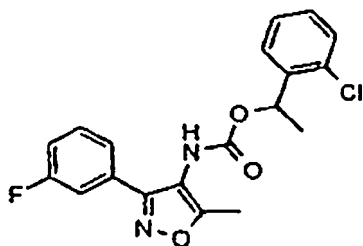
Espectrometría de masas (FD-EM): 374 (M⁺).

65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 21

Síntesis del Compuesto 21: *N*-[3-(3-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



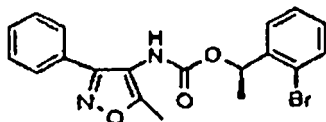
El compuesto del título 21 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 3.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,50 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,89 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 374, (M^+).

Ejemplo 22

Síntesis del Compuesto 22: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo



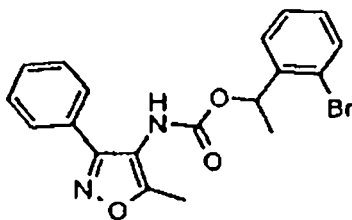
El compuesto del título 22 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,75-7,70 (9 H, m), 6,06 (1 H, s a), 5,81 (1 H, s a), 2,33 (3 H, s), 1,20-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 400, 402 (M^+).

Ejemplo 23

Síntesis del Compuesto 23: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-bromofenil)etilo



El compuesto del título 23 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,70 (9 H, m), 6,11 (1 H, s a), 5,86 (1 H, s a), 2,38 (3 H, s), 1,45-1,62 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 403 ($\text{M}^+ + 1$).

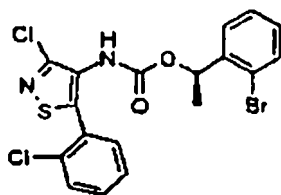
ES 2 320 320 T3

Ejemplo 24

Síntesis del Compuesto 24: *N*-[3-Cloro-5-(2-clorofenil)-isotiazolil]carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo #

5

10



15

El compuesto del título 24 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,10-7,52 (8 H, m), 6,21 (1 H, s a), 5,99 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 1,40-1,50 (3 H, m)

20

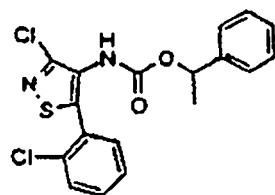
Espectrometría de masas (FD-EM): 470, 472 (M⁺).

Ejemplo 25

Síntesis del Compuesto 25: *N*-[3-Cloro-5-(2-clorofenil)-4-isotiazolil]carbamato de 1-feniletilo #

25

30



35

El compuesto del título 25 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20-7,60 (9 H, m), 6,21 (1 H, s a), 5,73 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 1,40-1,50 (3 H, m)

40

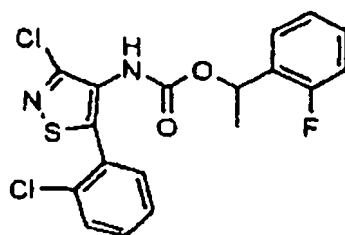
Espectrometría de masas (FD-EM): 392 (M⁺).

Ejemplo 26

Síntesis de Compuestos 26: *N*-[3-cloro-5-(2-clorofenil)-4-isotiazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo

45

50



55

El compuesto del título 26 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

60

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,98-7,50 (8 H, m), 5,97 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 1,45-1,52 (3 H, m)

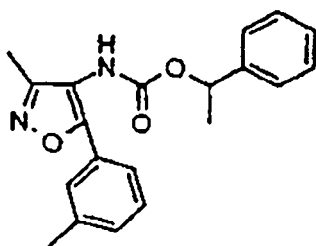
Espectrometría de masas (FD-EM): 410 (M⁺).

65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 27

Síntesis del Compuesto 27: N-[3-Metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo



Se disolvió 3-oxobutanoato de metilo (29,4 g) en metanol (30 ml), después una solución de metilamina en metanol al 40% (32 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción tal cual se concentró, y después se secó usando una bomba de vacío para obtener 3-(metilamino)-2-butenato de metilo (31,8 g, rendimiento del 97%). Posteriormente, 3-(metilamino)-2-butenato de metilo (1,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y piridina (0,63 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota cloruro de m-toluido (1,22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua destilada, y el producto de reacción se extrajo por separación líquida usando éter y después se calentó con una solución salina saturada. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se secó usando una bomba de vacío. Posteriormente, el residuo se disolvió en ácido acético (15 ml). Después, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g) a temperatura ambiente, y el producto se calentó a reflujo durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para neutralizar el sistema de reacción, y el producto se extrajo por separación líquida usando éter. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico para concentrarla. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de elución de hexano-acetona para obtener 3-metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazol carboxilato de metilo (183 mg, rendimiento del 10,2%).

Se disolvió 3-metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazol carboxilato de metilo (183 mg) en tetrahidrofurano/agua destilada = 4/1 (2 ml). Se añadió hidróxido de litio (66,5 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 20 horas. Una vez completada la reacción, se añadió ácido clorhídrico acuoso al 5% para acidificar el sistema, y el producto de reacción se extrajo por separación líquida usando cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se secó usando una bomba de vacío. De esta manera, se obtuvo un intermedio útil, es decir, ácido 3-metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazol carboxílico (169 mg, rendimiento del 98%).

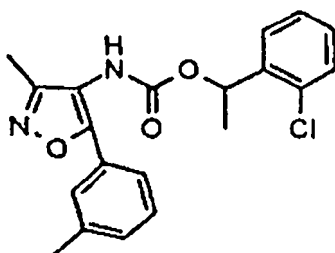
Se disolvió ácido 3-metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazol carboxílico (80 mg) en tolueno anhidro (2,0 ml). Posteriormente, se añadieron difenilfosforil azida (95 μ l) y trietilamina (62 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora. Después el producto se dejó en reposo a temperatura ambiente, se añadió 1-fenil-etanol (67 μ l) y la mezcla se agitó de nuevo a 120°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el producto de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua destilada a la misma, y el producto se extrajo por separación líquida usando cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de elución de hexano-acetona. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título 27 (65,9 mg, rendimiento del 53,3%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8,7,20-7,60 (9 H, m), 5,89 (2 H, s a), 2,36 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 337 (M^+ +1).

Ejemplo 28

Síntesis del Compuesto 28: N-[3-Metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



ES 2 320 320 T3

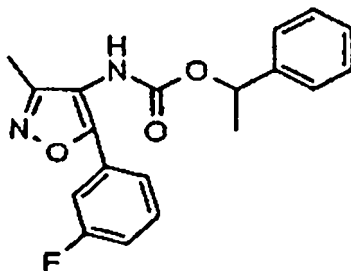
El compuesto del título 28 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,23-7,65 (8 H, m), 6,18-6,28 (1 H, m), 5,98 (1 H, s a), 2,38 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), 1,50-1,57 (3 H, m).

Espectrometría de masas (ENI-EM): 371 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 29

Síntesis del Compuesto 29: *N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo



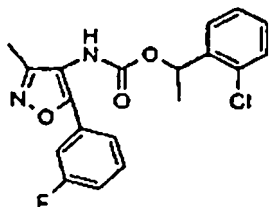
El compuesto del título 29 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,10-7,60 (9 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 6,03 (1 H, s a), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 341 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 30

Síntesis del Compuesto 30: *N*-[5-(3-fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



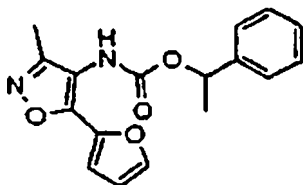
El compuesto del título 30 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,09-7,58 (8 H, m), 5,87 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,22 (3 H, s), 1,50-1,69 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 375 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 31

Síntesis del Compuesto 31: *N*-[5-(2-Furil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo #



El compuesto del título 31 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,50 (1 H, s), 7,23-7,40 (5 H, m), 6,82 (1 H, s), 6,45-6,60 (1 H, m), 6,26 (1 H, s a), 5,87 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

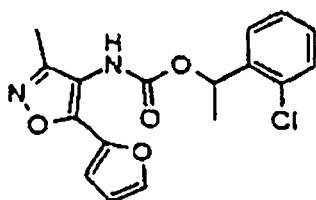
Espectrometría de masas (ENI-EM): 313 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 32

Síntesis del Compuesto 32: *N*-[5-(2-Furil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

5



10

El compuesto del título 32 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

15

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,53-7,57 (1 H, m), 7,20-7,40 (4 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,53 (1 H, dd, J = 1,7 Hz, J = 3,4 Hz), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 2,27 (3 H, s), 1,50-1,60 (3 H, m)

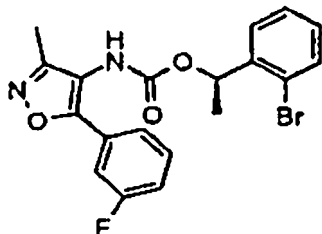
Espectrometría de masas (ENI-EM): 347 (M⁺+1).

20

Ejemplo 33

Síntesis del Compuesto 33: *N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo

25



30

El compuesto del título 33 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

35

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,06-7,60 (8 H, m), 6,16 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,08 (1 H, s a), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

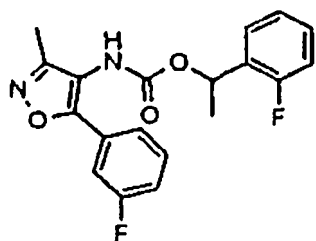
40

Espectrometría de masas (ENI-EM): 419, 421 (M⁺+1).

Ejemplo 34

Síntesis del Compuesto 34: *N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo

45



50

El compuesto del título 34 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

55

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,60 (8 H, m), 6,00-6,18 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

60

Espectrometría de masas (ENI-EM): 359 (M⁺+1).

65

ES 2 320 320 T3

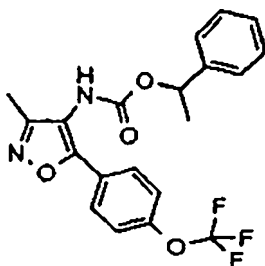
Ejemplo 35

Síntesis del Compuesto 35: *N*-[5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

5

10

15



El compuesto del título 35 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,80 (9 H, m), 5,85 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,21 (3 H, s), 1, 45-1,65 (3 H, m)

20

Espectrometría de masas (ENI-EM): 407 ($\text{M}^+ + 1$)

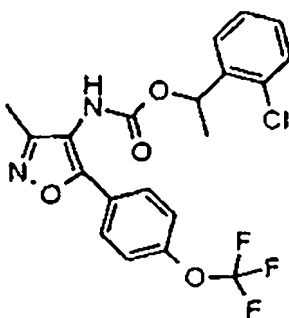
Ejemplo 36

25

Síntesis del Compuesto 36: *N*-[5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

30

35



40

El compuesto del título 36 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 6,80-7,50 (6 H, m), 6,15 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,90 (1 H, s a), 2,19 (3 H, s), 1,42-1,60 (3 H, m)

45

Espectrometría de masas (ENI-EM): 441 ($\text{M}^+ + 1$).

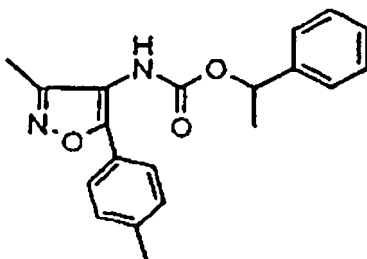
Ejemplo 37

50

Síntesis del Compuesto 37: *N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

55

60



El compuesto del título 37 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62 (2 H, s a), 7,15-7,45 (7 H, m), 5,80-5,92 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,50-1,67 (3 H, m)

65

Espectrometría de masas (ENI-EM): 337 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

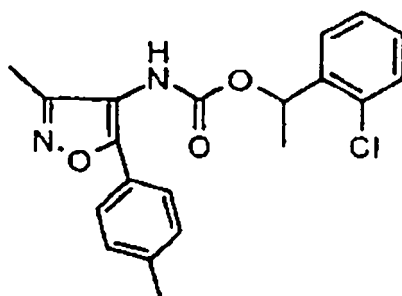
Ejemplo 38

Síntesis del Compuesto 38: *N*-[3-metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 38 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65 (2 H, s a), 6,90-7,60 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 5,98 (1 H, s a), 2,40 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

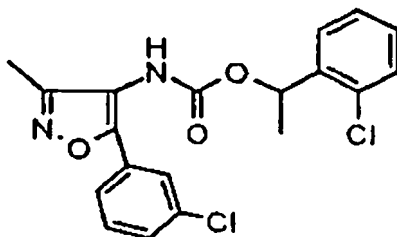
Espectrometría de masas (ENI-EM): 371 ($\text{M}^+ + 1$).

25 Ejemplo 39

Síntesis del Compuesto 39: *N*-[5-(3-clorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

30

35



El compuesto del título 39 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,71 (1 H, s), 7,20-7,65 (7 H, m), 6,16 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 5,91 (1 H, s a), 2,19 (3 H, s), 1,40-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 391 ($\text{M}^+ + 1$).

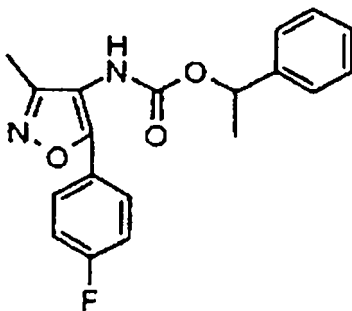
45 Ejemplo 40

Síntesis del Compuesto 40: *N*-[5-(4-fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

50

55

60



El compuesto del título 40 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

65 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,70 (2 H, s a), 7,00-7,50 (7 H, m), 5,80-5,95 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 341 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

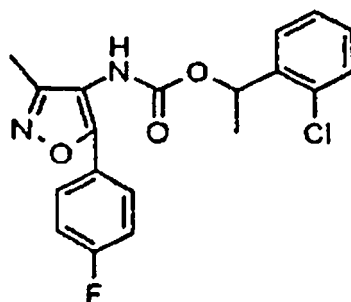
Ejemplo 41

Síntesis del Compuesto 41: N-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 41 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,75 (2 H, s a), 6,80-7,60 (6 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,96 (1 H, s a), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 375 ($\text{M}^+ + 1$).

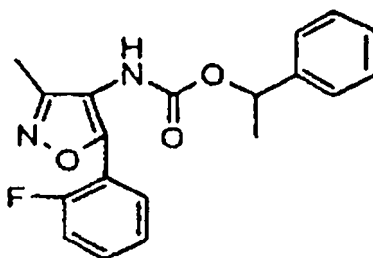
25

Ejemplo 42

Síntesis del Compuesto 42: N-[5-(2-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

30

35



40

El compuesto del título 42 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,64-7,70 (1 H, m), 7,13-7,50 (8 H, m), 6,18 (1 H, s a), 5,82 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,27 (3 H, s), 1,56 (3 H, s a)

45

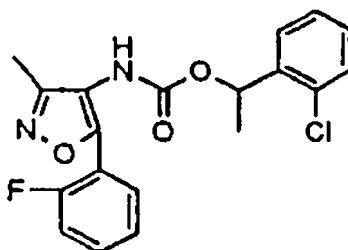
Espectrometría de masas (ENI-EM): 341 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 43

Síntesis del Compuesto 43: N-[5-(2-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

50

55



60

El compuesto del título 43 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65-7,72 (1 H, m), 7,15-7,50 (7 H, m), 6,12-6,25 (2 H, m), 2,29 (3 H, s), 1,50-1,60 (3 H, m)

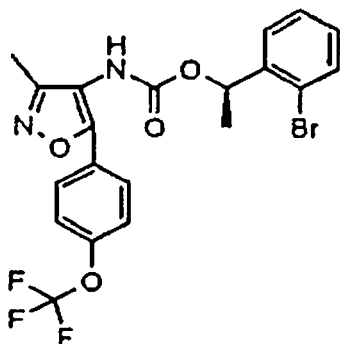
65

Espectrometría de masas (ENI-EM): 375 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 44

Síntesis del Compuesto 44: *N*-[3-Metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo



5

10

15

20

El compuesto del título 44 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

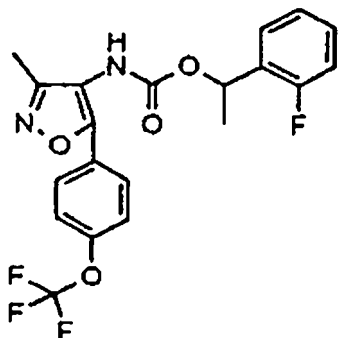
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 6,90-7,55 (6 H, m), 6,10 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 5,91 (1 H, s a), 2,19 (3 H, s), 1,40-1,60 (3 H, m)

25

Espectrometría de masas (ENI-EM): 485 (M⁺+1).

Ejemplo 45

Síntesis del Compuesto 45: *N*-[3-Metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo



35

40

45

El compuesto del título 45 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

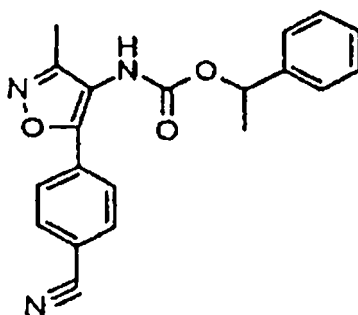
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,65-7,80 (2 H, m), 6,90-7,45 (6 H, m), 6,06 (1 H, c, J = 6,7 Hz), 5,89 (1 H, s a), 2,18 (3 H, s), 1,43-1,65 (3 H, m)

50

Espectrometría de masas (ENI-EM): 425 (M⁺+1).

Ejemplo 46

Síntesis del Compuesto 46: *N*-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo



60

65

ES 2 320 320 T3

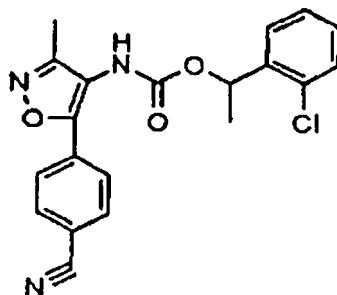
El compuesto del título 46 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 5,75-7,85 (2 H, m), 7,63-7,68 (3 H, m), 7,25-7,50 (4 H, m), 5,99 (1 H, s a), 5,86 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,67 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 348 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 47

Síntesis del Compuesto 47: *N*-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



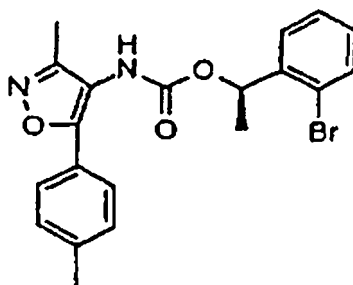
El compuesto del título 47 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,95 (8 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,02 (1 H, s a), 2,27 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 381 (M^+).

Ejemplo 48

Síntesis del Compuesto 48: *N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo



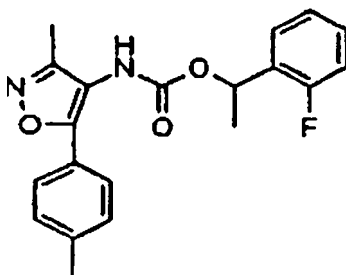
El compuesto del título 48 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,90-7,76 (8 H, m), 6,13 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,01 (1 H, s a), 2,39 (3 H, s), 2,23 (3 H, tipo a), 1,53-1,72 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 415 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 49

Síntesis del Compuesto 49: *N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo



ES 2 320 320 T3

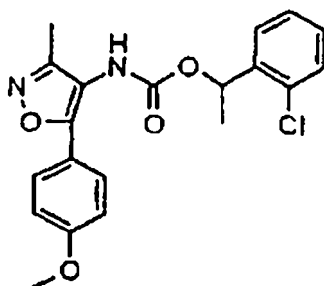
El compuesto del título 49 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,90-7,75 (8 H, m), 6,15 (1 H, c, $J = 6,4$, Hz), 6,02 (1 H, s a), 2,39 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 355 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 50

Síntesis del Compuesto 50: *N*-[5-(4-Metoxifenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



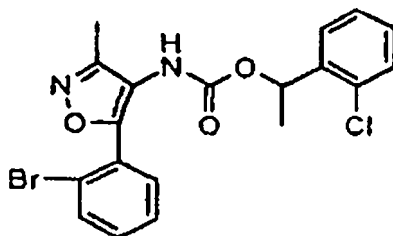
El compuesto del título 50 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,68 (2 H, s a), 7,20-7,55 (4 H, m), 6,92 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,95 (1 H, s a), 3,83 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 1,35-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 387, 389 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 51

Síntesis del Compuesto 51: *N*-[5-(2-Bromofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



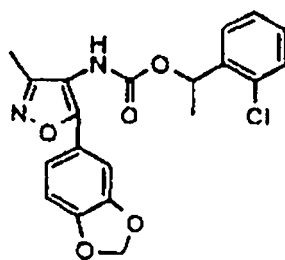
El compuesto del título 51 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65-7,70 (1 H, m), 7,16-7,50 (7 H, m), 6,12 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 6,00-6,25 (1 H, m), 2,28 (3 H, s), 1,52 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 435, 437 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 52

Síntesis del Compuesto 52: *N*-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #



El compuesto del título 52 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

ES 2 320 320 T3

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,90-7,60 (5 H, m), 6,84 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,20 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,98-6,08 (3 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m)

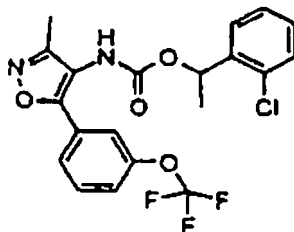
Espectrometría de masas (ENI-EM): 401 ($\text{M}^+ + 1$).

5

Ejemplo 53

Síntesis del Compuesto 53: N-[3-Metil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

10



15

20

El compuesto del título 53 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,55-7,68 (2 H, m), 7,18-7,50 (6 H, m), 6,16 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,92 (1 H, s a), 2,19 (3 H, s), 1,40-1,60 (3 H, m)

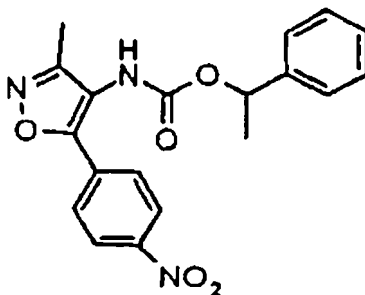
25

Espectrometría de masas (ENI-EM): 441 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 54

Síntesis del Compuesto 54: N-[3-Metil-5-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

30



35

40

El compuesto del título 54 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

45

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,13-8,18 (2 H, m), 7,75-7,85 (2 H, m), 7,00-8,00 (5 H, m), 5,92 (1 H, s a), 5,80 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,19 (3 H, s), 1,40-1,65 (3 H, m)

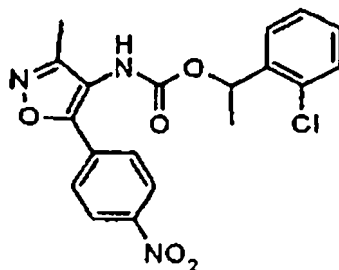
Espectrometría de masas (ENI-EM): 368 ($\text{M}^+ + 1$).

50

Ejemplo 55

Síntesis del Compuesto 55: N-[3-Metil-5-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

55



60

65

El compuesto del título 55 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

ES 2 320 320 T3

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,18-8,23 (2 H, m), 7,80-7,90 (2 H, m), 7,15-7,50 (4 H, m), 6,16 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,22 (3 H, s), 1,40-1,62 (3 H, m)

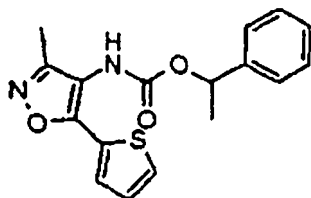
Espectrometría de masas (ENI-EM): 402 ($\text{M}^+ + 1$).

5

Ejemplo 56

Síntesis del Compuesto 56: N-[3-Metil-5-(2-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo #

10



15

El compuesto del título 56 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,08-7,60 (8 H, m), 5,65-6,00 (2 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,52-1,70 (3 H, m)

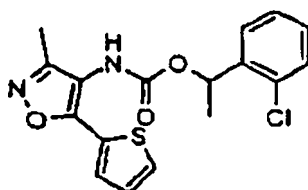
Espectrometría de masas (ENI-EM): 329 ($\text{M}^+ + 1$).

25

Ejemplo 57

Síntesis del Compuesto 57: N-[3-Metil-5-(2-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

30



35

El compuesto del título 57 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

40

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,65 (7 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 5,98 (1 H, s a), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

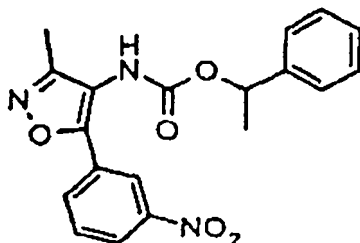
Espectrometría de masas (ENI-EM): 363 ($\text{M}^+ + 1$).

45

Ejemplo 58

Síntesis del Compuesto 58: N-[3-Metil-5-(3-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

50



55

El compuesto del título 58 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

60

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,59-8,62 (1 H, m), 8,20-8,27 (1 H, m), 8,00-8,05 (1 H, m), 7,58 (1 H, dd, $J = 8,1$ Hz), 7,20-7,40 (5 H, m), 6,00 (1 H, s a), 5,85 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,45-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 368 ($\text{M}^+ + 1$).

65

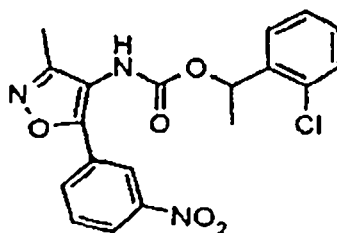
ES 2 320 320 T3

Ejemplo 59

Síntesis del Compuesto 59: *N*-[3-Metil-5-(3-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10



15

El compuesto del título 59 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,58 (1 H, dd, J = 2,0 Hz), 8,18-8,23 (1 H, m), 8,00-8,05 (1 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 8,0 Hz), 7,15-7,35 (4 H, m), 6,16 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 2,22 (3 H, s), 1,30-1,67 (3 H, m)

20

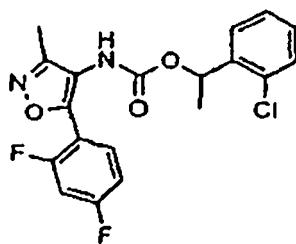
Espectrometría de masas (ENI-EM): 402 (M⁺+1).

Ejemplo 60

Síntesis del Compuesto 60: *N*-[5-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-Clorofenil)etilo

25

30



35

El compuesto del título 60 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61-7,69 (1 H, m), 7,20-7,50 (4 H, m), 6,86-7,03 (2 H, m), 6,14 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 6,05-6,20 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,45-1,65 (3 H, m)

40

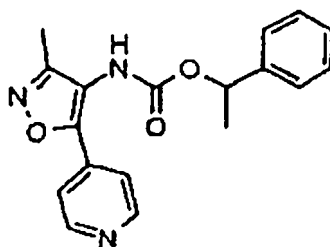
Espectrometría de masas (ENI-EM): 393 (M⁺+1).

Ejemplo 61

Síntesis del Compuesto 61: *N*-[3-Metil-5-(4-piridil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo

45

50



55

El compuesto del título 61 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,66 (2 H, d, J = 5,2 Hz), 7,57 (2 H, s a), 7,25-7,50 (5 H, m), 6,05 (1 H, s a), 5,87 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

60

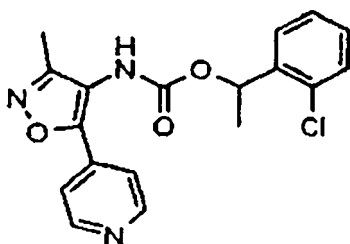
Espectrometría de masas (ENI-EM): 324 (M⁺+1).

65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 62

Síntesis del Compuesto 62: *N*-[3-Metil-5-(4-piridil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



5

10

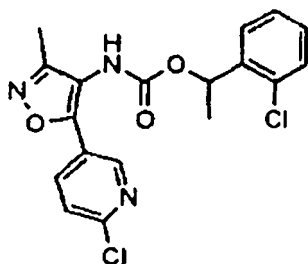
15 El compuesto del título 62 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,69 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,25-7,70 (6 H, m), 6,23 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 6,14 (1 H, s a), 2,28 (3 H, s), 1,55-1,70 (3 H, m)

20 Espectrometría de masas (ENI-EM): 358, 360 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 63

Síntesis del Compuesto 63: *N*-[5-(6-Cloro-3-piridil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



30

35

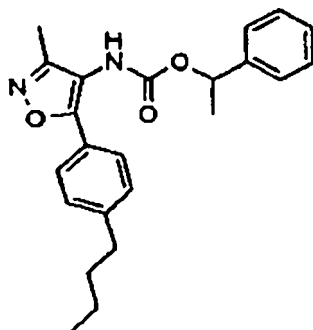
El compuesto del título 63 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

40 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,79 (1 H, s), 7,92-8,00 (1 H, m), 7,25-7,50 (5 H, m), 6,19 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,99 (1 H, s a), 2,25 (3 H, s), 1,45-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 392, 394 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 64

Síntesis del Compuesto 64: *N*-[5-(4-Butilfenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo



50

55

60

El compuesto del título 64 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

65 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,18-7,70 (9 H, m), 5,65-6,00 (2 H, m), 2,62 (2 H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,19 (3 H, s), 1,29-1,70 (7 H, m), 0,92 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 379 ($M^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

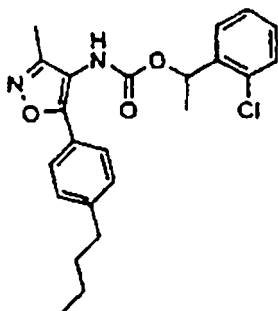
Ejemplo 65

Síntesis del Compuesto 65: *N*-[5-(4-Butilfenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 65 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,90-7,70 (8 H, m), 6,15 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 5,91 (1 H, s a), 2,58 (2 H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,18 (3 H, s), 1,20-1,60 (7 H, m), 0,87 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz)

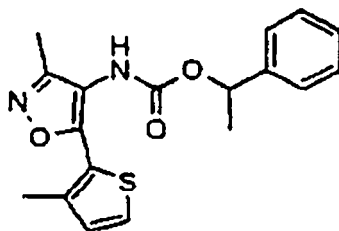
Espectrometría de masas (ENI-EM): 413, 415 ($\text{M}^+ + 1$).

25 Ejemplo 66

Síntesis del Compuesto 66: *N*-[3-Metil-5-(3-metil-2-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo #

30

35



El compuesto del título 66 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

40

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,25-7,50 (6 H, m), 6,72-6,78 (1 H, m), 5,80-5,95 (1 H, m), 2,50 (3 H, tipo a), 2,20 (3 H, s), 1,5-1,68 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 343 ($\text{M}^+ + 1$).

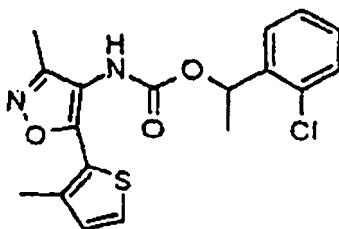
45

Ejemplo 67

Síntesis de compuesto 67: *N*-[3-Metil-5-(3-metil-2-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

50

55



60

El compuesto del título 67 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,65 (5 H, m), 6,75-6,80 (1 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,94 (1 H, s a), 2,58 (3 H, tipo a), 2,23 (3 H, s), 1,55-1,65 (3 H, m)

65

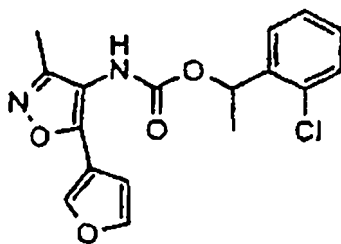
Espectrometría de masas (ENI-EM): 377, 379 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 68

Síntesis del Compuesto 68: *N*-[5-(3-Furil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

5



10

15 El compuesto del título 68 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

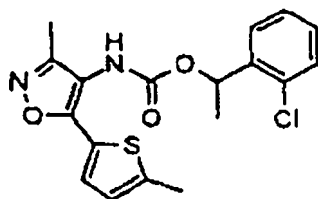
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,76 (1 H, s a), 7,10-7,50 (5 H, m), 6,66 (1 H, s a), 6,15 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 5,86 (1 H, s a), 2,16 (3 H, s), 1,54 (3 H, s a)

20 Espectrometría de masas (ENI-EM): 347 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 69

Síntesis del Compuesto 69: *N*-[3-Metil-5-(5-metil-2-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

25



30

35 El compuesto del título 69 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

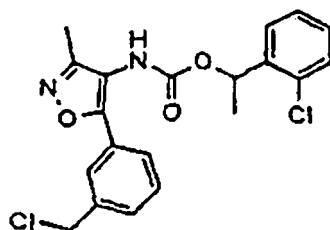
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,55 (5 H, m), 6,93 (1 H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,21 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,95 (1 H, s), 2,49 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,50-1,60 (3 H, m)

40 Espectrometría de masas (ENI-EM): 377 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 70

Síntesis del Compuesto 70: *N*-[5-[3-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

45



50

55 El compuesto del título 70 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,85 (8 H, m), 6,23 (1 H, c, $J = 6,8$ Hz), 6,04 (1 H, s a), 4,58 (2 H, s), 2,26 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

60

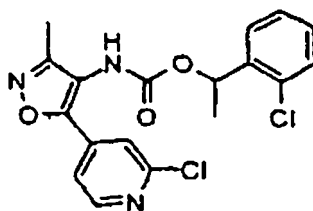
Espectrometría de masas (ENI-EM): 405, 407 ($\text{M}^+ + 1$).

65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 71

Síntesis del Compuesto 71: *N*-[5-(2-Cloro-4-piridil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



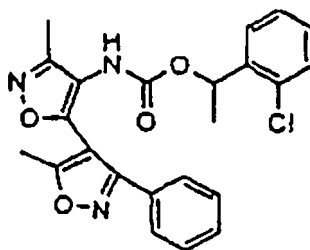
El compuesto del título 71 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,39 (1 H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,20-7,55 (5 H, m), 7,62 (1 H, s), 6,16 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,00 (1 H, s a), 2,21 (3 H, s), 1,35-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 392, 394 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 72

Síntesis del Compuesto 72: *N*-[5-(3-Fenil-5-metil-4-isoxazolil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #



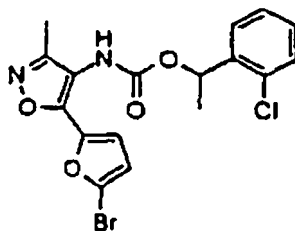
El compuesto del título 72 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 87,10-7,50 (9 H, m), 5,85-5,95 (1 H, m), 5,17 (1 H, s a), 2,44 (3 H, s), 2,16 (3 H, s), 1,36 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 438, 439 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 73

Síntesis del Compuesto 73: *N*-[5-(5-Bromo-2-furil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #



El compuesto del título 73 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

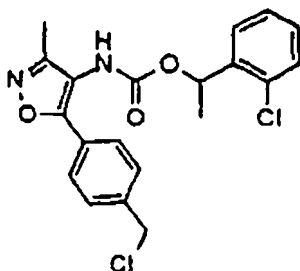
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,55 (4 H, m), 6,75-6,80 (1 H, m), 6,43 (1 H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,20 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,45-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 427 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 74

Síntesis del Compuesto 74: *N*-[5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



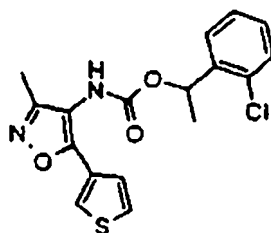
El compuesto del título 74 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,69 (2 H, s a), 6,75-7,50 (6 H, m), 6,15 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 5,95 (1 H, s a), 4,53 (2 H, s), 2,18 (3 H, s), 1,45-1,62 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 405 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 75

Síntesis del Compuesto 75: *N*-[3-Metil-5-(3-tienil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #



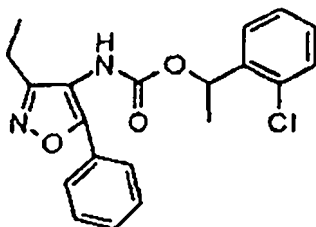
El compuesto del título 75 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,75 (1 H, s a), 7,00-7,60 (6 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 5,98 (1 H, s a), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 361 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 76

Síntesis del Compuesto 76: *N*-(3-Etil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



El compuesto del título 76 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,75-7,85 (9 H, m), 6,12-6,25 (1 H, m), 5,97 (1 H, s a) 2,64 (2 H, m), 1,52-1,65 (2 H, m), 1,28 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 371 ($M^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

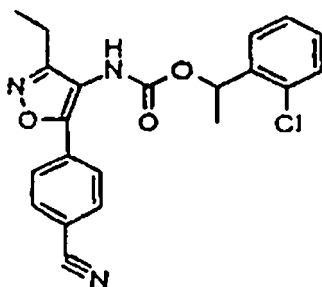
Ejemplo 77

Síntesis del Compuesto 77: *N*-[5-(4-Cianofenil)-3-etil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 77 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (2 H, s a), 7,69 (H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,55 (4 H, m), 6,2,1 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 6,01 (1 H, s a), 2,67 (2 H, c, J = 7,6 Hz), 1,31 (3 H, t, J = 7,6 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 394, 396 (M⁺-1).

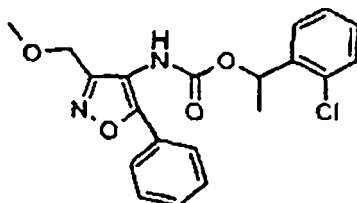
25

Ejemplo 78

Síntesis del Compuesto 78: *N*-[3-(Metoximetil)-5-fenil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

30

35



El compuesto del título 78 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

40

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20-7,78 (9 H, m), 6,05-6,19 (1 H, m), 4,43-4,60 (2 H, m), 3,31 (3 H, s), 1,40-1,50 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 387,389 (M⁺+1).

45

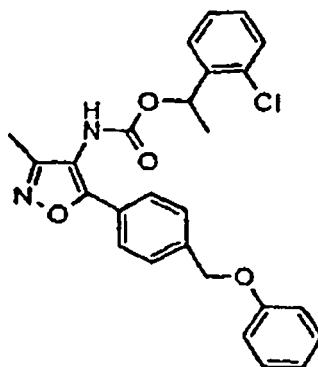
Ejemplo 79

Síntesis del Compuesto 79: *N*-[3-Metil-5-[4-(fenoximetil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

50

55

60



El compuesto del título 79 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

65

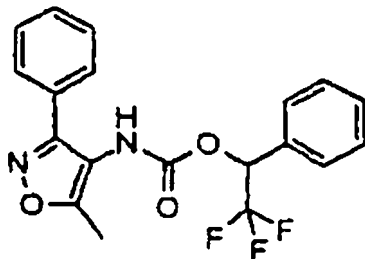
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,76 (2 H, s a), 7,43-7,55 (3 H, m), 7,25-7,43 (6 H, m), 6,95-7,02 (2 H, m), 6,22 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 6,00 (1 H, s a), 5,11 (1 H, s), 4,60 (1 H, s), 2,56 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

ES 2 320 320 T3

Espectrometría de masas (ENI-EM): 463 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 80

5 *Síntesis del Compuesto 80: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo*



El compuesto del título 80 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

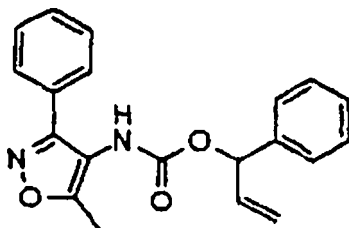
20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7, 18-7,60 (10 H, m), 6,00-6,15 (2 H, m), 2,33 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 375 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 81

25

Síntesis del Compuesto 81: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-fenilalilo #



El compuesto del título 81 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

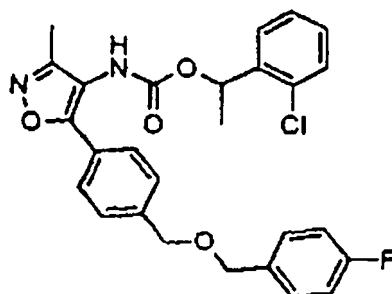
40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,75 (10 H, m), 5,00-6,30 (4 H, m), 2,37 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 335 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 82

45

Síntesis del Compuesto 82: N-[5-(4-[[4-Fluorobencil)oxi]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-cloro-fenil)etilo #



El compuesto del título 82 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

65 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,90-7,80 (12 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m), 5,98 (1 H, s a), 4,50-4,58 (4 H, m), 2,13-2,17 (3 H, s), 1,20-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 495 ($M^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 83

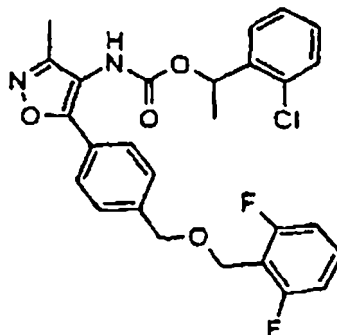
Síntesis del Compuesto 83: *N*-[5-(4-[(2,6-Difluorobencil)oxi]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

5

10

15

20



El compuesto del título 83 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,85-7,80 (11 H, m), 6,19 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 4,65 (2 H, s), 4,59 (2 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,47-1,65 (3 H, m)

25

Espectrometría de masas (ENI-EM): 513 (M⁺+1).

Ejemplo 84

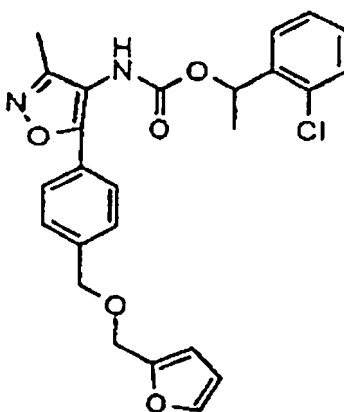
Síntesis del Compuesto 84: *N*-(5-[4-(2-Furilmetoxi)metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

35

40

45

50



El compuesto del título 84 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,80-7,80 (9 H, m), 6,31-6,36 (2 H, m), 6,20 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 5,98 (1 H, s a), 4,56 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,48-1,65 (3 H, m)

55

Espectrometría de masas (ENI-EM): 467 (M⁺+1).

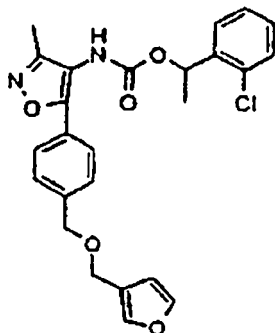
60

65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 85

Síntesis del Compuesto 85: N-(5-[4-[(3-Furilmetoxi)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



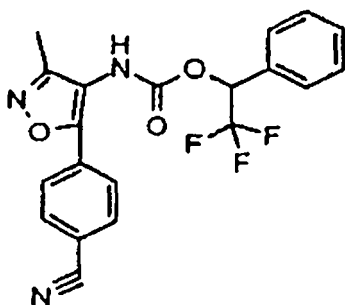
El compuesto del título 85 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,80 (10 H, m), 6,43 (1 H, s), 6,20 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 4,54 (3 H, s), 4,43 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,45-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 467 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 86

Síntesis del Compuesto 86: N-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo



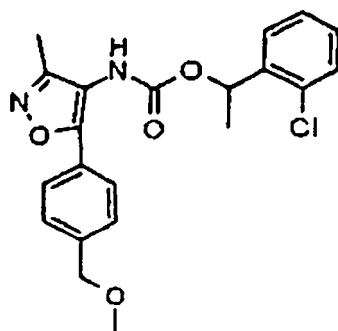
El compuesto del título 86 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,80 (9 H, m), 6,22 (1 H, s a), 6,06 (1 H, c, $J = 6,7$ Hz), 2,20 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 402, ($M^+ + 1$).

Ejemplo 87

Síntesis del Compuesto 87: N-[5-[4-(Metoximetil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



El compuesto del título 87 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

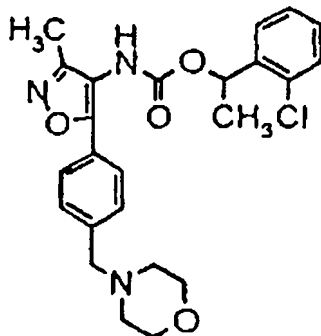
ES 2 320 320 T3

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,75 (8 H, m), 6,15 (1 H, c, $J = 6,5$ Hz), 5,93 (1 H, s a), 4,43 (2 H, s), 3,35 (3 H, s), 2,18 (3 H, s), 1,30-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 401 (M^++1).

Ejemplo 88

Síntesis del Compuesto 88: N-[3-Metil-5-[4-(morfolinometil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



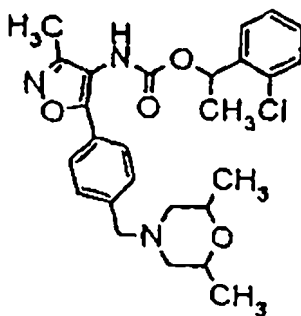
El compuesto del título 88 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,98-7,80 (8 H, m), 6,00-6,25 (2 H, m), 3,71 (4 H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,52 (2 H, s), 2,41-2,47 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 454 (M^++1).

Ejemplo 89

Síntesis del Compuesto 89: N-(5-[4-[(2,6-Dimetilmorfolino)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo



El compuesto del título 89 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6-95-7,80 (8 H, m), 5,95-6,25 (2 H, m), 3,64-3,74 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 2,64-2,72 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,55-1,82 (5 H, m), 1,13 (6 H, d, $J = 6,4$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 484 (M^++1).

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 90

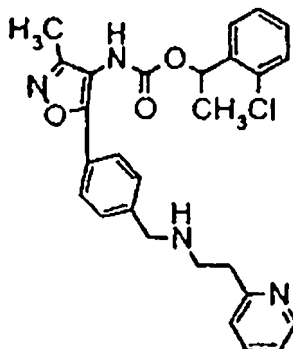
Síntesis del Compuesto 90: *N*-[3-Metil-5-[4-[[2-(2-piridil)etil]amino]metil]fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15

20



El compuesto del título 90 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

25

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,49-8,55 (1 H, m), 6,95-7,80 (11 H, m), 6,50 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, $J = 6,3$ Hz), 3,85 (2 H, s), 2,97-3,10 (4 H, m), 2,23 (3 H, s), 1,62 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 491, 493 ($\text{M}^+ + 1$).

30

Ejemplo 91

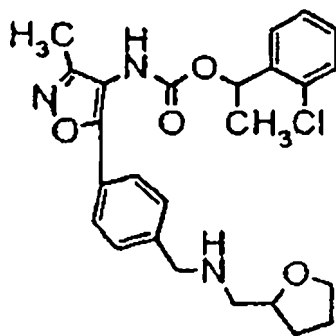
Síntesis del Compuesto 91: *N*-[3-Metil-5-(4-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]metil]fenil)-4-isoxazolil]-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

35

40

45

50



El compuesto del título 91 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

55

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,95-7,80 (8 H, m), 6,53 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, $J = 6,2$ Hz), 3,99-4,07 (1 H, m), 3,80-3,87 (3 H, m), 3,70-3,78 (1 H, m), 2,59-2,73 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 1,83-2,00 (4 H, m), 1,35-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 470, 472 ($\text{M}^+ + 1$).

60

65

ES 2 320 320 T3

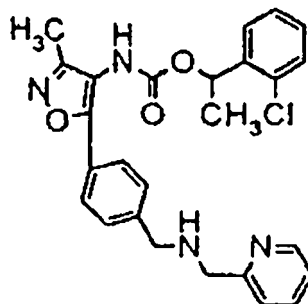
Ejemplo 92

Síntesis del Compuesto 92: *N*-[3-Metil-5-(4-[(2-piridilmetil)amino]metil]fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5

10

15



El compuesto del título 92 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

20

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,54-8,58 (1 H, m), 6,90-7,75 (11 H, m), 6,64 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 3,91 (2 H, s), 3,86 (2 H, s), 2,22 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 477,479 ($\text{M}^+ + 1$).

25

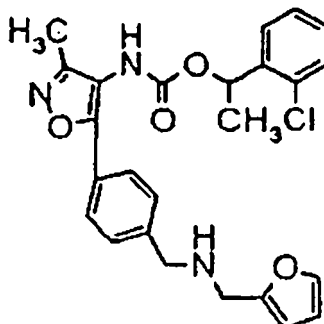
Ejemplo 93

Síntesis del Compuesto 93: *N*-[5-(4-[(2-furilmetil)amino]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

30

35

40



El compuesto del título 93 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 27.

45

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,95-7,80 (8 H, m), 5,98-6,35 (4 H, m), 3,81 (2 H, s), 3,79 (2 H, s); 2,24 (3 H, s), 1,30-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 466, 468 ($\text{M}^+ + 1$).

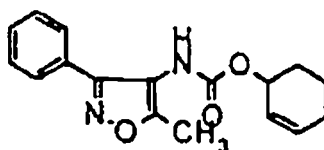
50

Ejemplo 94

Síntesis del Compuesto 94: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 2-ciclohexilo #

55

60



El compuesto del título 94 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

65

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,60 (2 H, m), 7,36 (3 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,59 (9 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 298 (M^+).

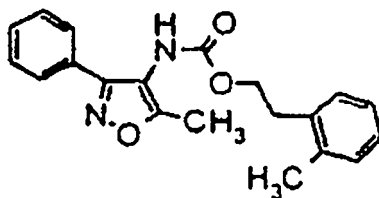
ES 2 320 320 T3

Ejemplo 95

Síntesis del Compuesto 95: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 2-metilfenetilo #

5

10



15

El compuesto del título 95 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

20

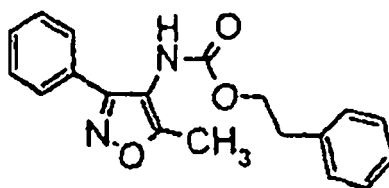
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,59 (2 H, dd, $J = 4,17$ Hz, $J = 5,61$ Hz), 7,38 (2 H, dd, $J = 3,42$ Hz, $J = 5,61$ Hz), 7,09 (5 H, m), 3,78 (2 H, t, $J = 6,83$ Hz), 2,83 (2 H, t, $J = 6,83$ Hz), 2,34 (3 H, s a), 2,27 (3 H, s)

Espectrometría de masas (FD-EM): 336 (M^+).

Ejemplo 96

25 Síntesis del Compuesto 96: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de fenetilo #

30



35

El compuesto del título 96 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

40

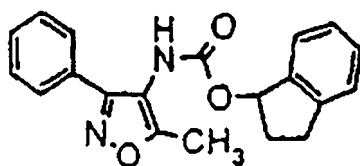
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 7,37 (2 H, m), 7,25 (2 H, m), 7,18 (6 H, m), 3,80 (2 H, t, $J = 6,59$ Hz), 2,81 (2 H, t, $J = 6,59$ Hz), 2,32 (3 H, s), 2,18 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (FD-EM): 322 (M^+).

45 Ejemplo 97

Síntesis del Compuesto 97: *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 2,3-dihidro-1H-1-indenilo #

50



55

El compuesto del título 97 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

60

Espectrometría de masas (FD-EM): 334 (M^+).

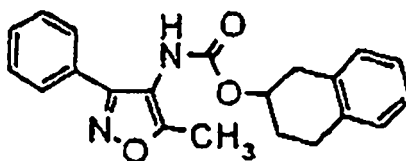
65

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 98

Síntesis del Compuesto 98: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenilo #

5



10

El compuesto del título 98 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

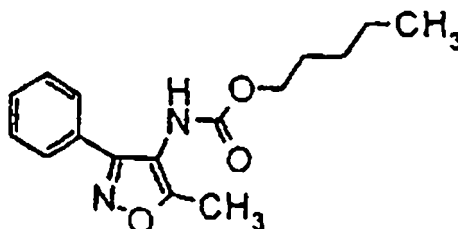
15

Espectrometría de masas (FD-EM): 348 (M⁺).

Ejemplo 99

Síntesis del Compuesto 99: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de pentilo #

20



25

El compuesto del título 99 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

30

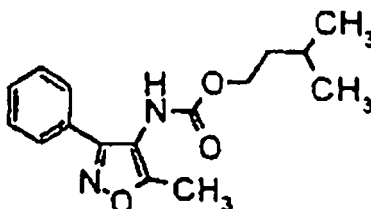
Espectrometría de masas (FD-EM): 288 (M⁺).

35

Ejemplo 100

Síntesis del Compuesto 100: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de isopentilo #

40



45

El compuesto del título 100 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

50

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (2 H, s a), 7,39 (3 H, m), 4,11 (2 H, m), 3,36 (3 H, s), 1,49 (3 H, m), 0,83 (6 H, s a)

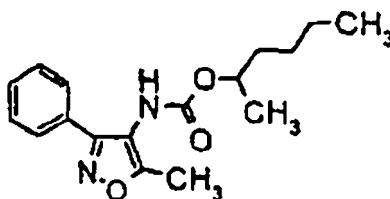
Espectrometría de masas (FD-EM): 288 (M⁺).

55

Ejemplo 101

Síntesis del Compuesto 101: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-metilpentilo #

60



65

El compuesto del título 101 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

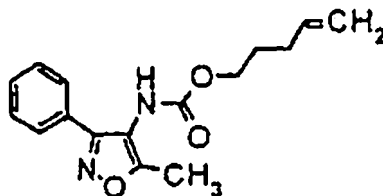
ES 2 320 320 T3

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59 (2 H, s a), 7,36 (3 H, m), 4,65 (1 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,21 (8 H, m), 0,77 (4 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 302 (M⁺).

Ejemplo 102

Síntesis del Compuesto 102: N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 4-pentenilo #



El compuesto del título 102 se obtuvo de la misma manera que la usada en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (2 H, s a), 7,39 (3 H, m), 4,93 (3 H, m), 4,09 (2 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,10 (2 H, m), 1,73 (2 H, m)

Espectrometría de masas (FD-EM): 286 (M⁺).

Ejemplo 103

Síntesis del Compuesto 103: N-{3-Metil-5-[4-({[2-(2-piridil)etil]amino)metil]fenil]-4-isoxazolil} carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

Se disolvió 3-oxobutanoato de metilo (29,4 g) en metanol (30,0 ml), y una solución de metilamina al 40% en metanol (32,0 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción tal cual se concentró, y después se secó usando una bomba de vacío. De esta manera, se obtuvo 3-(metilamino)-2-butenato de metilo (31,8 g, rendimiento del 97%). Posteriormente, se disolvió el 3-(metilamino)-2-butenato de metilo (5,38 g) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadió piridina (5,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota cloruro de *p*-clorometil benzoílo (8,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua destilada, y el producto se extrajo por separación líquida usando éter y después se calentó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se secó usando una bomba de vacío. Posteriormente, el residuo se disolvió en ácido acético (30,0 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,8 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Una vez completada la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para neutralizar el sistema de reacción, y el producto se extrajo por separación líquida usando éter. La fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico para concentrarla. El residuo se purificó a través de una columna usando un sistema de elución de hexano-acetona. De esta manera, se obtuvo 5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazol carboxilato de metilo (5,42 g, rendimiento del 49,0%).

Se disolvió 5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazol carboxilato de metilo (5,418 g) en tetrahidrofurano/agua destilada = 2/1 (100,0 ml), se añadió hidróxido de litio (1,9 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 7 horas. Una vez completada la reacción, se añadió ácido clorhídrico acuoso al 5% para acidificar el sistema, el producto se extrajo por separación líquida usando cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se secó usando una bomba de vacío. De esta manera, se obtuvo un intermedio útil, es decir, ácido metil 5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazol carboxílico (4,82 g, rendimiento del 94,0%).

Se disolvió ácido metil 5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazol carboxílico (4,82 g) en tolueno anhidro (100,0 ml). Posteriormente, se añadieron difenilfosforil azida (5,0 ml) y trietilamina (2,9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 30 minutos. Después el producto se dejó en reposo a temperatura ambiente, se añadió 1-(2-clorofenil)-1-etanol (2,9 ml) y la mezcla se agitó de nuevo a 120°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el producto de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se añadió agua destilada a la misma, y el producto se extrajo por separación líquida usando cloroformo, y después se calentó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se purificó a través de una columna usando un sistema de elución de hexano-acetona. De esta manera, se obtuvo *N*-5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo (3,81 g, rendimiento del 49,0%).

Posteriormente, el *N*-5-[4-(clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo resultante (100 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3,0 ml). Después se añadieron trietilamina (205,0 μl) y 2-(2-piridil)-1-etanolamina (100 μl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 12 horas. Una vez completada

ES 2 320 320 T3

la reacción, se añadió agua destilada a la misma, y el producto de reacción se extrajo por separación líquida usando cloroformo, y después se calentó con una solución salina saturada. El producto se secó sobre sulfato sódico para concentrarlo y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. De esta manera, se obtuvo el compuesto del título 103 (77 mg, 63,6%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,51 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 7,00-7,69 (11 H, m), 6,50 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,3 Hz), 3,85 (2 H, s), 2,99-3,01 (4 H, m), 2,23 (3 H, s), 1,40-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 491 (M⁺+1).

Ejemplos 104 a 169

Los siguientes Compuestos 104 a 169 se obtuvieron de la misma manera que la usada en el Ejemplo 103. Las estructuras de estos compuestos se muestran en la Figura 1.

Compuesto 104

N-[3-metil-5-(4-[(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]-metil]fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,53 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,2 Hz), 3,99-4,06 (2 H, m), 3,70-3,85 (3 H, m), 2,60-2,73 (2 H, m), 2,26 (3 H, s), 1,50-2,00 (7 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 470, 472 (M⁺+1).

Compuesto 105

N-[3-Metil-5-(4-[(2-piridilmetil)amino]metil]-fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,53-8,58 (1 H, m), 7,00-7,80 (11 H, m), 6,64 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 3,91 (2 H, s), 3,86 (2 H, s), 2,22 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 477,479 (M⁺+1).

Compuesto 106

N-[5-(4-[(2-Furilmetil)amino]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,80 (9 H, m), 6,00-6,34 (4 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,35-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 466,468 (M⁺+1).

Compuesto 107

N-[5-(4-[(2-Furilmetil)sulfanil]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (1 H, s a), 7,25-7,60 (8 H, m), 6,32-6,34 (1 H, m), 6,22 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 6,15-6,18 (1 H, m), 3,71 (2 H, s), 3,59 (2 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 483 (M⁺+ 1).

Compuesto 108

N-(5-{4-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,73 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,2 Hz), 6,09 (1 H, s a), 3,73 (2 H, s), 2,43 (2 H, c, J = 7,3 Hz), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 431 (M⁺+1).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 109

N-[3-Metil-5-[4-[(pentilamino)metil]fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,75 (8 H, m), 6,46 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,81 (2 H, s), 2,62 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (3 H, s), 1,25-1,62 (9 H, m), 0,89 (3 H, t, $J = 6,9$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 456 ($\text{M}^+ + 1$).

10 Compuesto 110

N-[3-Metil-5-[4-[(2-(3-piridil)etil)amino]metil]fenil]-4-isoxazolil] carbamato de 1-(2-clorofenil)etil

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,42-8,47 (2 H, m), 7,70 (2 H, s a), 7,00-7,55 (8 H, m), 6,50 (1 H, s a), 6,19-6,25 (1 H, m), 3,83 (2 H, s), 2,79-2,92 (4 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 491, 493 ($\text{M}^+ + 1$).

20 Compuesto 111

N-[3-Metil-5-[4-[(2-(4-piridil)etil)amino]metil]fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,47-8,49 (2 H, m), 7,70 (2 H, s a), 7,00-7,55 (8 H, m), 6,46 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,82 (2 H, s), 2,78-2,95 (4 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 491, 493 ($\text{M}^+ + 1$).

30 Compuesto 112

N-[5-(4-[(2-Fluoroetil)amino]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

35 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 7,00-7,50 (6 H, m), 6,22 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 6,10 (1 H, s a), 4,63 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,51 (1 H, t, $J = 4,7$ Hz), 3,88 (1 H, s), 2,96 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,89 (1 H, t, $J = 4,8$ Hz), 2,25 (3 H, s), 1,30-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 432, 434 ($\text{M}^+ + 1$).

40 Compuesto 113

3-([4-[4-[(1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil]amino)propanoato de etilo

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,75 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,00 (1 H, s a), 4,16 (2 H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,85 (2 H, s), 2,89 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,54 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,25 (3 H, s), 1,63 (3 H, s a), 1,26 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 486, 488 ($\text{M}^+ + 1$).

50 Compuesto 114

N-[3-Metil-5-[4-[(5-metil-2-pirazil)metil]amino]-metil]fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

55 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,47 (1 H, s), 8,41 (1 H, s), 7,20-7,72 (8 H, m), 6,15-6,25 (1 H, m), 6,00 (1 H, s a), 3,94 (2 H, s), 3,89 (2 H, s), 2,56 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,00-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 492, 494 ($\text{M}^+ + 1$).

60 Compuesto 115

3-([4-[4-[(1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil] sulfanil)propanoato de metilo

65 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,71 (2 H, s a), 7,25-7,55 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,15 (1 H, s a), 3,75 (2 H, s), 3,68 (3 H, s), 2,66-2,71 (2 H, m), 2,54-2,60 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,25-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 489 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 116

N-(5-[4-[(Etilamino)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

5 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,70 (2 H, s a), 7,20-7,50 (6 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 2,75 (2 H, c, J = 7,0 Hz), 2,23 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m), 1,21 (3 H, c, J = 7,1 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 414, 416 (M⁺+1).

10

Compuesto 117

N-(3-Metil-5-[4-[(propilsulfanil)metil]fenil]-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,71 (2 H, s a), 7,20-7,50 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 6,08 (1 H, s a), 3,71 (2 H, s), 2,40 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,65 (5 H, m), 0,96 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 445 (M⁺+1).

20

Compuesto 118

2-({4-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfanil)acetato de metilo

25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 7,25-7,55 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,11 (1 H, s a), 3,84 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,07 (2 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 475 (M⁺+1).

30

Compuesto 119

2-({4-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil}sulfanil)acetato de etilo

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 7,20-7,55 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,1 Hz), 6,15 (1 H, s a), 4,18 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,85 (2 H, s), 3,05 (2 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m), 1,29 (3 H, t, J = 7,1 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 489 (M⁺+1).

40

Compuesto 120

N-[5-(4-[(2-Hidroxietil)sulfanil]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

45 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,71 (2 H, s a), 7,20-7,60 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,10 (1 H, s a), 3,74 (2 H, s), 3,69 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,63 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,11 (1 H, s a), 1,35-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 447 (M⁺+1).

50

Compuesto 121

Ácido 2-({4-[4-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acético

55 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,90-7,70 (9 H, m), 6,14 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 3,64 (2 H, s a), 3,09 (2 H, s a), 2,16 (3 H, s), 1,30-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 483 (M⁺+23).

60

Compuesto 122

N-{5-[4-[(2*R*)-2-Amino-3-etil-3-butenil]sulfanil]metil}-fenil]-3-metil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

65 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 7,00-7,55 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 4,15-4,25 (2 H, m), 3,76 (2 H, s), 3,57-3,62 (1 H, m), 2,79-2,85 (1 H, m), 2,62-2,70 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,35-1,80 (3 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,1 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 518 (M⁺+1).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 123

N-(5-{4-[(Alilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 6,09 (H, s a), 5,74-5,88 (1 H, m), 5,05-5,18 (2 H, s), 3,67 (2 H, s), 3,02 (2 H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 465 ($M^+ + 23$), 443 ($M^+ + 1$).

10 Compuesto 124

N-(3-metil-5-{4-[(Fenetilsulfanil)metil]fenil}-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,10-7,80 (13 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,70 (2 H, s), 2,82-2,88 (2 H, m), 2,63-2,69 (2 H, m), 2,23 (3 H, s), 1,25-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 529 ($M^+ + 23$).

20 Compuesto 125

N-(5-{4-[(Butilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

25 Espectrometría de masas (ENI-EM): 481, 483 ($M^+ + 23$).

Compuesto 126

30 *Ácido* 3-({4-[4-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,75 (8 H, m), 6,38 (1 H, s a), 6,19 (1 H, c, $J = 6,1$ Hz), 3,71 (2 H, s), 2,50-2,70 (4 H, m), 2,22 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

35 Espectrometría de masas (ENI-EM): 497 ($M^+ + 23$).

Compuesto 127

40 *Ácido* *N*-[2-({4-[4-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoil]carbámico #

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,00-7,75 (8 H, m), 6,17 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,25-3,80 (3 H, m), 2,96-3,20 (2 H, m), 2,18 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,38 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,23 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz)

45 Espectrometría de masas (ENI-EM): 554 ($M^+ + 23$).

Compuesto 128

50 *N*-[5-[3-(Metoximetil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil] carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,75 (8 H, m), 6,17-6,25 (1 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,38 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,40-1,70 (3 H, m)

55 Espectrometría de masas (ENI-EM): 423 ($M^+ + 23$).

Compuesto 129

60 *N*-[5-[3-(Etoximetil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,20-7,80 (8 H, m), 6,20 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 4,50 (2 H, s), 3,53 (2 H, c, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3 H, s), 1,47-1,55 (3 H, m), 1,23 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz)

65 Espectrometría de masas (ENI-EM): 437 ($M^+ + 23$).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 130

2-({3-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)acetato de metilo

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,00-7,75 (8 H, m), 6,24 (1 H, s a), 6,15 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 3,76 (2 H, s), 3,60 (3 H, s), 2,98 (2 H, s), 2,20 (3 H, s), 1,45-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 497 (M^+ +23).

10

Compuesto 131

N-[5-(3-({2-Hidroxietil}sulfanil)metil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 6,90-7,75 (8 H, m), 6,16 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 3,66 (2 H, s), 3,54-3,62 (2 H, m), 2,52 (2 H, s a), 2,19 (3 H, s), 1,35-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 469 (M^+ +23).

20

Compuesto 132

N-(5-{3-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

25 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,1 Hz), 6,00 (1 H, s a), 3,70 (2 H, s), 2,39 (2 H, c, J = 7,3 Hz), 2,23 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m), 1,19 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 454 (M^+ +23).

30

Compuesto 133

2-({4-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfonil)acetato de metilo

35 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,80 (2 H, s), 7,57 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-7,45 (4 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 6,08 (1 H, s a), 4,56 (2 H, s), 3,87 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 2,26 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 529 (M^+ +23).

40

Compuesto 134

2-({4-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi}carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}sulfinil)acetato de metilo

45 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 8,10-7,80 (8 H, m), 6,15 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,03 (1 H, s a), 4,21 (1 H, d, J = 13,1 Hz), 4,05 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 3,74 (3 H, s), 3,54 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 3,44 (1 H, d; J = 13,0 Hz), 2,19 (3 H, s), 1,53 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 513 (M^+ +23).

50

Compuesto 135

N-[5-(4-({2,3-Dihidroxipropil}sulfanil)metil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

55 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,72 (2 H, s a), 7,20-7,60 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,11 (1 H, s a), 3,76 (3 H, s), 3,45-3,75 (2 H, m), 2,50-2,70 (3 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,02 (1 H, s a), 1,60 (3 H, s a)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 499 (M^+ +23).

60

Compuesto 136

N-(3-Metil-5-{4-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)metil]-fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

65 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 8,09 (1 H, s), 7,20-7,75 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 6,11 (1 H, s a), 4,36 (2 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 492 (M^+ +23).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 137

N-[3-Metil-5-(4-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-sulfanil]metil]fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (2 H, s a), 7,25-7,55 (6 H, m), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 5,99 (1 H, s a), 4,56 (2 H, s), 3,94 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 507 (M⁺+23).

Compuesto 138

N-[3-Metil-5-[4-[(2-(metilamino)-2-oxoetil)sulfanil]-metil]fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-Clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,73 (2 H, s a), 7,20-7,55 (6 H, m), 6,54 (1 H, s a), 6,21 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,12 (1 H, s a), 3,74 (2 H, s), 3,12 (2 H, s), 2,75 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 2,25 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 474 (M⁺+1), 496 (M⁺+23).

Compuesto 139

N-(5-[4-[(2-Furilmetil)amino]-2-oxoetil]sulfanil)-metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil) carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,20-7,75 (9 H, m), 6,83 (1 H, s a), 6,10-6,26 (4 H, m), 4,32 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 3,64 (2 H, s), 3,05 (2 H, s), 2,17 (3 H, s), 1,30-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 562 (M⁺+23).

Compuesto 140

2-({3-[4-([1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acetato de etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,20 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 4,05-4,20 (2 H, m), 3,81 (2 H, s), 3,02 (2 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m), 1,24 (3 H, t, J = 7,2 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 487 (M⁺-1), 511 (M⁺+23).

Compuesto 141

N-(5-[3-[(Alilsulfanil)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,75 (8 H, m), 6,16 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 5,95 (1 H, s a), 5,65-5,77 (1 H, m), 4,97-5,10 (2 H, m), 3,60 (2 H, s), 2,95 (2 H, dt, J = 7,1 Hz, J = 1,1 Hz), 2,19 (3 H, s), 1,45-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 441 (M⁺-1), 465 (M⁺+23).

Compuesto 142

N-(3-Metil-5-[3-[(fenilsulfanil)metil]fenil]-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00-7,75 (13 H, m), 6,15 (1 H, c, J = 6,4 Hz), 5,90 (1 H, s a), 3,64 (2 H, s), 2,76 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,59 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,19 (3 H, s), 1,45-1,52 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 505 (M⁺-1), 529 (M⁺+23).

Compuesto 143

N-(3-Metil-5-[3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)metil]fenil]-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,00-8,00 (11 H, m), 4,23 (2 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,00-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 468 (M⁺-1), 492 (M⁺+23).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 144

Etanotioato de 4-[4-([1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencilo

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,20-7,75 (8 H, m), 6,05-6,15 (2 H, m), 4,04 (2 H, s), 2,28 (3 H, s), 2,15 (3 H, s), 1,25-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 445 ($\text{M}^+ + 1$).

10

Compuesto 145

N-[5-[4-([2-(Acetilamino)etil]sulfanil)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 6,80-7,75 (8 H, m), 6,54 (1 H, s a), 6,13 (1 H, c, $J = 6,3 \text{ Hz}$), 5,84 (1 H, s a), 3,64 (2 H, s), 3,24 (2 H, d, $J = 5,8 \text{ Hz}$), 2,46 (2 H, t, $J = 5,8 \text{ Hz}$), 2,16 (3 H, s), 1,86 (3 H, ss), 1,25-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 488 ($\text{M}^+ + 1$), 510 ($\text{M}^+ + 23$).

20

Compuesto 146

3-([4-[4-([1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-etil-5-isoxazolil]-bencil]sulfanil)propanoato de metilo

25 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,00-7,80 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 5,97 (1 H, s a), 3,75 (2 H, s), 3,69 (3 H, s), 2,54-2,73 (6 H, m), 1,50-1,70 (3 H, m), 1,30 (3 H, t, $J = 7,6 \text{ Hz}$)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 503 ($\text{M}^+ + 1$), 525 ($\text{M}^+ + 23$).

30

Compuesto 147

Ácido 3-([4-[4-([1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-etil-5-isoxazolil]bencil]-sulfanil)propanoico

35 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 6,70-7,75 (8 H, m), 6,00-6,18 (2 H, m), 3,67 (2 H, s), 2,49-2,64 (6 H, m), 1,16-1,60 (6 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 489 ($\text{M}^+ + 1$), 511 ($\text{M}^+ + 23$).

40

Compuesto 148

Ácido 2-([4-[4-([1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-3-metil-5-isoxazolil]bencil]-sulfanil)propanoico #

45 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,64 (2 H, s a), 6,80-7,50 (6 H, m), 6,14 (1 H, c, $J = 6,5 \text{ Hz}$), 3,86 (1 H, d, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 3,74 (1 H, d, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 3,21 (1 H, c, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 2,17 (3 H, s), 1,30-1,60 (3 H, m), 1,33 (3 H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 475 ($\text{M}^+ + 1$), 497 ($\text{M}^+ + 23$).

50

Compuesto 149

N-(3-Metil-5-[4-([2-([1H-2-pirrolil]carbonil)amino]etil)-sulfanil)metil]fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo #

55 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,68 (2 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,00-7,55 (7 H, m), 6,89 (1 H, s a), 6,52 (1 H, s), 5,95-6,40 (3 H, m), 3,76 (2 H, s), 3,45 (1 H, s a), 3,11 (1 H, s a), 2,63 (2 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,59 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 539 ($\text{M}^+ + 1$).

60

Compuesto 150

N-[5-(4-([2-(Cloroetil]sulfanil)metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo

65 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,71 (2 H, s a), 7,00-7,60 (6 H, m), 6,20 (1 H, c, $J = 6,5 \text{ Hz}$), 5,96 (1 H, s a), 3,72 (2 H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 3,09 (2 H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$), 2,23 (3 H, s), 1,30-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 417, 419 ($\text{M}^+ + 1$), 441 ($\text{M}^+ + 23$).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 151

Ácido 2-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)-1-etanosulfónico #

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,44 (1 H, s), 7,40-8,00 (8 H, m), 6,05 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 4,57 (1 H, s), 3,85 (1 H, s), 3,25-3,30 (2 H, m), 2,70 (3 H, s), 2,15-2,25 (2 H, m), 1,30-1,45 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 509, 511 ($\text{M}^+ - 1$).

10

Compuesto 152

Ácido 3-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)-1-propanosulfónico #

15

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,70 (1 H, s), 7,30-7,90 (8 H, m), 5,90-6,05 (1 H, m), 4,52 (1 H, s), 3,76 (1 H, s), 3,14-3,23 (2 H, m), 2,48-2,53 (3 H, m), 2,09-2,17 (2 H, m), 1,75-1,90 (2 H, m), 1,32 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 523 ($\text{M}^+ - 1$).

20

Compuesto 153

2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acetato de metilo

25

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,25-7,80 (8 H, m), 6,21 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 5,97 (1 H, s a), 3,85 (2 H, s), 3,73 (3 H, s), 3,07 (2 H, s), 2,66 (2 H, c, $J = 7,6$ Hz), 1,50-1,70 (3 H, m), 1,30 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 511 ($\text{M}^+ + 23$).

30

Compuesto 154

Ácido 2-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acético

35

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,75-7,60 (9 H, m), 6,03 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,40-3,65 (2 H, m), 3,02 (2 H, s a), 2,40-2,55 (2 H, m), 1,10-1,46 (6 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 497 ($\text{M}^+ + 23$).

40

Compuesto 155

N-[5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo

45

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,74 (2 H, s a), 6,90-7,50 (6 H, m), 6,13 (1 H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,02 (1 H, s a), 4,60 (2 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,50-1,70 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 387 ($\text{M}^+ - 1$).

50

Compuesto 156

3-({4-[4-({[1-(2-Fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfanil)propanoato de metilo

55

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,64 (2 H, s a), 6,80-7,40 (6 H, m), 6,06 (1H. q, $J = 6,6$ Hz), 5,99 (1 H, s a), 3,68 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 2,59-2,60 (2 H, m), 2,47-2,52 (2 H, m), 2,16 (3 H, s), 1,48-1,65 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 495 ($\text{M}^+ + 23$).

60

Compuesto 157

Ácido 3-({4-[4-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil] bencil}-sulfanil)propanoico

65

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62 (2 H, s a), 6,70-7,50 (6 H, m), 6,12 (1 H, s a), 6,05 (1 H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,67 (2 H, s), 2,48-2,65 (4 H, m), 2,16 (3 H, s), 2,10 (2 H, s), 1,16-1,64 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 481 ($\text{M}^+ + 23$).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 158

Ácido 2-({3-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)-1-etanosulfónico #

5 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 6,90-8,20 (8 H, m), 6,00-6,20 (2 H, m), 4,43 (1 H, s a), 3,57 (2 H, s), 2,55-3,20 (4 H, m), 2,09 (3 H, s), 1,00-1,75 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 509,511 ($\text{M}^+ + 1$).

10

Compuesto 159

Ácido 3-({3-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico

15 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,00-7,90 (8 H, m), 6,28 (1 H, s a), 6,18 (1 H, c, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 3,67 (2 H, s), 2,45-2,65 (4 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40-1,60 (3 H, m)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 473 ($\text{M} - 1$) 497 ($\text{M}^+ + 23$).

20

Compuesto 160

N-{{5-[4-(clorometil)fenil]-3-etil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo

25 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,71 (2 H, s a), 6,90-7,50 (6 H, m), 6,10 (1 H, c, $J = 6,6 \text{ Hz}$), 5,95 (1 H, s a), 4,58 (2 H, s), 2,63 (2 H, c, $J = 7,6 \text{ Hz}$), 1,50-1,70 (3 H, m), 1,27 (3 H, t, $J = 7,6 \text{ Hz}$)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 401 ($\text{M}^+ - 1$).

30

Compuesto 161

N-{{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo

35 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,69 (2 H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,20-7,60 (7 H, m), 6,32 (1 H, s a), 6,10-6,20 (1 H, m), 4,59 (2 H, s), 2,24 (3 H, s).

Espectrometría de masas (ENI-EM): 425 ($\text{M}^+ + 1$), 445, 447 ($\text{M}^+ + 23$).

40

Compuesto 162

3-{{4-(3-Metil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil}amino}-5-isoxazolil)-bencil}-sulfanil} propanoato de metilo

45 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,20-7,75 (9 H, m), 6,25 (1 H, s a), 6,10-6,20 (1 H, m), 3,75 (2 H, s), 3,69 (3 H, s), 2,66-2,72 (2 H, m), 2,53-2,59 (2 H, m), 2,24 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 531, 532 ($\text{M}^+ + 23$).

50

Compuesto 163

Ácido 3-{{4-(3-metil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil}amino}-5-isoxazolil)bencil}-sulfanil}propanoico

55 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,20-7,75 (9 H, m), 6,54 (1 H, s a), 6,10-6,20 (1 H, m), 3,72 (2 H, s), 2,50-2,80 (4 H, m), 2,23 (3 H, s)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 493 ($\text{M}^+ - 1$).

60

Compuesto 164

N-{{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-etil-4-isoxazolil}carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo;

65 $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz): } \delta$ 7,00-7,75 (9 H, m), 6,16-6,26 (1 H, m), 6,00-6,12 (1 H, m), 4,52 (2 H, s), 2,57 (2 H, c, $J = 7,5 \text{ Hz}$), 1,21 (3 H, t, $J = 7,5 \text{ Hz}$)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 437 ($\text{M}^+ - 1$).

ES 2 320 320 T3

Compuesto 165

3-({4-[3-Etil-4-({1-(2-fluorofenil)etoxi)carbonil}amino)-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)propanoato de metilo

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,75 (8 H, m), 6,06 (1 H, c, J = 6,6 Hz), 5,90 (1 H, s a), 3,68 (2 H, s), 3,62 (3 H, s), 2,54-2,65 (4 H, m), 2,47-2,53 (2 H, m), 1,30-1,65 (3 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,6 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 485 ($\text{M}^+ - 1$), 509 ($\text{M}^+ + 23$).

10 Compuesto 166

3-{{4-(3-Etil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletexi)carbonil}amino)-5-isoxazolil}-bencil}sulfanil}propanoato de metilo

15 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,10-7,70 (9 H, m), 6,20 (1 H, s a), 6,00-6,13 (1 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,61 (3 H, s), 2,46-2,64 (6 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,4 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 521 ($\text{M}^+ - 1$), 545 ($\text{M}^+ + 23$).

20 Compuesto 167

Ácido 3-({4-[3-etil-4-({1-(2-fluorofenil)etoxi)carbonil}amino)-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico

25 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,80-7,70 (8 H, m), 6,05 (1H; q, J = 6,6 Hz), 5,94 (1 H, s a), 3,69 (2 H, s), 2,49-2,65 (6 H, m), 1,25-1,70 (3 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,6 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 471 ($\text{M}^+ - 1$), 495 ($\text{M}^+ + 23$).

30 Compuesto 168

2-({4-[4-({1-(2-Clorofenil)etoxi)carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}oxi)acetato de etilo

35 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,75 (2 H, s a), 7,25-7,55 (6 H, m); 6,22 (1 H, c, J = 6,5 Hz), 6,03 (1 H, s a), 4,67 (2 H, s), 4,24 (2 H, c, J = 7,2 Hz), 4,12 (2 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,40-1,70 (3 H, m), 1,30 (3 H, t, J = 7,2 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 495 ($\text{M}^+ + 23$).

40 Compuesto 169

2-{{4-(3-Metil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletexi)carbonil}amino)-5-isoxazolil}-bencil}oxi}acetato de etilo

45 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65-7,75 (2 H, m), 7,20-7,60 (7 H, m), 6,44 (1 H, s a), 6,10-6,20 (1 H, m), 4,66 (2 H, s), 4,25 (2 H, c, J = 7,2 Hz), 4,13 (2 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,30 (3 H, t, J = 7,2 Hz)

Espectrometría de masas (ENI-EM): 491 ($\text{M}^+ - 1$).

50 Ejemplo 170

Determinación de la línea celular HepG2 que expresa EDG-2 humano

Un fragmento de ADN de aprox. 360 pb, que corresponde al informado por An *et al.* (Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997)), se obtuvo por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro humano (Clontech Laboratories Inc., USA). La secuencia de nucleótidos total se determinó usando un secuenciador de ADN, y se confirmó que la secuencia correspondía completamente a la presentada por An *et al.* (Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997)). El ADNc del EDG-2 humano clonado se introdujo en pEFneo, que es un vector de expresión animal (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 158 (1994)) para obtener un plásmido de expresión de EDG-2 humano. El plásmido de expresión de EDG-2 humano se introdujo en células HepG2 por electroporación. Después de la introducción, se continuó el cultivo mientras se intercambiaba el medio selectivo cada 3 a 4 días, obteniendo de esta manera una colonia expresada. Respecto a estas células, el flujo de entrada de Ca y la proliferación celular por LPA, el nivel de unión a [^3H]-LPA y similares se inspeccionaron para seleccionar una línea celular que expresa en gran medida EDG-2 humano (EDG-2 humano/HepG2). La línea celular obtenida se usó para ensayar la actividad en los siguientes Ejemplos 104 y 105.

ES 2 320 320 T3

Ejemplo 171

Ensayo de actividad inhibidora sobre la activación celular (función para elevar el nivel de Ca²⁺ intracelular)

5 Las células EDG-2/HepG2 humanas se lavaron y después se suspendieron en tampón HEPES que contenía BSA al 0,1% (albúmina de suero bovino). Se añadió un indicador fluorescente, fura-2/AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos de manera que el indicador se incluye en la célula. Las células se lavaron de nuevo y después se suspendieron en tampón HEPES que contenía BSA al 0,1%, y el nivel de Ca²⁺ intracelular se ensayó usando FDSS2000 (Hamamatsu Photonics). Los compuestos obtenidos en los
 10 Ejemplos 1 a 102 se usaron como compuestos de ensayo para los Compuestos N° 1 a 102. Cada compuesto de ensayo se añadió a la suspensión celular seguido de la adición de LPA, examinando así la actividad inhibidora, del compuesto de ensayo sobre la función de LPA para elevar el nivel de Ca²⁺ intracelular. La elevación del nivel de Ca²⁺ intracelular por LPA sin la adición de los compuestos de ensayo se ajustó al 100% y el nivel de Ca²⁺ restante antes de la adición de LPA se ajustó al 0%, determinando de esta manera la concentración de la inhibición al 50% para la elevación del
 15 nivel de Ca²⁺ intracelular (valor CI₅₀). Cuanto menor sea el valor de CI₅₀, mayor será la actividad antagonista sobre el receptor de LPA. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

N° de Compuesto	CI ₅₀ (μM)	#
Compuesto 1	100	
Compuesto 2	de 30 a 100	
Compuesto 3	3	
Compuesto 4	3	
Compuesto 5	de 10 a 30	
Compuesto 6	10	
Compuesto 7	30	
Compuesto 8	de 3 a 10	
Compuesto 9	de 10 a 30	
Compuesto 10	de 100 a	
Compuesto 11	de 10 a 30	
Compuesto 12	de 30 a 100	
Compuesto 13	30	
Compuesto 14	de 30 a 100	
Compuesto 15	30	
Compuesto 16	de 3 a 10	
Compuesto 17	3	
Compuesto 18	3	
Compuesto 19	de 3 a 10	
Compuesto 20	3	
Compuesto 21	3	
Compuesto 22	de 3 a 10	

ES 2 320 320 T3

	Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (µM)	
5	Compuesto 23	10	
	Compuesto 24	100	#
	Compuesto 25	de 30 a 100	#
	Compuesto 26	100	#
10	Compuesto 27	30	
	Compuesto 28	de 10 a 30	
	Compuesto 29	10	
15	Compuesto 30	de 3 a 10	
	Compuesto 31	10	#
20	Compuesto 32	3	#
	Compuesto 33	de 3 a 10	
	Compuesto 34	10	
25	Compuesto 35	de 3 a 10	
	Compuesto 36	de 3 a 10	
	Compuesto 37	30	
30	Compuesto 38	10	
	Compuesto 39	10	
35	Compuesto 40	10	
	Compuesto 41	de 3 a 10	
	Compuesto 42	10	
40	Compuesto 43	de 3 a 10	
	Compuesto 44	3	
45	Compuesto 45	3	
	Compuesto 46	de 3 a 10	
	Compuesto 47	1	
50	Compuesto 48	de 3 a 10	
	Compuesto 49	de 10 a 30	
	Compuesto 50	de 10 a 30	
55	Compuesto 51	de 10 a 30	
	Compuesto 52	30	#
	Compuesto 53	30	
60	Compuesto 54	de 10 a 30	
	Compuesto 55	de 3 a 10	

65

ES 2 320 320 T3

	Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (µM)	
	Compuesto 56	de 3 a 10	#
5	Compuesto 57	3	#
	Compuesto 58	10	
	Compuesto 59,	de 3 a 10	
10	Compuesto 60	1 a 3	
	Compuesto 61	de 3 a 10	
15	Compuesto 62	3	
	Compuesto 63	30	
	Compuesto 64	de 10 a 30	
20	Compuesto 65	de 10 a 30	
	Compuesto 66	10	#
	Compuesto 67	3	#
25	Compuesto 68	de 3 a 10	#
	Compuesto 69	de 3 a 10	#
	Compuesto 70	1 a 3	
30	Compuesto 71	3	
	Compuesto 72	de 10 a 30	#
35	Compuesto 73	1 a 3	#
	Compuesto 74	1 a 3	
	Compuesto 75	de 3 a 10	#
40	Compuesto 76	1 a 3	
	Compuesto 77	1 a 3	
45	Compuesto 78	30	
	Compuesto 79	3	
	Compuesto 80	1 a 3	
50	Compuesto 81	de 30 a 100	#
	Compuesto 82	de 10 a 30	#
	Compuesto 83	10	#
55	Compuesto 84	de 3 a 10	
	Compuesto 85	de 3 a 10	
	Compuesto 86	1 a 3	
60	Compuesto 87	3	
	Compuesto 88	de 3 a 10	

65

ES 2 320 320 T3

Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (µM)	
Compuesto 89	de 10 a 30	
Compuesto 90	10	
Compuesto 91	de 10 a 30	
Compuesto 92	de 10 a 30	
Compuesto 93	de 3 a 10	
Compuesto 94	de 30 a 100	#
Compuesto 95	de 30 a 100	#
Compuesto 96	de 30 a 100	#
Compuesto 97	de 30 a 100	#
Compuesto 98	de 30 a 100	#
Compuesto 99	de 30 a 100	#
Compuesto 100	de 30 a 100	#
Compuesto 101	de 30 a 100	#
Compuesto 102	de 30 a 100	#
Compuesto 103	10	
Compuesto 104	de 10 a 30	
Compuesto 105	de 10 a 30	
Compuesto 106	de 3 a 10	
Compuesto 107	de 3 a 10	
Compuesto 108	de 3 a 10	
Compuesto 109	de 10 a 30	
Compuesto 110	de 10 a 30	
Compuesto 111	de 10 a 30	
Compuesto 112	de 10 a 30	
Compuesto 113	de 10 a 30	
Compuesto 114	de 10 a 30	#
Compuesto 115	1 a 3	
Compuesto 116	de 30 a 100	
Compuesto 117	de 3 a 10	
Compuesto 118	1 a 3	
Compuesto 119	de 3 a 10	
Compuesto 120	de 3 a 10	#
Compuesto 121	de 3 a 10	

ES 2 320 320 T3

	Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (µM)	
5	Compuesto 122	de 3 a 10	#
	Compuesto 123	de 3 a 10	#
	Compuesto 124	de 10 a 30	
10	Compuesto 125	de 10 a 30	
	Compuesto 126	de 3 a 10	
	Compuesto 127	de 3 a 10	#
15	Compuesto 128	de 3 a 10	
	Compuesto 129	de 3 a 10	
	Compuesto 130	de 3 a 10	
20	Compuesto 131	3	#
	Compuesto 132	3	
	Compuesto 133	10	
25	Compuesto 134	de 3 a 10	
	Compuesto 135	de 3 a 10	#
30	Compuesto 136	de 3 a 10	
	Compuesto 137	de 3 a 10	#
	Compuesto 138	de 3 a 10	
35	Compuesto 139	10	#
	Compuesto 140	de 3 a 10	
40	Compuesto 141	de 3 a 10	#
	Compuesto 142	de 3 a 10	
	Compuesto 143	de 3 a 10	
45	Compuesto 144	1 a 3	
	Compuesto 145	de 3 a 10	#
	Compuesto 146	de 3 a 10	
50	Compuesto 147	de 3 a 10	
	Compuesto 148	de 10 a 30	#
	Compuesto 149	de 10 a 30	#
55	Compuesto 150	3	
	Compuesto 151	de 3 a 10	#
	Compuesto 152	de 3 a 10	#
60	Compuesto 153	de 3 a 10	
	Compuesto 154	de 3 a 10	

65

ES 2 320 320 T3

	Nº de Compuesto	CI ₅₀ (µM)	
	Compuesto 155	de 3 a 10	#
5	Compuesto 156	10	
	Compuesto 157	3	
	Compuesto 158	de 3 a 10	
10	Compuesto 159	3	
	Compuesto 160	de 3 a 10	
	Compuesto 161	de 3 a 10	
15	Compuesto 162	de 3 a 10	
	Compuesto 163	de 3 a 10	
20	Compuesto 164	de 3 a 10	
	Compuesto 165	de 3 a 10	
	Compuesto 166	10	
25	Compuesto 167	de 3 a 10	
	Compuesto 168	de 3 a 10	
30	Compuesto 169	de 3 a 10	

Como resulta evidente a partir de la Tabla 1 anterior, la mayoría de los compuestos ensayados tenía una CI₅₀ de 100 µM o menor y, particularmente, los Compuestos Nº 3, 4, 6, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 29; 30, 31#, 32#, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 55, 56#, 57#, 58, 59, 60, 61, 62, 66#, 67#, 68#, 69, 70, 71, 73#, 74, 75#, 76, 77, 79, 80, 83#, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 103, de 106 a 108, 115, 117 a 123#, 126 a 147, y 150 a 169 tenían una CI₅₀ de 10 µM o menor. Esto indica que la acción antagonista sobre el receptor de LPA es alta.

Ejemplo 172

40 *Ensayo de la actividad inhibidora sobre la incorporación de [³H] timidina*

Las células EDG-2/HepG2 humanas se suspendieron en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contenía suero bovino al 10% se sembraron en placas de 96 pocillos y, al día siguiente, el medio se cambió por DMEM sin suero. 24 horas después, el medio se cambió por DMEM que contenía LPA o DMEM que no contenía LPA, las células se cultivaron durante 16 horas más, y después se añadió [³H] timidina. Después de cultivar durante 8 horas después de la adición de [³H] timidina, las células se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), y la cantidad de [³H] timidina incorporada en las células se ensayó mediante un sistema de recuento de filtro Betaplate (Amersham Pharmacia Biotech). La diferencia entre la cantidad de [³H] timidina incorporada en el pocillo al que se añadió LPA y la cantidad de [³H] timidina incorporada en el pocillo que no contenía LPA representa la cantidad de incorporación de [³H] timidina acelerada por LPA. El aumento de la incorporación de [³H] timidina sin la adición de los compuestos de ensayo se ajustó al 100% y se determinó la concentración de compuesto con una inhibición del 50% en el aumento de la incorporación de [³H] timidina (valor CI₅₀). Los compuestos de ensayo se añadieron inmediatamente antes de la adición de LPA. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

ES 2 320 320 T3

TABLA 2

	Nº de Compuesto	Inhibición de la proliferación CI_{50} (μM)	
5	Compuesto 4	1	#
	Compuesto 20		
10	Compuesto 32	1	
	Compuesto 47	0,3	#
	Compuesto 62	3	
15	Compuesto 67	1	
	Compuesto 71	1	#
	Compuesto 103	0,3	
20	Compuesto 104	0,3	
	Compuesto 105	1	
25	Compuesto 106	de 1 a 3	
	Compuesto 107	de 0,03 a 0,1	
	Compuesto 108	de 0,1 a 0,3	
30	Compuesto 109	1 a 3	
	Compuesto 110	de 0,3 a 1	
	Compuesto 111	1 a 3	
35	Compuesto 112	de 0,3 a 1	
	Compuesto 113	de 0,1 a 0,3	
40	Compuesto 114	de 0,3 a 1	
	Compuesto 115	de 0,01 a 0,03	
	Compuesto 116	de 0,3 a 1	
45	Compuesto 117	de 0,03 a 0,1	

50

55

60

65

ES 2 320 320 T3

	Compuesto 118	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 119	de 0,1 a 0,3	
5	Compuesto 120	de 0,1 a 0,3	#
	Compuesto 121	de 0,03 a 0,1	
	Compuesto 122	de 0,1 a 0,3	#
10	Compuesto 123	de 0,1 a 0,3	#
	Compuesto 124	0,1 a 3,3	
15	Compuesto 125	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 126	de 0,01 a 0,03	
	Compuesto 127	de 0,1 a 0,3	#
20	Compuesto 128	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 129	de 0,3 a 1	
	Compuesto 130	de 0,3 a 1	
25	Compuesto 132	de 0,3 a 1	
	Compuesto 133	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 134	de 0,1 a 0,3	
30	Compuesto 135	de 0,1 a 0,3	#
	Compuesto 136	de 0,1 a 0,3	
35	Compuesto 137	de 0,1 a 0,3	#
	Compuesto 138	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 139	de 0,03 a 0,1	#
40	Compuesto 140	de 0,3 a 1	
	Compuesto 141	de 0,3 a 1	#
45	Compuesto 142	0,3	
	Compuesto 143	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 144	de 0,03 a 0,1	
50	Compuesto 145	de 0,3 a 1	#
	Compuesto 146	de 0,03 a 0,3	
	Compuesto 147	de 0,03 a 0,1	
55	Compuesto 148	de 0,1 a 0,3	#
	Compuesto 149	0,03	#
	Compuesto 150	de 0,1 a 0,3	
60	Compuesto 151	0,1	#
	Compuesto 152	0,3	#

65

ES 2 320 320 T3

5	Compuesto 153	0,3	#
	Compuesto 154	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 156	de 0,3 a 1	
	Compuesto 157	de 0,3 a 1	
10	Compuesto 158	1	
	Compuesto 159	0,3	
	Compuesto 161	1 a 3	
15	Compuesto 162	de 0,03 a 0,1	
	Compuesto 163	de 0,03 a 0,1	
	Compuesto 164	de 0,3 a 1	
20	Compuesto 165	de 0,1 a 0,3	
	Compuesto 166	0,1	
	Compuesto 167	de 0,03 a 0,1	
25	Compuesto 168	1	
	Compuesto 169	1 a 3	

30 Como es evidente a partir de la Tabla 2 anterior, los compuestos de la presente invención inhiben significativamente la incorporación de [³H] timidina en las células. Esto indica que los compuestos de la presente invención poseen una propiedad inhibidora contra la proliferación celular. Los compuestos mostrados en la Tabla 2 son simplemente ejemplos representativos. Otros compuestos mostrados en la Tabla 1 inhiben también la incorporación de [³H] timidina
35 de la misma manera a la descrita anteriormente.

Ejemplo 173

Evaluación del funcionamiento frente a un modelo de alteración circulatoria periférica inducida por ácido láctico

40 Las obstrucciones arteriales periféricas, incluyendo arteriosclerosis obliterante clínica (ASO) son, junto con las enfermedades crónicas, que a menudo provocan úlceras o necrosis de los miembros inferiores; y lesiones que empeoran por infartos trombóticos arteriales cadena arriba de las lesiones. Por lo tanto, la diana del tratamiento para las enfermedades anteriores es para inhibir el progreso y para eliminar los síntomas isquémicos. Los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes a menudo se usan para ello. Como se sabe que los ácidos lisofosfatídicos (LPA) se liberan a partir de plaquetas activadas, puede esperarse suficientemente que los compuestos de acuerdo con la presente
45 invención presenten efectos terapéuticos sobre las enfermedades anteriores. ID3016511 (Compuesto 115), que es uno de los compuestos de acuerdo con la presente invención, se selecciona como un ejemplo y se administra a diario a un modelo de rata de alteración circulatoria periférica inducida por ácido láctico usado como un modelo animal de obstrucción arterial periférica para examinar el efecto terapéutico del fármaco.

50 Se usaron ratas Wistar macho de 13 semanas de edad en grupos de ensayo de 10 ratas. Cada rata se fijó en una posición boca arriba anestesiándolas con 40 mg/kg de pentobarbital sódico administrado por vía intraperitoneal. Se realizó una incisión en la región femoral izquierda y se administraron 0,1 ml de una solución de ácido láctico al 5% a la arteria femoral. Se aplicaron adhesivos gota a gota al sitio donde se administró el ácido láctico para restañar la sangre. Posteriormente, una solución de penicilina G se añadió gota a gota para prevenir infecciones y la parte donde se realizó la incisión se suturó. El compuesto de ensayo ID3016511, que es un polvo blanco y tiene mala solubilidad en agua, se suspendió en una solución acuosa de carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (CMC-Na al 0,5%) y se prepararon soluciones de ensayo de una dosificación máxima de 60 mg/5 ml/kg (peso corporal) y una dosificación inferior de 20 mg/5 ml/kg (peso corporal). El disolvente y la solución de ensayo se administraron por vía oral. La administración se realizó durante 2 horas antes de la administración del ácido láctico y, posteriormente, dos veces al día a un intervalo de al menos 7 horas durante 13 días repetidamente. Se usó ticlopidina (Sigma) a una dosificación de 300 mg/5 ml/kg (peso corporal) como un material de control positivo con ayuda de una solución acuosa de CMC-Na al 0,5%. El material de control positivo se administró 3 horas antes de la administración de ácido láctico, y se administró por vía oral repetidamente dos veces al día durante 13 días de la misma manera que el compuesto de ensayo anterior. Se observó el progreso de la lesión en las patas y las pezuñas 3, 7, y 14 días después de la administración del ácido láctico
65 y los resultados se puntuaron de 0 a 4 basándose en los siguientes criterios:

ES 2 320 320 T3

(Puntuaciones)

0: sin lesión

5 1: ennegrecimientos limitados a la punta de la pezuña

2: ennegrecimientos que alcanzan a la pezuña

3: necrosis de la pezuña

10 4: exfoliación de la pezuña.

15 Cada pezuña se puntuó y la suma de las puntuaciones para cada pezuña se determinó como un índice de lesión. Cuando el daño alcanzó la planta, se añadieron 5 puntos.

20 Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 3. Los resultados del ensayo se indican como la media \pm error típico. La diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo del material de ensayo se ensayó mediante el ensayo no paramétrico de Dunnet. La diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo del material de control positivo se ensayó mediante el ensayo no paramétrico de Wilcoxon. El índice de lesión del grupo de control fue de $2,5 \pm 0,5$ a los tres días después de la administración del ácido láctico, de $4,3 \pm 0,9$ a los siete días después de la administración, y de $7,7 \pm 1,5$ a los catorce días después de la administración. En el grupo de administración repetida de 20 mg/kg de ID3016511 durante 14 días, el nivel equivalente de progreso con el grupo de control se observó en la lesión. En el grupo de administración repetida de 60 mg/kg de ID3016511, una tendencia inhibitoria en el índice de lesión empezó a mostrarse 3 días después de la administración del ácido láctico y el índice de lesión se inhibió significativamente 14 días después de la administración de ácido láctico. Una dosis única de 300 mg/kg de ticlopidina, que era un material de control positivo, inhibió significativamente el índice de lesión a partir de los 3 días después de la administración de ácido láctico.

30 Como resulta evidente a partir de los resultados anteriores, el compuesto ID3016511 (Compuesto 115) de acuerdo con la presente invención inhibió el progreso de las lesiones en las pezuñas y patas a una dosis de 60 mg/kg. Se considera que otros compuestos mostrados en la Tabla 1, que son estructuralmente similares al Compuesto 115, presentan acciones similares.

TABLA 3

35 *Efectos de ID3016511 y ticlopidina sobre la alteración circulatoria periférica inducida por ácido láctico en ratas*

Fármaco	Dosificación (mg/kg, dos veces/día)	Nº de animales	Puntuación de la lesión		
			Número de días después de la inyección de ácido láctico		
			3	7	14
Control ^{a)}		10	$2,5 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,9$	$7,7 \pm 1,5$
ID3016511	20	10	$2,6 \pm 0,8$	$4,3 \pm 1,0$	$6,9 \pm 1,4$
	60	10	$1,1 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,7^*$
Ticlopidina ^{b)}	300	10	$0,4 \pm 0,2^{##}$	$1,2 \pm 0,4^{\#}$	$1,6 \pm 0,4^{##}$

a): CMC-Na al 0,5% (5 ml/kg, p.o.)

b): La ticlopidina se administró una vez 3 horas después del tratamiento con ácido láctico. Cada valor representa la media \pm D. T.

60 *: diferencia significativa respecto al control ($P < 0,05$) (ensayo no paramétrico de Dunnett)

65 # y ##: diferencia significativa respecto al control ($P < 0,05$ y $P < 0,01$, respectivamente) (ensayo de Wilcoxon)

Ejemplo 174

Ensayo de actividad inhibidora contra la incorporación de BrdU

5 Células tumorales de cerebro humano (U87 MG) y células de carcinoma de ovario (SKOV3) suspendidas en DMEM sin suero se sembraron en una placa de 96 pocillos. 24 horas después, se añadieron el Compuesto 115 y LPA (3 μ M) y la mezcla se cultivó durante 16 horas, seguido de la adición de BrdU. El cultivo se continuó durante 3 horas desde la adición de BrdU. Posteriormente, la incorporación de BrdU en las células se ensayó basándose en la absorbancia a 450 nm usando el sistema ELISA de proliferación celular (RPN250, Amersham LIFE SCIENCE). Los resultados del mismo se muestran en las Figuras 2A y 2B.

10 Como resulta evidente a partir de estas figuras, el Compuesto 115 inhibió la proliferación de las células de carcinoma de una manera dependiente de la concentración a una concentración de 0,3 μ M o mayor.

15 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención proporciona una formulación que comprende un compuesto de azol que tiene una acción antagonista sobre un receptor de LPA y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La formulación presenta excelentes propiedades preventivas y terapéuticas contra reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, obstrucción arteriana, enfermedades proliferativas malignas y benignas, diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades del riñón, proliferación de células tumorales, invasión/metástasis de carcinoma, trastornos cerebrales o de los nervios periféricos y similares.

25

30

35

40

45

50

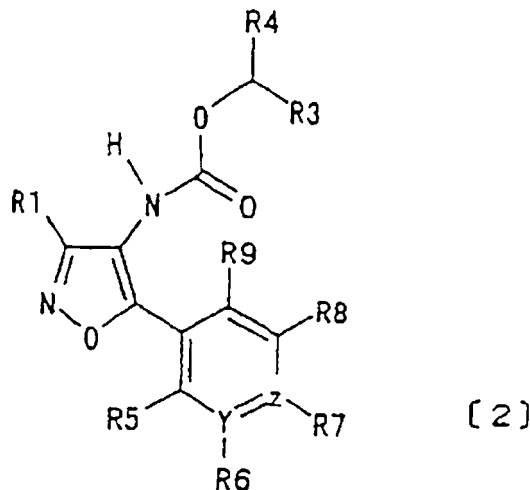
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado por la fórmula general [2]:



en la que

R1 es un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (I) alquiloxi, (II) alquiltio, (III) alquilamino, (IV) ciano, (V) nitro, (VI) amino cíclico, y (VII) un átomo de halógeno;

R3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificado, o haluro de alquilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (VIII) acilamino, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, y (XXV) amino cíclico;

cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; y

cada uno de R5, R6, R7, R8, y R9 es independientemente un grupo seleccionado entre

(I) un átomo de hidrógeno;

(II) un átomo de halógeno;

(III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfonilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfonilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

(IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquil-sulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxi-carbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo,

con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno, R7 está ausente.

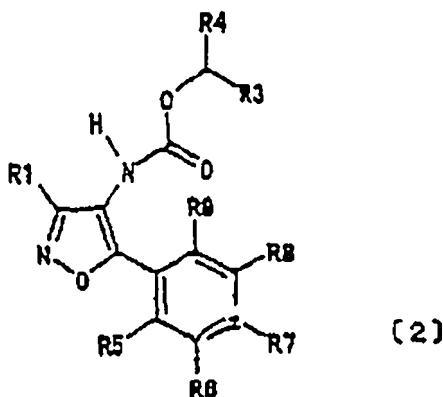
ES 2 320 320 T3

2. El compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado por la fórmula general [2]:

5

10

15



20

en la que

R1 es metilo o etilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;

25

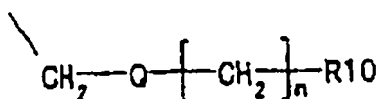
R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIB) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquileido o arileido, (XVIII) alquilocarbonilamino o arilocarbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquilocarbonilo o arilocarbonilo, (XXI) acilo; (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

35

Y y Z son un átomo de carbono; y

al menos uno de R6 y R7 es un átomo de halógeno, clorometilo, hidroximetilo, ciano, trifluorometoxi, un grupo representado por la fórmula [3]:

40



45

[3]

en la que

50

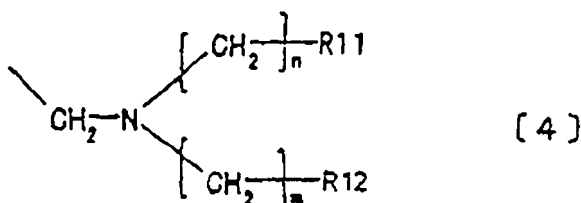
n es de 0 a 5;

Q es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, o sulfonilo; y

55

R10 es un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, ciano, nitro, carboxilo, alquilocarbonilo o arilocarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo, o un grupo representado por la fórmula [4]:

60



65

ES 2 320 320 T3

en la que

cada uno de n y m es de 0 a 5; y

5 cada uno de R11 y R12 es independientemente un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo; o R11 y R12 pueden formar juntos un heterociclo de cinco a nueve miembros que contiene, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno o átomos de azufre, y cada uno de R5, R8, R9 y opcionalmente uno de R6 y R7 es independientemente un grupo seleccionado entre

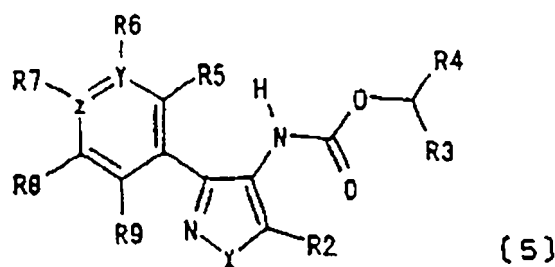
(I) un átomo de hidrógeno;

(II) un átomo de halógeno;

15 (III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por: (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfinilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfinilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxycarbonilamino o ariloxycarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

20 (IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxycarbonilamino o ariloxi-carbonilamino, (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (XX) alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo.

30 3. Un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado por la fórmula general [5]:



en la que

45 X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

R2 es un átomo de halógeno o alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) alquiloxi, (II) alquiltio, (III) alquilamino, (IV) ciano, (V) nitro, (VI) amino cíclico, y (VII) un átomo de halógeno;

50 R3 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada o haluro de alquilo;

55 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (VIII) acilamino, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XX) alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, y (XXV) amino cíclico;

60 cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

cada uno de R5, R6, R7, R8, y R9 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

(I) un átomo de hidrógeno;

65 (II) un átomo de halógeno;

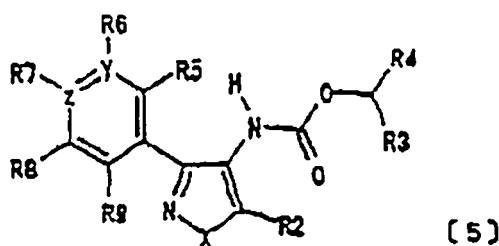
ES 2 320 320 T3

(III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (1) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfinilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfinilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (18) alquilaminocarboniloxi o arilaminocarboniloxi, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;

(IV) alquiloxi opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo; (VI) arilo; (VII) ariloxi; (VIII) acilamino; (IX) aciloxi; (X) hidroxilo; (XI) nitro; (XII) ciano; (XIII) amino; (XIV) monoalquilamino o dialquilamino; (XV) arilamino; (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino; (XVII) alquilureido o arilureido; (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino; (XIX) alquilaminocarboniloxi o arilaminocarboniloxi; (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo; (XXI) acilo; (XXII) carboxilo; (XXIII) carbamoilo; (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo; (XXV) amino cíclico; y (XXVI) alquilsulfinilo o arilsulfonilo;

con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno, R7 está ausente.

4. Un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado por la fórmula general [5]:



en la que

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

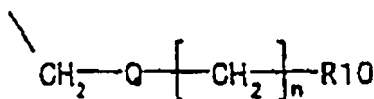
R2 es metilo o etilo;

R3 es un átomo de hidrógeno, metilo, o trifluorometilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente halogenado (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) alquiltio opcionalmente halogenado, (V) cicloalquilo, (VI) arilo, (VII) ariloxi, (VIII) acilamino, (IX) aciloxi, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XV) arilamino, (XVI) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (XVII) alquilureido o arilureido, (XVIII) alquiloxicarbonilamino o ariloxicarbonilamino, (XIX) alquilaminocarboniloxi o arilaminocarboniloxi, (XX) alquiloxicarbonilo o ariloxicarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, (XXIII) carbamoilo, (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, (XXV) amino cíclico, y (XXVI) alquilsulfinilo o arilsulfonilo;

cada uno de Y y Z es independientemente un átomo de carbono; y

al menos uno de R6 y R7 es un átomo de halógeno, clorometilo, hidroximetilo, ciano, trifluorometoxi, un grupo representado por la fórmula [3]:



[3]

en la que

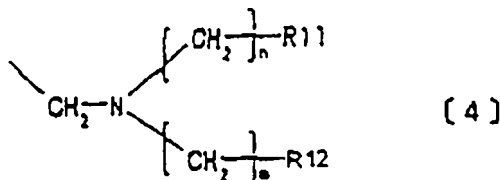
n es de 0 a 5;

Q es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfinilo, o sulfonilo; y

ES 2 320 320 T3

R10 es un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo,

5 o un grupo representado por la fórmula [4]:



15 en la que

cada uno de n y m es de 0 a 5; y

20 cada uno de R11 y R12 es independientemente un grupo seleccionado entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, , alquilo, alquiloxi, alquiltio, monoalquilamino o dialquilamino, ariloxi, ariltio, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, acilo, arilo, amino cíclico, y heterociclo; o R11 y R12 pueden formar juntos un heterociclo de cinco a nueve miembros que contiene, además de un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno o átomos de azufre; y cada uno de R5, R8, R9 y opcionalmente R6 y R7 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por:

- 25 (I) un átomo de hidrógeno;
- (II) un átomo de halógeno;
- 30 (III) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) hidroxilo, (2) amino, (3) alquiloxi, (4) alquiltio, (5) alquilsulfonilo, (6) alquilsulfonilo, (7) monoalquilamino o dialquilamino, (8) aciloxi, (9) acilamino, (10) ariloxi, (11) ariltio, (12) arilsulfonilo, (13) arilsulfonilo, (14) arilamino, (15) alquilsulfonilamino o arilsulfonilamino, (16) alquilureido o arilureido, (17) alquiloxycarbonilamino o ariloxycarbonilamino, (18) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo, (19) ciano, (20) amino cíclico, y (21) un átomo de halógeno;
- 35 (IV) alquiloxi opcionalmente halogenado; (V) cicloalquilo; (VI) arilo; (VII) ariloxi; (VIII) acilamino; (IX) aciloxi; (X) hidroxilo; (XI) nitro; (XII) ciano; (XIII) amino; (XIV) monoalquilamino o dialquilamino; (XV) arilamino; (XVI) alquil-sulfonilamino o arilsulfonilamino; (XVII) alquilureido o arilureido.; (XVIII) alquiloxycarbonilamino o ariloxi-carbonilamino; (XIX) alquilaminocarbonilo o arilaminocarbonilo; (XX) alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo; (XXI) acilo; (XXII) carboxilo; (XXIII) carbamoilo; (XXIV) monoalquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo; (XXV) amino cíclico; y (XXVI) alquilsulfonilo o arilsulfonilo;

45 con la condición de que, cuando Y es un átomo de nitrógeno, R6 está ausente, y cuando Z es un átomo de nitrógeno R7 está ausente.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 4, en el que

50 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por (I) un átomo de halógeno, (II) opcionalmente halogenado, alquilo inferior, (III) alquiloxi opcionalmente halogenado, (IV) opcionalmente halogenado alquiltio, (VII) acilamino, (X) hidroxilo, (XI) nitro, (XII) ciano, (XIII) amino, (XIV) monoalquilamino o dialquilamino, (XX) alquiloxycarbonilo o ariloxycarbonilo, (XXI) acilo, (XXII) carboxilo, y (XXV) amino cíclico.

55 6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R4 es fenilo no sustituido, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, o 2-fluorofenilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona entre

60 *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de bencilo;

N-(3-Metil-5-fenil-4-isooxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

65 *N*-[5-Metil-3-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

ES 2 320 320 T3

- N*-[5-Metil-3-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(3-Metil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de bencilo;
- 5 *N*-[3-[4-(Hidroximetil)fenil]-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1R)-1-feniletilo;
- 10 *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1S)-1-feniletilo;
- N*-[5-Metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-feniletilo;
- 15 *N*-[3-(3-Bromofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-metilfenil)etilo;
- N*-[5-Metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 20 *N*-[3-(4-Fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1R)-1-(2-clorofenil)etilo;
- 25 *N*-(3-Metil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1R)-1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;
- N*-[3-(2-Fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 30 *N*-[3-(3-Fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de (1R)-1-(2-bromofenil)etilo;
- 35 *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-bromofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- N*-[3-Metil-5-(3-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 40 *N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 45 *N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de (1R)-1-(2-bromofenil)etilo;
- N*-[5-(3-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;
- N*-[5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 50 *N*-[5-[4-(Trifluorometoxi)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 55 *N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(3-Clorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(4-Fluorofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 60 *N*-[5-(4-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(2-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 65 *N*-[5-(2-Fluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de (1R)-1-(2-bromofenil)etilo;

ES 2 320 320 T3

- N*-[3-Metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;
- N*-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 5 *N*-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de (1*R*)-1-(2-bromofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-metilfenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;
- 10 *N*-[5-(4-Metoxifenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(2-Bromofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 15 *N*-[3-Metil-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 20 *N*-[3-Metil-5-(3-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- N*-[3-Metil-5-(3-nitrofenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-Clorofenil)etilo;
- 25 *N*-[5-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-piridil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-piridil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 30 *N*-[5-(6-Cloro-3-piridil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(4-Butilfenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-feniletilo;
- 35 *N*-[5-(4-Butilfenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-[3-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(2-Cloro-4-piridil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 40 *N*-[5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(3-Etil-5-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 45 *N*-[5-(4-Cianofenil)-3-etil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-(Metoximetil)-5-fenil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-[4-(fenoximetil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 50 *N*-(5-Metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo;
- N*-(5-[4-[(2-Furilmetoxi)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 55 *N*-(5-[4-[(3-Furilmetoxi)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[5-(4-Cianofenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo;
- N*-[5-[4-(Metoximetil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 60 *N*-[3-Metil-5-[4-(morfolinometil)fenil]-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-(5-[4-[(2,6-dimetilmorfolino)metil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- 65 *N*-(3-metil-5-[4-[(2-(2-piridil)etil)amino]metil]fenil]-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;
- N*-[3-Metil-5-(4-[[tetrahidro-2-furanilmetil]amino]-metil]fenil)-4-isoxazolil]-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

ES 2 320 320 T3

N-[3-Metil-5-(4-[[2-piridilmetil]amino]metil]fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-[5-(4-[[2-Furilmetil]amino]metil]fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

5 *N*-{3-Metil-5-[4-({2-(2-piridil)etil]amino)metil]fenil}-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-[3-Metil-5-(4-{{tetrahidro-2-furanilmetil]amino}-metil}fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

10 *N*-[3-Metil-5-(4-{{(2-piridilmetil]amino]metil}-fenil)-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-[5-(4-{{(2-Furilmetil]amino]metil}fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-[5-(4-{{(2-Furilmetil)sulfanil]metil}fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

15 *N*-(5-{4-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-(3-Metil-5-{4-[(pentilamino)metil]fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

20 *N*-{3-Metil-5-[4-({2-(3-piridil)etil]amino)metil]-fenil}-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-{3-Metil-5-[4-({2-(4-piridil)etil]amino)metil]fenil}-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-[5-(4-{{(2-Fluoroetil]amino]metil}fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

25 3-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}amino)propanoato de etilo;

3-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)propanoato de metilo;

30 *N*-(5-{4-[(Etilamino)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-(3-Metil-5-{4-[(propilsulfanil)metil]fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}-amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfanil)acetato de metilo;

35 2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acetato de etilo;

Ácido 2-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acético;

40 *N*-(3-Metil-5-{4-[(feniletilsulfanil)metil]fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-(5-{4-[(Butilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

Ácido 3-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico;

45 *N*-{5-[3-(Metoximetil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-{5-[3-(Etoximetil]fenil]-3-metil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

50 2-({3-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)acetato de metilo;

N-(5-{3-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-3-metil-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfonil)acetato de metilo;

55 2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfinil)acetato de metilo;

N-(3-Metil-5-{4-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)metil]-fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

60 *N*-{3-Metil-5-[4-({2-(metilamino)-2-oxoetil]sulfanil)-metil]fenil}-4-isoxazolil}carbamato de de 1-(2-clorofenil)etilo;

2-({3-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acetato de etilo;

65 *N*-(3-Metil-5-{3-[(fenetilsulfanil)metil]fenil}-4-isoxazolil)-carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

N-(3-Metil-5-{3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)metil]fenil}-4-isoxazolil)carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

ES 2 320 320 T3

Etanoato de 4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencilo;

3-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxil]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)propanoato de metilo;

5 Ácido 3-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico;

N-[5-(4-({[2-Cloroetil]sulfanil]metil}fenil)-3-metil-4-isoxazolil]carbamato de 1-(2-clorofenil)etilo;

10 2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil] bencil}-sulfanil)acetato de metilo;

Ácido 2-({4-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-etil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)acético;

N-{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;

15 3-({4-[4-({[1-(2-Fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}-sulfanil)propanoato de metilo;

Ácido 3-({4-[4-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil)amino)-3-metil-5-isoxazolil] bencil}-sulfanil)propanoico;

20 Ácido 3-({3-[4-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico;

N-{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-etil-4-isoxazolil}carbamato de 1-(2-fluorofenil)etilo;

25 *N*-{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-metil-4-isoxazolil}-carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo;

3-{{4-(3-Metil-4-((2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil]amino)-5-isoxazolil)-bencil}sulfanil}propanoato de metilo;

30 Ácido 3-{{4-(3-metil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil] amino}-5-isoxazolil)bencil]-sulfanil} propanoico;

N-{5-[4-(Clorometil)fenil]-3-etil-4-isoxazolil}carbamato de 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo;

3-({4-[3-Etil-4-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-isoxazolil]-bencil}sulfanil)propanoato de metilo;

35 3-{{4-(3-Etil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil]amino}-5-isoxazolil)-bencil}sulfanil}propanoato de metilo;

40 Ácido 3-({4-[3-etil-4-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-isoxazolil]bencil}-sulfanil)propanoico;

2-({4-[4-({[1-(2-Clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-3-metil-5-isoxazolil]-bencil}oxi)acetato de etilo; y

2-{{4-(3-Metil-4-{{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)carbonil]amino}-5-isoxazolil)-bencil}oxi}acetato de etilo;

45 o una sal del mismo.

8. Un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico (LPA) que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

50 9. Un agente terapéutico o preventivo para enfermedades proliferativas celulares que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Un agente terapéutico o preventivo para enfermedades inflamatorias que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. Un agente terapéutico o preventivo para enfermedades del riñón que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

60 12. Un agente terapéutico o preventivo para trastornos cerebrales o de los nervios periféricos que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

13. Un agente terapéutico o preventivo para obstrucciones arteriales que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

65 14. Un agente antitumoral que comprende, como ingrediente activo, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

Fig. 1A

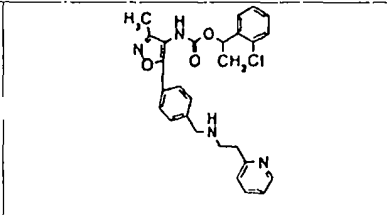
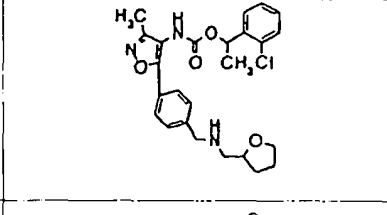
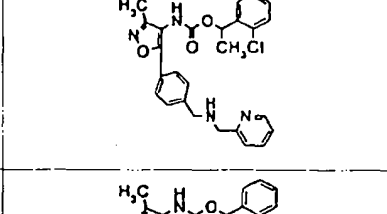
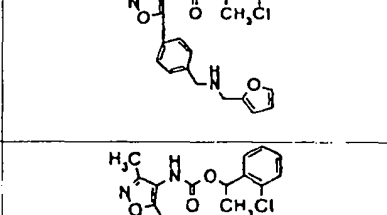
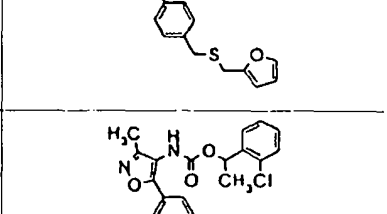
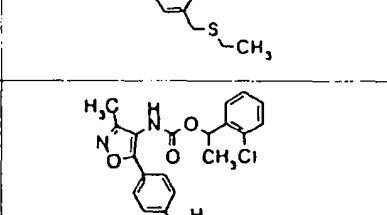
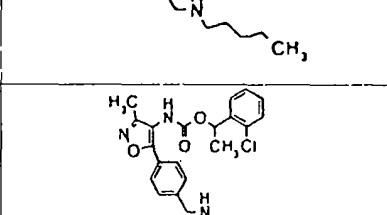
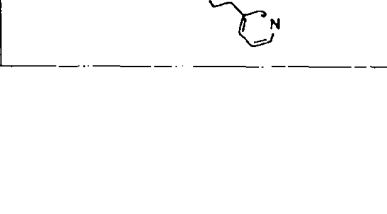
Compuesto 103	
Compuesto 104	
Compuesto 105	
Compuesto 106	
Compuesto 107	
Compuesto 108	
Compuesto 109	
Compuesto 110	

Fig. 1B

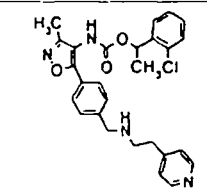
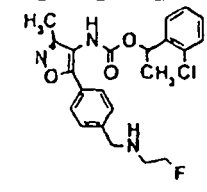
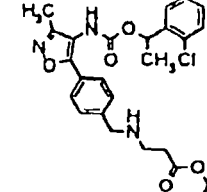
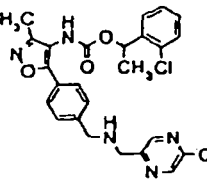
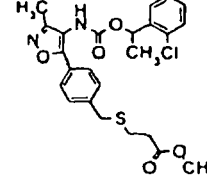
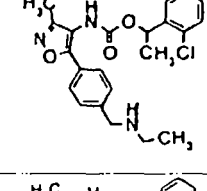
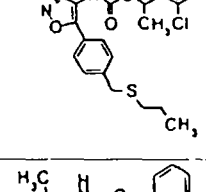
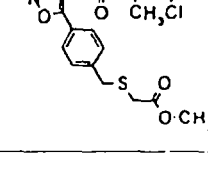
Compuesto 111	
Compuesto 112	
Compuesto 113	
Compuesto 114	
Compuesto 115	
Compuesto 116	
Compuesto 117	
Compuesto 118	

Fig. 1C

Compuesto 119	
Compuesto 120	
Compuesto 121	
Compuesto 122	
Compuesto 123	
Compuesto 124	
Compuesto 125	

Fig. 1D

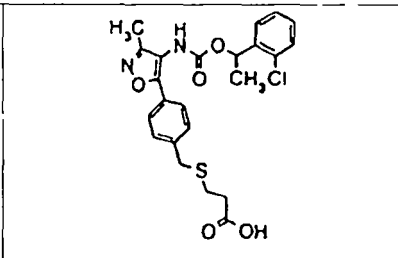
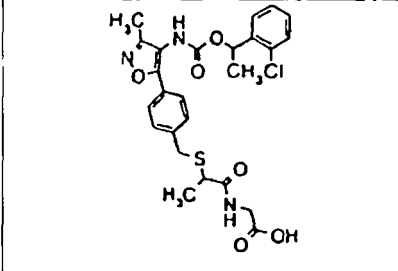
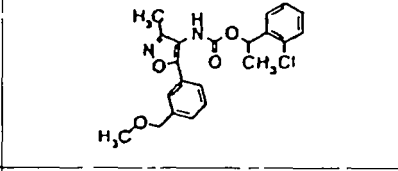
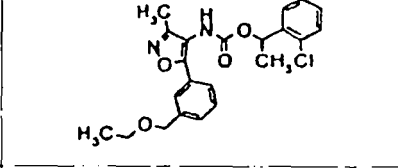
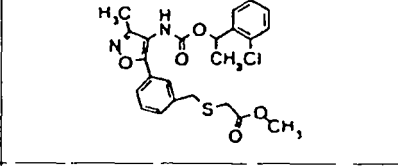
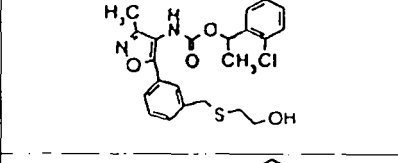
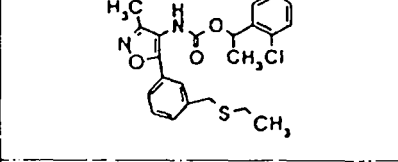
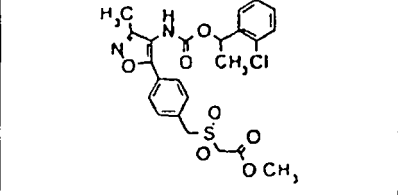
Compuesto 126	
Compuesto 127	
Compuesto 128	
Compuesto 129	
Compuesto 130	
Compuesto 131	
Compuesto 132	
Compuesto 133	

Fig. 1E

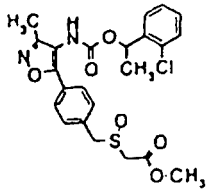
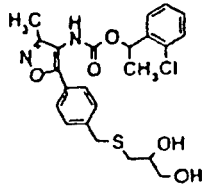
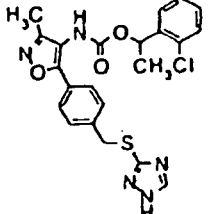
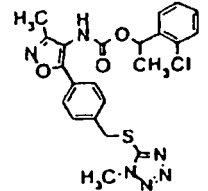
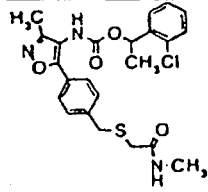
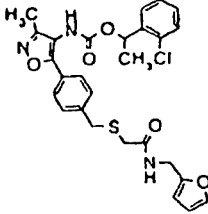
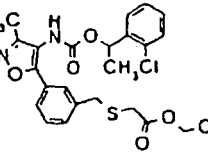
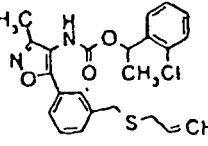
Compuesto 134	
Compuesto 135	
Compuesto 136	
Compuesto 137	
Compuesto 138	
Compuesto 139	
Compuesto 140	
Compuesto 141	

Fig. 1F

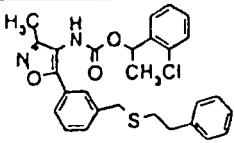
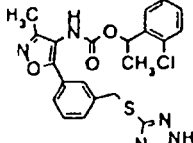
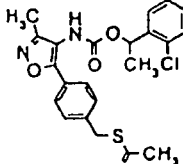
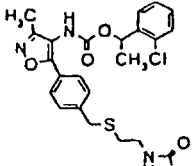
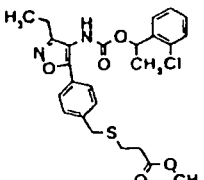
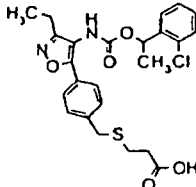
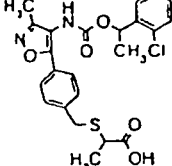
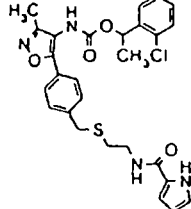
Compuesto 142	
Compuesto 143	
Compuesto 144	
Compuesto 145	
Compuesto 146	
Compuesto 147	
Compuesto 148	
Compuesto 149	

Fig. 1G

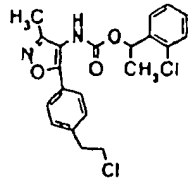
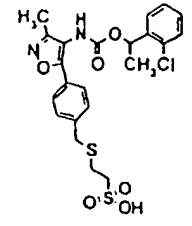
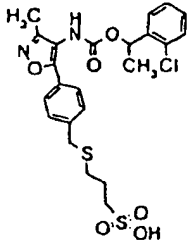
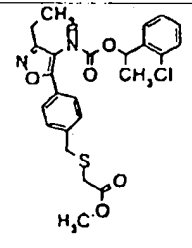
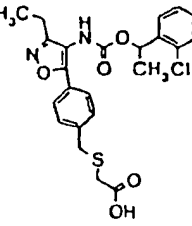
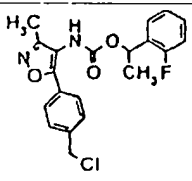
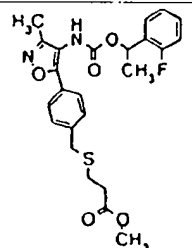
Compuesto 150	
Compuesto 151	
Compuesto 152	
Compuesto 153	
Compuesto 154	
Compuesto 155	
Compuesto 156	

Fig. 1H

Compuesto 157	
Compuesto 158	
Compuesto 159	
Compuesto 160	
Compuesto 161	
Compuesto 162	
Compuesto 163	
Compuesto 164	

Fig. 11

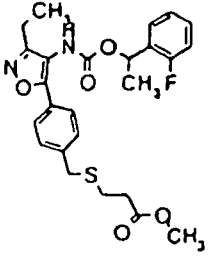
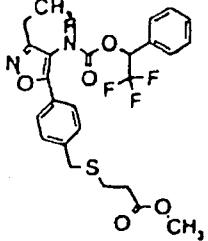
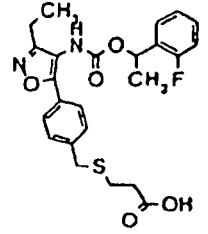
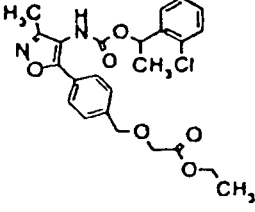
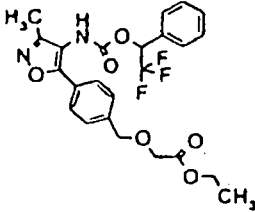
Compuesto 165	
Compuesto 166	
Compuesto 167	
Compuesto 168	
Compuesto 169	

Fig.2A

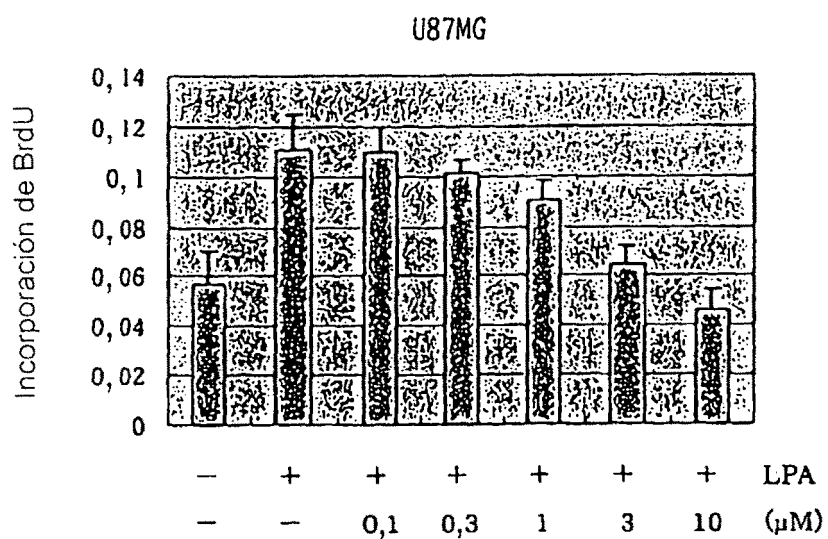


Fig.2B

