

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 251**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 15/06	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 19/08	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2007 E 07745570 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2036905**

54 Título: **Derivado de piridilisoazol**

30 Prioridad:

28.06.2006 JP 2006177950

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2013

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, SHIBAURA 2-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**HASUMI, KOICHI;
OHTA, SHUJI;
SAITO, TAKAHISA;
SATO, SHUICHIRO;
KATO, JUN-YA;
SATO, JUN;
SUZUKI, HIROYUKI;
ASANO, HAJIME;
OKADA, MAMI;
MATSUMOTO, YASUHIRO y
SHIROTA, KAZUHIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 251 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

Derivado de piridilisoaxazol.

Campo de la técnica

Esta invención se refiere a nuevos derivados de piridilisoaxazol o sales de los mismos, a los métodos de su preparación y a su uso. Los compuestos de esta invención muestran acción inhibitoria de la p38MAPCinasa y, en consecuencia, acción inhibitoria de la producción del factor α de necrosis tumoral (TNF- α), de la interleucina-1 (IL-1), de la interleucina-6 (IL-6), de la interleucina-8 (IL-8), de la ciclooxigenasa-II (COX-II) y similares. Son, por tanto, útiles como agentes de tratamiento de enfermedades relacionadas con el TNF- α , de enfermedades relacionadas con la IL-1, de enfermedades relacionadas con la IL-6, de enfermedades relacionadas con la IL-8 y de enfermedades relacionadas con la COX-II y similares.

Antecedentes de la técnica

TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y COX-II son principalmente las proteínas (citocinas) producidas por células inmunocompetentes, tal como macrófago y neutrófilo, que se conocen como uno de los importantes factores que participan, junto a la función inmunomoduladora y a los síntomas inflamatorios, en el sistema hematopoyético, en el sistema endocrino, en el sistema nervioso y similares.

Por otra parte, la p38MAPCinasa tiene la acción de activar factores de transcripción tales como NF- κ B, AP-1 y CREB. Estos factores de transcripción se unen a la secuencia de ADN común entre TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y COX-II y similares para fomentar la transcripción del ARNm que sintetiza las citocinas respectivas. La p38MAPCinasa, por tanto, tiene la acción de fomentar la producción de citocinas como TNF- α . Mientras el ARNm transcrito es desactivado después de enlazar con la proteína específica y después degradado rápidamente, la p38MAPCinasa tiene la acción de disociar los enlaces entre el ARNm y las proteínas específicas. A este respecto, se considera también que la p38MAPCinasa contribuye a la producción de citocinas como TNF- α .

Por consiguiente, la inhibición de la p38MAPCinasa lleva a la inhibición de la producción de citocinas tal como TNF- α y, por tanto, se espera que sea útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con las citocinas como TNF- α , por ejemplo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, trastorno inflamatorio del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, cardiopatía congestiva, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hipertensión, angina de pecho, enfermedad de Alzheimer, lesión por revascularización, vasculitis, enfermedad cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, choque séptico, septicemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, DIC, psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, cachexia, SIDA, tumor maligno, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto prematuro.

En el pasado, como compuestos con acción inhibitoria de la p38MAPCinasa, por ejemplo, se han propuesto derivados de imidazol (véase, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 5, nº 1, 49-64 (1997) y JP *Tokuhyo* Hei 7 (1995)-503017), derivados de pirazol (véanse el folleto de la publicación internacional PCT WO98/52940 y el folleto de la WO00/39116) y derivados de isoxazol (véanse JP *Tokuhyo* Hei (1999)-503722, JP2002-179656, folleto de la publicación internacional PCT WO2004/17968, JP 2000-86657A y folleto de la publicación internacional PCT WO2004/22555). Sin embargo, estos compuestos se someten a tales problemas que la mayor parte de ellos muestran efectos secundarios y no se han desarrollado como medicamentos comercializables.

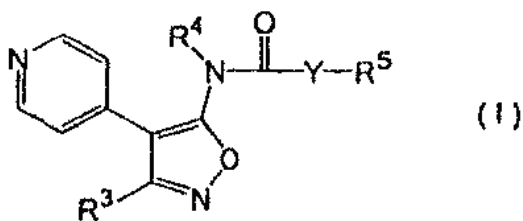
Sólo recientemente se encontró que cierto tipo de derivados de triazina poseían una potente acción inhibitoria de la p38MAPCinasa y un metabolismo de alta velocidad, y en consecuencia se esperó que mostrara efectos secundarios reducidos y que fueran medicamentos antirreumáticos en estudio (véase *J. Med. Chem.*, Vol. 47, 6283-6291 (2004)).

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados piridilisoaxazol que muestran excelente actividad inhibitoria de la p38MAPCinasa y efectos secundarios reducidos.

Los autores de la invención han descubierto ahora que un cierto tipo de nuevos derivados 4-(4-piridil)isoxazol poseen excelente actividad inhibitoria de la p38MAPCinasa y una elevada velocidad de caducidad de sustancia en sangre metabólicamente activa, y en consecuencia tienen el potencial de reducir los efectos secundarios que han sido el inconveniente en los inhibidores de la p38MAPCinasa pasados, y completó la presente invención.

Por eso, de acuerdo con la invención, los derivados piridilisoaxazol que están representados por una fórmula (I)



en la fórmula.

R³ significa

un grupo representado por la siguiente fórmula (A)



5

en donde X¹, X² y X³ cada una independientemente significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

R⁴ significa hidrógeno,

R⁵ significa fenilo,

que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior,

10

Y significa -(CH₂)_n,

en donde n es un número entero de 1-3,

con la condición de que, donde los dos X¹, X² y X³ significan hidrógeno, el resto de X¹, X² y X³ es un grupo distinto de átomo de hidrógeno o de átomo de halógeno,

15

o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde "inferior" significa que un grupo modificado por este término no contiene más de 6 átomos de carbono.

La invención proporciona, también, inhibidores de la p38MAPcinasa caracterizados por contener derivados de piridilisoxazol de fórmula (I) o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En la presente memoria descriptiva, el término "inferior" significa que un grupo modificado por este término contiene no más de 6, preferiblemente no más de 4, átomos de carbono.

20

"Alquilo inferior" puede tener cadena recta o cadena ramificada, cuyos ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo; siendo preferidos entre éstos los metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. "Alcoxi inferior" incluye grupo oxi (O) enlazado al alquilo inferior, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi; siendo preferidos entre éstos los metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y butoxi. "Alcanoilo inferior" incluye grupo carbonilo (C=O) enlazado al alquilo inferior, tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo; siendo los preferidos acetilo y propionilo.

25

Además, "halógeno" y "halo" incluyen flúor, cloro, bromo, y yodo; siendo particularmente preferido flúor, cloro y bromo.

En los grupos representados por la siguiente fórmula



30

en la definición de R^3 , X^1 , X^2 y X^3 pueden ser sustituyentes en cualquiera de las diferentes posiciones en el anillo de benceno, y sus sitios de enlace no se someten a ninguna limitación particular.

5 En donde dos de los X^1 , X^2 y X^3 significa hidrógeno, los compuestos en los que el que queda de los X^1 , X^2 y X^3 significa hidrógeno o halógeno se describen JP 2000-86657 A y, en consecuencia, están excluidos de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención.

Un grupo preferido de compuestos de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) en los que R^5 significa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo inferior,

10 entre otros, los compuestos de la fórmula (I) en los que R^5 es fenilo, 2-halofenilo, 2,6-dihalofenilo, 2-alquilo(inferior)-fenilo, 3-alquilo(inferior)fenilo o 2,5-di-alquilo(inferior)fenilo son los preferidos.

Otro grupo preferido de compuestos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que Y significa $-CH_2-$ ó $-(CH_2)_2-$.

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención son los siguientes:

- 15 3-(3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)-isoxazol,
 3-(3-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)-isoxazol,
 5-[(3-clorofenil)-propionilamino]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-4-(4-piridil)-isoxazol,
 3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol,
 5-[(2-clorofenil)-acetilamino]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(4-piridil)-isoxazol, y
 3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol.

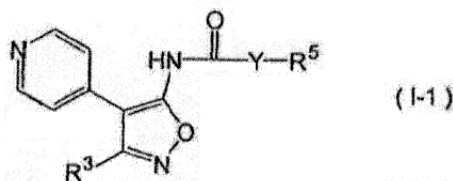
20 También, como ejemplos típicos de compuestos de la fórmula (I) ofrecidos por la presente invención, los siguientes pueden denominarse de forma distinta a las dadas en los últimos Ejemplos que aparecen.

25 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden también estar presentes en la forma de sal. Como ejemplos de las sales, pueden nombrarse aquellas con ácidos inorgánicos como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; y aquellos con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico y similares. De éstas se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden prepararse, por ejemplo, por el método (a) siguiente.

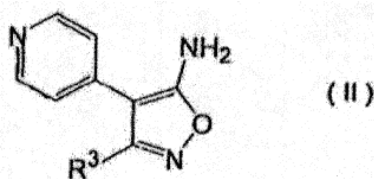
Método (a):

30 Un compuesto de la fórmula (I) en la que R^4 significa hidrógeno, es decir, un compuesto de la fórmula siguiente,



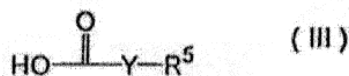
en la fórmula, R^3 , R^5 e Y tienen los significados previamente dados,

pueden prepararse por reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula,



35 en la fórmula, R^3 tiene los significados previamente dados,

con un compuesto de ácido carboxílico de la siguiente fórmula,



en la fórmula, R^5 e Y tienen los significados previamente dados,

o sus derivados reactivos (por ejemplo, haluro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, amida activa, éster activo o similares).

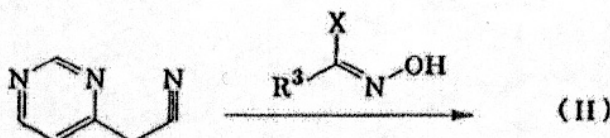
En el método (a), es conveniente que el compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (III) sea tratado de antemano con, por ejemplo, 1,1-carbonildiimidazol (CDI), 1,1-tionildiimidazol o similares, para ser transformado en un derivado reactivo del mismo como amida activa. También es posible cuando el haluro de ácido, por ejemplo, cloruro de ácido, se usa como derivado reactivo del compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (III), tratar el haluro de ácido de antemano con, por ejemplo, imidazol y DBU o similar para transformarlo en otro derivado reactivo tal como imidazolida.

La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (III) o un derivado reactivo del mismo puede llevarse a cabo generalmente en un disolvente orgánico, por ejemplo, éteres como dioxano, tetrahidrofurano y dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados como diclorometano y cloroformo; amidas como dimetilformamida y dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y, si es necesario, en presencia de una base, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, diisopropilamina, piridina o similares. La temperatura de reacción adecuada está normalmente dentro de un intervalo de 0°C de la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde la temperatura bajo enfriamiento con hielo hasta 50°C .

El compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (III) o derivado reactivo del mismo puede usarse generalmente en una cantidad de al menos 1 mol, preferiblemente 1,5-10 moles, entre otros, 2-5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (II). También, la proporción de uso de la base es generalmente de al menos 1 mol, preferiblemente 1-2 moles, por mol del compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (III) o derivado reactivo del mismo.

Compuestos de la fórmula (II) que se usan como material de partida puede sintetizarse fácilmente por esos métodos de síntesis conocidos de por sí, por ejemplo, según la ruta indicada por el siguiente esquema de reacción 1. Con relación a las particularidades de las condiciones de reacción y similares del esquema de reacción 1, véase el Ejemplo 1, a) que se da más adelante.

Esquema de reacción 1:



en la que R^3 tiene los significados previamente dados, y X significa halógeno.

La N-alkilación inferior de los compuestos de la fórmula (I-1) según el método (b) puede llevarse a cabo generalmente por reacción de los compuestos con haluro de alquilo inferior, por ejemplo, yodometano, bromuro de etilo, bromuro de propilo y similares, en disolvente orgánico inerte, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres como dioxano, tetrahidrofurano y dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; amidas como dimetilformamida y dimetilacetamida; y dimetilsulfóxido; y en presencia de una base adecuada como hidruro sódico, carbonato potásico, piridina y similares. La temperatura de reacción adecuada está normalmente dentro de un intervalo desde 0°C hasta temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde temperatura ambiente hasta 50°C .

El haluro de alquilo inferior puede usarse generalmente en una cantidad de al menos 1 mol, preferiblemente 1,1 -5 moles, entre otros, 1,2-4 moles, por mol de un compuesto de la fórmula (I-1). La proporción de uso de la base es generalmente al menos 1 mol, preferiblemente dentro de un intervalo de 1-5 moles, por mol de un compuesto de la fórmula (I-1).

Esos compuestos de la fórmula (I) de la presente invención que se preparan según los métodos anteriormente descritos pueden aislarse y purificarse mediante los medios conocidos per se, por ejemplo, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina y similares.

Los derivados piridilisoaxazol representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables poseen excelente acción inhibitoria de la p38MAPcinasa con efectos secundarios reducidos, y son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y COX-II de seres humanos y otros mamíferos, por ejemplo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, trastorno inflamatorio del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, cardiopatía congestiva, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, arterioesclerosis, hipertensión, angina de pecho, enfermedad de Alzheimer, lesión por revascularización, vasculitis, accidente cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, choque septicémico, septicemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, DIC, psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, cachexia, SIDA, tumor maligno, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto prematuro.

La acción inhibitoria de producción de TNF- α basada en la acción inhibitoria de la p38MAPcinasa que poseen los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención y la velocidad de caducidad metabólica en sangre de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede demostrarse mediante los experimentos siguientes.

(1) Medida de la acción inhibitoria de la producción de TNF- α

THP-1, células de cultivo procedentes de un ser humano (adquiridas a través de Dainippon Pharmaceutical Co.), se suspendieron (1×10^5 células/ml) en medio RPMI 1640 (suero fetal bovino 10%, que contenía 100 unidades/ml de penicilina). Se inocularon 1,6 ml de la suspensión de células THP-1 en una placa de cultivo de 24 pocillos, a la que además se añadieron una solución de sustancia de ensayo disuelta en medio RPMI 1640 para obtener la concentración final de la sustancia de ensayo de 100 nM y 0,2 ml de LPS (procedentes de 055:B5 de E. coli, disuelto en medio RPMI 1640, Difco) de 10 μ g/ml de concentración, seguido por un cultivo de 2 horas en las condiciones de 37°C y 5% de CO₂. El sobrenadante que se obtenía después de centrifugar (500 x g, 5 minutos) se midió con ELISA (Amersham Biosciences, TNF- α humano, ELISA Biotrack System) para cuantificar el TNF- α . La proporción de inhibición (%) de la producción del TNF- α a 100 nM de cada sustancia de ensayo se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula,

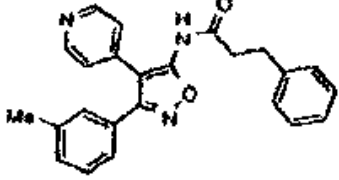
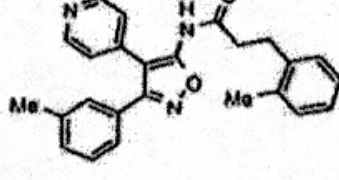
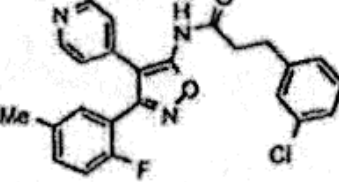
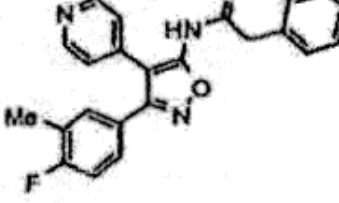
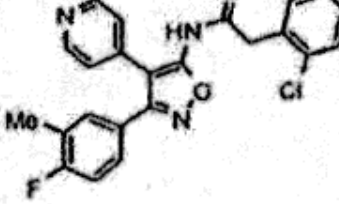
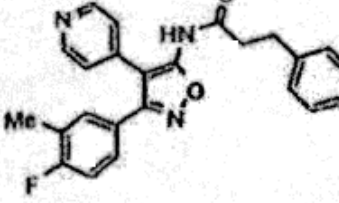
$$\left[1 - \frac{\text{cantidad de TNF-}\alpha \text{ cuando se usa cada sustancia de ensayo}}{\text{cantidad de TNF-}\alpha \text{ en el experimento de control}} \right] \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla A que aparece más adelante.

(2) Medida de la proporción metabólica de los compuestos

Cada compuesto de ensayo se añadió a tampón de fosfato de potasio (50 mmol/l, pH 7,4) que contenía sistema generador de NADPH (que comprende 3,3 mmol/l de MgCl₂, 3,3 mmol/l de glucosa 6-fosfato, 1,3 mmol/l β -NADP⁺ y 0,4 unidad/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) (en cuyo momento la concentración final representaba de 1 μ mol/l) y se incubó a 37°C durante 2 minutos. Después de la incubación, al sistema se añadió una suspensión de S9 de hígado humano (la fracción sobrenadante obtenida por centrifugación de fluido de células de hígado humano triturado a 9000 x g) en tampón de fosfato potásico, hasta la concentración final de 0,5 mg de proteína/ml. Esta mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 5 minutos, y a la que se añadió 4 veces el volumen de la mezcla de reacción de acetonitrilo, se mezcló, se enfrió con hielo y se centrifugó (2.000 x g, 10 minutos). Una parte del sobrenadante se tomó y se analizó mediante LC/MS/MS, para determinar la proporción de sustancia que queda sin alterar en la solución de la reacción. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla A, de forma concurrente con los resultados medidos de la acción inhibitoria de la producción de TNF- α en el punto (1) anterior.

TABLA A

Compuesto	Fórmula estructural	Acción inhibidora de la generación de TNF- α (proporción de inhibición: %, 100 nM)	Proporción metabólica (relación de sustancia que queda sin alterar: %)
Ejemplo 103		65,5	17,6
Ejemplo 106		52,9	23,3
Ejemplo 117		58,1	50,5
Ejemplo 123		78,1	58,0
Ejemplo 124		85,2	59,7
Ejemplo 125		66,0	20,1

Así, los derivados de piridilisoaxazol representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados de forma oral o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración intrarrectal o percutánea y similares) a pacientes que necesiten de esa terapia, tratamiento o profilaxis como medicamentos para terapia, tratamiento o profilaxis de enfermedades de seres humanos o de otros mamíferos, como el inhibidor de la p38MAPcinasa que tiene una excelente actividad y gran proporción metabólica.

Donde los compuestos de la presente invención se usan como medicamentos, pueden ser formulados en ciertas formas de preparación de acuerdo con su utilidad, con excipientes no tóxicos, tal como sólidos (por ejemplo, comprimido, cápsula dura, cápsula blanda, gránulo, polvo, grano, píldora, gragea y similares); semi-sólidos (por ejemplo, supositorio, pomada y similares) o líquido (por ejemplo, inyección, emulsión, suspensión, loción, pulverización y similares). Como excipientes no tóxicos útiles para tales preparaciones pueden nombrarse, por ejemplo, almidón, gelatina, glucosa, lactosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sales de los mismos, goma arábiga, polietilenglicol, p-hidroxibenzoato de alquilo, jarabe, etanol, propilenglicol, vaselina, carbowax, glicerina, cloruro de sodio, sulfito de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico y similares. Las preparaciones pueden contener también otras medicinas terapéuticamente útiles.

Así, según la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de los derivados de piridilisoaxazol representados por la fórmula (I) o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, de forma simultánea con los excipientes no tóxicos.

Mientras el contenido de un compuesto de la presente invención en tales preparaciones o composiciones se diferencia de acuerdo con la forma de preparación, en términos generales es conveniente que esté dentro de un intervalo de 0,1-50% en peso para las formas sólida y semisólida, y dentro de un intervalo de 0,05-10% en peso para las formas líquidas.

La dosis de administración de un compuesto de la presente invención es variable en un amplio intervalo de acuerdo con la especie, edad, peso corporal, vía de administración, gravedad de los síntomas y diagnóstico del médico, de los pacientes incluidos los seres humanos y otros animales de sangre caliente. Mientras, en términos generales, puede oscilar entre 0,02-20 mg/kg, preferiblemente 0,2-8 mg/kg, por día. Obviamente, dosis menores que el límite inferior o mayores que el límite superior del intervalo anteriormente especificado pueden ser administradas dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente, del diagnóstico del médico y similares. La dosis puede ser administrada como una sola dosis o una pluralidad de dosis repartidas a lo largo del día.

Ejemplos

A continuación se explica con mayor detalle la presente invención, con relación en los Ejemplos y Ejemplos Preparativos.

Ejemplo 1

35 3-(2,3-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,3-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

En 15 ml de metanol, se disolvieron 2,31 g de solución de metóxido de sodio/metanol al 28%, y se añadió una suspensión de 0,93 g de hidrocloreto de 4-piridilacetronitrilo en 10 ml de THF, seguido de una agitación de una hora a temperatura ambiente. Después, se añadió gota a gota una solución de 1,15 g de cloruro de 2,3-difluorobenzhidroximoilo en 5 ml de metanol, seguido de agitación de 20 horas a temperatura ambiente. La solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo después de la adición de agua. El extracto de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre 100 g de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 9:1) para proporcionar 1,06 g (rendimiento: 65%) del compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,31-7,21 (m, 2 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,00 (dd, J= 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 4,94 (bs, 2 H)

Masa, m/e : 273 (M⁺), 63 (base)

b) 3-(2,3-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

En 3 ml de THF, se disolvieron 68 mg de imidazol y 152 mg de DBU, en los que se gotearon 155 mg de cloruro de fenilacetilo bajo enfriamiento con hielo y agitación, seguido por agitación de 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se añadió gota a gota una solución de 137 mg de 5-amino-3-(2,3-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol y 152 mg de DBU en 3 ml de THF, seguido por agitación durante 26 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó primero con solución

acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (revelador, hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 88 mg (rendimiento: 45%) del compuesto del título en forma de un cristal incoloro.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,43-7,13 (m, 8 H), 6,81 (dd, J= 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H)

Masa, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 2

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,3-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

10 A una solución de 0,171 g de ácido 2'-clorofenilacético en 5 ml de THF, se añadieron 0,162 g de CDI y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadió una solución de 0,152 g de DBU y 0,137 g de 5-amino-3-(2,3-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol en 1 ml de THF, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de añadir agua, la solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó primero con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre 3 g de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo) para proporcionar 0,126 g (rendimiento, 59%) del compuesto del título en forma de un cristal amarillo pálido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,83 (bs, 1 H), 7,47-7,43 (m, 1 H), 7,36-7,12 (m, 6 H), 6,91 (dd, J= 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H)

20 Masa, m/e: 425 (M⁺), 125 (base)

En lo que sigue, los compuestos de los Ejemplos 3-183 se sintetizaron en la manera similar a los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3

3-(2,3-difluorofenil)-5-[fenilpropionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,41 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 8,02 (bs, 1 H), 7,32-7,13 (m, 8 H), 6,87 (dd, J= 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 405 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 4

3-(2,4-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,52-7,45 (m, 1 H), 7,00-6,96 (m, 3 H), 6,87-6,80 (m, 1 H), 4,93 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 273 (M⁺), 63 (base)

b) 3-(2,4-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,50-7,34 (m, 4 H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 7,00-6,94 (m, 1 H), 6,83-6,77 (m, 3 H), 3,77 (s, 2 H)

Masa, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 5

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

40 RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 11,24 (bs, 1 H), 8,49 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,68-7,61 (m, 1 H), 7,46-7,36 (m, 3 H), 7,33-7,24 (m, 3 H), 7,09 (dd, J= 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H)

Masa, m/e: 425 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 6

3-(2,4-difluorofenil)-5-(fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

ES 2 396 251 T3

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,76 (bs, 1 H), 7,50-7,43 (m, 1 H), 7,33-7,17 (m, 5 H), 7,01-6,95 (m, 1 H), 6,88 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 6,84-6,78 (m, 1 H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 405 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 7

5 5-[(2-clorofenil)propionilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,42 (dd, J = 1,6 Hz, 2 H), 8,26 (bs, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 7,24-7,15 (m, 3 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 439 (M^+), 273 (base)

Ejemplo 8

10 5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,44 (bs, 1 H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,48-7,43 (m, 1 H), 7,21-7,18 (m, 3 H), 7,08-7,06 (m, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 439 (M^+), 273 (base)

Ejemplo 9

15 3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,40 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,22 (bs, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,15-7,10 (m, 4 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H)

Masa, m/e: 419 (M^+), 105 (base)

Ejemplo 10

20 3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,43 (dd, J = 1,7 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,83 (bs, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 4 H), 6,99-6,95 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 1,7 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 6,83-6,77 (m, 1 H), 2,96 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H)

Masa, m/e: 419 (M^+), 105 (base)

25 Ejemplo 11

3-(2,6-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,6-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,48 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,47-7,39 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 4 H), 4,97 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 273 (M^+), 63 (base)

30 b) 3-(2,6-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,42 (dd, J = 1,5 Hz, 4,7 Hz, 2 H), 7,45-7,37 (m, 5 H), 7,31-7,29 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,81 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H)

Masa, m/e: 391 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 12

35 5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,43 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,79 (bs, 1 H), 7,47-7,30 (m, 5 H), 6,97-6,93 (m, 2 H), 6,91 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H)

Masa, m/e: 425 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 13

3-(3,4-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,44 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 7,54-7,36 (m, 2 H), 7,32 (bs, 2 H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 273 (M⁺), 63 (base)

b) 3-(3,4-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,09 (bs, 1 H), 8,47 (dd, J = 1,3 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 7,56-7,45 (m, 2 H), 7,36-7,23 (m, 5 H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,07 (dd, J = 1,3 Hz, 4,8 Hz, 2 H), 3,67 (s, 2 H)

Masa, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 14

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,14 (bs, 1 H), 8,54 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,51-7,18 (m, 7 H), 7,18 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H)

Masa, m/e: 391 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 15

3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,40 (dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,78-7,73 (m, 1 H), 7,48-7,44 (m, 3 H), 7,36 (td, J = 0,8 Hz, 7,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 289 (M⁺), 63 (base)

b) 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,53-7,48 (m, 1 H), 7,43-7,32 (m, 5 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 7,17 (td, J = 1,2 Hz, 7,9 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H)

Masa, m/e: 407 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 16

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,28 (bs, 1 H), 8,49 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,82-7,76 (m, 1 H), 7,55-7,50 (m, 1 H), 7,47-7,36 (m, 3 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H)

Masa, m/e: 441 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 17

3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 8,00 (bs, 1 H), 7,54-7,49 (m, 1 H), 7,37-7,27 (m, 3 H), 7,25-7,15 (m, 4 H), 6,86 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 421 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 18

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 7,53-7,51 (m, 2 H), 7,43 (m, 3 H), 6,98 (d, J = 5,4 Hz, 2 H)

ES 2 396 251 T3

Masa, m/e: 289 (M^+), 63 (base)

b) 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,43 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,66 (bs, 1 H), 7,43-7,35 (m, 4 H), 7,28-7,22 (m, 3 H), 7,07 (dd, J = 1,9 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H)

5 Masa, m/e: 407 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 19

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 11,25 (bs, 1 H), 8,49 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,62-7,56 (m, 2 H), 7,48-7,38 (m, 3 H), 7,33-7,28 (m, 2 H), 7,10 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H)

10 Masa, m/e: 441 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 20

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,44 (bs, 1 H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,30-7,17 (m, 6 H), 7,07 (dd, J = 1,9 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

15 Masa, m/e: 421 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 21

3-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,56 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 1,9 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 7,13-7,11 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 4,91 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 289 (M^+), 63 (base)

b) 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 11,12 (bs, 1 H), 8,48 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 1,9 Hz, 10 Hz, 1 H), 7,35-7,25 (m, 5 H), 7,19 (dd, J = 1,1 Hz, 8,1 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,68 (s, 2 H)

25 Masa, m/e: 407 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 22

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 11,17 (bs, 1 H), 8,54 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 1,9 Hz, 10 Hz, 1 H), 7,44-7,41 (m, 1 H), 7,38-7,35 (m, 1 H), 7,31-7,29 (m, 2 H), 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,19 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H).

Masa, m/e: 442 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 23

3-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 10,91 (bs, 1 H), 8,52 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45 (dd, 1,9 Hz, 10 Hz, 1 H), 7,30-7,27 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 4 H), 7,09 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 421 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 24

3-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

40 a) 5-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

ES 2 396 251 T3

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,36 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,61-7,56 (m, 2 H), 7,37 (td, J = 2,7 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 289 (M^+), 63 (base)

b) 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,39 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,45-7,27 (m, 6 H), 7,14 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 7,08 (td, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H)

Masa, m/e: 407 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 25

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,41 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,89 (bs, 1 H), 7,48-7,29 (m, 5 H), 7,15 (dd, J = 2,5 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,09 (td, J = 2,5 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H)

Masa, m/e: 441 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 26

3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,39 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,99 (bs, 1 H), 7,42 (dd, J = 5,8 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 7,33-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,15 (dd, J = 2,7 Hz, 8,5 Hz, 1 H), 7,11-7,06 (m, 1 H), 6,81 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 421 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 27

20 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,45 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,56 (dd, J = 2,1 Hz, 7,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,35-7,29 (m, 3 H), 7,05 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H).

Masa, m/e: 289 (M^+), 63 (base)

25 b) 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,10 (bs, 1 H), 8,47 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,62 (dd, J = 2,5 Hz, 7,1 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,37-7,24 (m, 6 H), 7,07 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,68 (s, 2 H)

Masa, m/e: 407 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 28

30 5-[(2-(2-clorofenil)acetilamino)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 11,15 (bs, 1 H), 8,54 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,63 (dd, J = 2,1 Hz, 7,1 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,45-7,27 (m, 5 H), 7,19 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H)

Masa, m/e: 441 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 29

35 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,57 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 1,9 Hz, 6,6 Hz, 1 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,10 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 4,69 (bs, 2 H).

Masa, m/e: 333 (M^+), 63 (base)

40 b) 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J = 2,3 Hz, 6,6 Hz, 1 H), 7,50 (bs, 1 H), 7,42-7,37 (m, 3 H), 7,27-7,18 (m, 3 H), 7,07 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H).

Masa, m/e: 451 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 30

5 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,69 (dd, J = 2,3 Hz, 6,6 Hz, 1 H), 7,54 (bs, 1 H), 7,46-7,43 (m, 1 H), 7,34-7,29 (m, 3 H), 7,21-7,20 (m, 1 H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H)

Masa, m/e: 487 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 32

10 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,67 (dd, J = 1,9 Hz, 6,6 Hz, 1 H), 7,58 (bs, 1 H), 7,32-7,17 (m, 6 H), 7,08 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 465 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 33

15 5-(fenilacetilamino)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,57 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 1,9 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 1,9 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 4,89 (bs, 2 H).

Masa, m/e: 305 (M⁺), 63 (base)

20 b) 5-(fenilacetilamino)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (dd, J = 1,5 Hz, 4,3 Hz, 2 H), 7,55 (bs, 1 H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,42-7,34 (m, 4 H), 7,27-7,24 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 1,9 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 1,6 Hz, 4,3 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H).

Masa, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 34

25 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,70 (bs, 1 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,46-7,39 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 7,13 (dd, J = 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H)

Masa, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 35

30 5-(3,4-diclorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33-7,25 (m, 3 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,10 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,68 (t, 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 437 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 36

35 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,6-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,36 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,64-7,54 (m, 5 H), 6,90 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H).

Masa, m/e: 305 (M⁺), 63 (base)

b) 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,44 (bs, 1 H), 8,44 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,67-7,58 (m, 3 H), 7,46-7,40 (m, 2 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 6,99 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H).

Masa, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 37

5 3-(2,6-diclorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,38 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 8,10 (bs, 1 H), 7,38-7,18 (m, 8H), 6,86 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 437 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 38

10 3-(3,5-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3,5-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,47 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,75 (t, 1,9 Hz, 1 H), 7,41-7,37 (bs, 2 H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 2 H), 7,06 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 305 (M⁺), 63 (base)

15 b) 3-(3,5-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,60 (bs, 1 H), 7,42-7,36 (m, 4 H), 7,28-7,23 (m, 4 H), 6,89 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H)

Masa, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 39

20 5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(3,5-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (dd, J = 4,5 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 7,79-7,72 (bs, 1 H), 7,42 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,39-7,09 (m, 6H), 6,97 (dd, J = 4,5 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H)

Masa, m/e: 441 (M⁺), 109 (base)

Ejemplo 40

25 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,5-diclorofenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,55 (dd, J = 4,4 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 7,55-7,50 (bs, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 3 H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 4,4 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H)

Masa, m/e: 457 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 41

30 3-(3,5-diclorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,54 (dd, J = 1,6 Hz, 4,3 Hz, 2 H), 7,56-7,52 (bs, 1 H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,33-7,16 (m, 7 H), 6,96 (dd, J = 1,6 Hz, 4,3 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 437 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 42

35 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol

a) 5-amino-4-(4-piridil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 4,95 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 291 (M⁺), 63 (base)

b) 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,43-7,35 (m, 3 H), 7,30-7,27 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 7,09-7,05 (m, 1 H), 6,80 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H)

Masa, m/e: 409 (M^+), 91 (base)

5 Ejemplo 43

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,47 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,2 Hz, 2 H), 7,75 (bs, 1 H), 7,35-7,30 (m, 4 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 7,10-7,03 (m, 1 H), 6,90 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,2 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H)

Masa, m/e: 443 (M^+), 125 (base)

10 Ejemplo 44

5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)isoxazol

a) 5-amino-4-(4-piridil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,53 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 7,40-7,34 (m, 1 H), 7,00-6,92 (m, 3 H), 4,94 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 291 (M^+), 63 (base)

15 b) 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,2 Hz, 2 H), 7,63 (bs, 1 H), 7,41-7,28 (m, 7 H), 6,94-6,88 (m, 1 H), 6,80 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,2 Hz, 1 H), 3,77 (s, 2 H)

Masa, m/e: 409 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 45

20 5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,47 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 7,69 (bs, 1 H), 7,47-7,44 (m, 1 H), 7,37-7,30 (m, 4 H), 6,95-6,89 (m, 3 H), 3,89 (s, 2 H)

Masa, m/e: 443 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 46

25 5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,00 (bs, 1 H), 8,47 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,4 Hz, 2 H), 7,83-7,66 (m, 2 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 7,23-7,20 (m, 3 H), 7,01 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,4 Hz, 2 H), 2,88 (t, 7,3 Hz, 2 H), 2,71 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2 H)

Masa, m/e: 423 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 47

30 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

a) 5-amino-4-(4-piridil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,51 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 7,03-6,64 (m, 4 H), 4,96 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 291 (M^+), 63 (base)

b) 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,6 Hz, 2 H), 7,53 (bs, 1 H), 7,43-7,35 (m, 3 H), 7,29-7,27 (m, 2 H), 6,81 (dd, $J = 1,5 \text{ Hz}$, 4,4 Hz, 2 H), 6,75-6,70 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H)

Masa, m/e: 409 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 48

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,77 (bs, 1 H), 7,47-7,45 (m, 1 H), 7,37-7,30 (m, 3 H), 6,91 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 6,76-6,70 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H)

Masa, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 49

5 5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,10 (bs, 1 H), 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,32-7,29 (m, 2 H), 7,23-7,20 (m, 3 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 50

10 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

a) 5-amino-4-(4-piridil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)-isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,58 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,09-7,05 (m, 4 H), 4,90 (bs, 2 H)

Masa, m/e: 291 (M⁺base)

b) 5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,52 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,66 (bs, 1 H), 7,41-7,23 (m, 5 H), 7,01 (dd, J = 6,5 Hz, 8,0 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,74 (s, 2 H)

Masa, m/e: 409 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 51

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,54 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,76 (bs, 1 H), 7,44-7,42 (m, 1 H), 7,33-7,28 (m, 3 H), 7,02 (dd, J = 6,5 Hz, 7,7 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H)

Masa, m/e: 443 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 52

5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,93 (bs, 1 H), 8,52 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,36 (dd, J = 6,9 Hz, 8,4 Hz, 2 H), 7,30-7,27 (m, 2 H), 7,23-7,19 (m, 3 H), 7,09 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2 H)

Masa, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 95

3-(2-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

30 a) 5-amino-3-(2-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,30-7,21 (m, 3 H), 6,89 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 2,10 (s, 3 H)

Masa, m/e: 251 (M⁺), 65 (base)

b) 3-(2-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,36 (dd, J = 4,6 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 7,66-7,61 (bs, 1 H), 7,45-7,28 (m, 6 H), 7,24-7,17 (m, 3 H), 6,71 (dd, J = 4,6 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,03 (s, 3 H)

Masa, m/e: 369 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 96

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(2-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

ES 2 396 251 T3

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,37 (dd, J = 4,5 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 7,90-7,80 (bs, 1 H), 7,39-7,29 (m, 4 H), 7,25-7,10 (m, 4 H), 6,80 (dd, J = 4,5 Hz, 6,2 Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H)

Masa, m/e: 387 (M^+), 109 (base)

Ejemplo 97

- 5 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,38 (dd, J = 4,6 Hz, 6,0 Hz, 2 H), 7,67-7,62 (bs, 1 H), 7,49-7,44 (m, 1 H), 7,40-7,30 (m, 4 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 6,82 (dd, J = 4,6 Hz, 6,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H)

Masa, m/e: 403 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 98

- 10 3-(2-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,38 (dd, J = 1,6 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,71-7,63 (bs, 1 H), 7,38-7,18 (m, 9 H), 6,79 (dd, J = 1,6 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,80 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,05 (s, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 99

- 15 3-(3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

- a) 5-amino-3-(3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,47 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 7,14-7,11 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 5,06 (bs, 2 H), 2,31 (s, 3 H)

Masa, m/e: 251 (M^+), 91 (base)

- 20 b) 3-(3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,44 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,68 (bs, 1 H), 7,40-7,17 (m, 8 H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,29 (s, 3 H)

Masa, m/e: 369 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 100

- 25 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,46 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,80 (bs, 1 H), 7,44-7,41 (m, 1 H), 7,34-7,18 (m, 6 H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H)

Masa, m/e: 403 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 101

- 30 5-[(3-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,96 (bs, 1 H), 7,34-7,18 (m, 8 H), 6,96 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H)

Masa, m/e: 387 (M^+), 109 (base)

Ejemplo 103

- 35 3-(3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,39 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 8,34 (bs, 1 H), 7,30-7,16 (m, 8 H), 7,03 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 104

5-[(2-clorofenil)propionilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,95 (bs, 1 H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,15 (m, 6 H), 7,06 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,99(d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H)5 Masa, m/e: 417 (M⁺), 251 (base)

Ejemplo 105

5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,18 (bs, 1 H), 7,23-7,18 (m, 6 H), 7,07-7,04 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H)10 Masa, m/e: 417 (M⁺), 251 (base)

Ejemplo 106

3-(3-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 8,03 (bs, 1 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,15-7,10 (m, 4 H), 7,05 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)15 Masa, m/e: 397 (M⁺), 105 (base)

Ejemplo 107

3-(3-metilfenil)-5-[(3-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, J = 1,4 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,79 (bs, 1 H), 7,24-7,18 (m, 3 H), 7,10-7,04 (m, 5 H), 6,95 (dd, J = 1,4 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H)20 Masa, m/e: 397 (M⁺), 105 (base)

Ejemplo 108

3-(4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,40 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,21 (s, 4 H), 7,20 (bs, 1 H), 7,01 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 2,33 (bs, 2 H)Masa, m/e: 251 (M⁺), 118 (base)

b) 3-(4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,42-7,35 (m, 3 H), 7,28-7,22 (m, 4 H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H)30 Masa, m/e: 369 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 109

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 11,04 (bs, 1 H), 8,50 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,44-7,34 (m, 2 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,24 (s, 4 H), 7,13 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 2,33 (s, 23 H)35 Masa, m/e: 403 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 110

3-(4-metilfenil)-5-(fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,82 (bs, 1 H), 7,30-7,13 (m, 9 H), 6,95 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 111

3-(4-etilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-etilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,52 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,07 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 4,83 (bs, 2 H), 2,67 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 265 (M^+), 132 (base)

b) 3-(4-etilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,57 (bs, 1 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 7,27-7,24 (m, 4 H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 112

5-(2-clorofenilacetilamino)-3-(4-etilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,47 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,71 (bs, 1 H), 7,44-7,41 (m, 1 H), 7,33-7,26 (m, 5 H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,99 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 2,65 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 417 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 113

3-(4-etilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,45 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,30-7,15 (m, 9 H), 6,96 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,65 (q, J = 7,7 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,73 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 397 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 114

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,43 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J = 1,9 Hz, 6,5 Hz, 2 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,11 (bs, 2 H), 2,33 (s, 3 H)

Masa, m/e: 269 (M^+), 63 (base)

b) 3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,41 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,57 (bs, 1 H), 7,43-7,35 (m, 3 H), 7,29-7,27 (m, 3 H), 7,24-7,20 (m, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,4 Hz, 9,2 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H)

Masa, m/e: 387 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 115

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,25 (bs, 1 H), 7,30-7,17 (m, 7 H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H)

Masa, m/e: 401 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 116

5-[(2-clorofenil)propionilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,41 (dd, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,03 (bs, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,7 Hz, 6,3 Hz, 1 H),

7,25-7,17 (m, 4 H), 6,93-6,88 (m, 3 H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H)

Masa, m/e: 435 (M^+), 269 (base)

Ejemplo 117

5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,41 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 8,07 (bs, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,7 Hz, 6,2 Hz, 1 H), 7,23-7,19 (m, 4 H), 7,08-7,06 (m, 1 H), 6,92-6,88 (m, 3 H), 2,99 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H)

Masa, m/e: 435 (M^+), 269 (base)

Ejemplo 118

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,70 (bs, 1 H), 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,16-7,10 (m, 4 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,22 (d, J = 1,6 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 415 (M^+), 105 (base)

Ejemplo 119

15 3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-[(3-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,99 (bs, 1 H), 7,28 (dd, J = 2,1 Hz, 6,8 Hz, 1 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 4 H), 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H)

Masa, m/e: 415 (M^+), 105 (base)

20 Ejemplo 120

3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,51 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 1,9 Hz, 10,4 Hz, 1 H), 7,06-7,04 (m, 3 H), 4,96 (bs, 2 H), 2,28 (s, 3 H)

25 Masa, m/e: 269 (M^+), 63 (base)

b) 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,46 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,71 (bs, 1 H), 7,40-7,33 (m, 3 H), 7,26-7,24 (m, 2 H), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 1,9 Hz, 10 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,9 Hz, 8,1 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,27 (d, J = 1,9 Hz, 3 H)

30 Masa, m/e: 387 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 121

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-[(3-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 11,1 (bs, 1 H), 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,44-7,42 (m, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,15 (dd, J = 1,5 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J = 1,9 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,26 (d, J = 1,5 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 421 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 122

3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

40 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,46 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,96 (bs, 1 H), 7,31-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,17 (m, 3 H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 7,7 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,32 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,32 Hz, 2 H), 2,27 (d, J = 1,5 Hz, 3 H)

ES 2 396 251 T3

Masa, m/e: 401 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 123

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,54 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,16-7,12 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 2,24 (d, J = 1,9 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 269 (M^+), 63 (base)

b) 3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,45 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,60 (bs, 1 H), 7,42-7,33 (m, 3 H), 7,29-7,22 (m, 3 H), 7,08-7,03 (m, 1 H), 6,94 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,22 (d, J = 1,9 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 387 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 124

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,49 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,63 (bs, 1 H), 7,45-7,42 (m, 1 H), 7,35-7,26 (m, 4 H), 7,09-7,05 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 2,22 (d, J = 1,9 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 421 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 125

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,49 (dd, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,32-7,16 (m, 5 H), 7,09-7,04 (m, 1 H), 6,98-6,94 (m, 3 H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H)

Masa, m/e: 401 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 126

5-[(2-clorofenil)propionilamino]-3-(4-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,49 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,79 (bs, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,7 Hz, 7,2 Hz, 1 H), 7,24-7,17 (m, 3 H), 7,08-7,04 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 3,11 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 435 (M^+), 269 (base)

Ejemplo 127

5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(4-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,52 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 7,53 (bs, 1 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 7,21-7,18 (m, 3 H), 7,09-7,05 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 1,7 Hz, 3 H)

Masa, m/e: 435 (M^+), 269 (base)

Ejemplo 128

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,39 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,17 (bs, 1 H), 7,29 (dd, J = 2,0 Hz, 6,6 Hz, 1 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,14-7,12 (m, 4 H), 6,92-6,88 (m, 3 H), 3,00 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,72 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)

Masa, m/e: 415 (M^+), 105 (base)

Ejemplo 129

3-(4-fluoro-5-metilfenil)-5-[(3-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

ES 2 396 251 T3

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,48 (dd, $J = 1,3$ Hz, 4,7 Hz, 2 H), 7,66 (bs, 1 H), 7,27 (dd, $J = 1,7$ Hz, 7,2 Hz, 1 H), 7,11-7,04 (m, 5 H), 6,97-6,92 (m, 3 H), 2,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 3 H)

Masa, m/e: 415 (M^+), 105 (base)

Ejemplo 130

5 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,53 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J = 2,3$ Hz, 8,5 Hz, 1 H), 7,05 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,6 Hz, 2 H), 4,87 (bs, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Masa, m/e: 285 (M^+), 63 (base)

10 b) 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,48 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,55 (bs, 1 H), 7,42-7,25 (m, 7 H), 7,02 (dd, $J = 1,9$ Hz, 8,1 Hz, 1 H), 6,89 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,2 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H)

Masa, m/e: 403 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 131

15 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,50 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,69 (bs, 1 H), 7,46-7,41 (m, 1 H), 7,35-7,26 (m, 5 H), 7,03 (dd, $J = 1,9$ Hz, 8,5 Hz, 1 H), 6,98 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H)

Masa, m/e: 437 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 132

20 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,48 (dd, $J = 1,6$ Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,78 (bs, 1 H), 7,32-7,16 (m, 7 H), 7,02 (dd, $J = 2,1$ Hz, 8,3 Hz, 1 H), 6,95 (dd, $J = 1,6$ Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H)

Masa, m/e: 417 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 136

25 3-(2,3-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,3-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,40 (dd, $J = 1,7$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,24-7,22 (m, 1 H), 7,16-7,13 (m, 2 H), 6,88 (dd, $J = 1,7$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 4,98 (bs, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,99 (s, 3 H).

Masa, m/e: 265 (M^+), 77 (base)

30 b) 3-(2,3-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,34 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,62 (bs, 1 H), 7,43-7,30 (m, 5 H), 7,22 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

35 Ejemplo 137

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,3-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,35 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,6 Hz, 2 H), 8,01 (bs, 1 H), 7,46-7,43 (m, 1 H), 7,37-7,35 ((m, 1 H), 7,33-7,29 (m, 2 H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 6,81 (dd, $J = 1,5$ Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H)

40 Masa, m/e: 417 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 138

3-(2,3-dimetilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,34 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 8,00 (bs, 1 H), 7,31-7,19 (m, 6 H), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)5 Masa, m/e: 397 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 139

5-[(2-clorofenil)propionilamino]-3-(2,3-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 8,19 (bs, 1 H), 7,35-7,31 (m, 1 H), 7,27-7,09 ((m, 6 H), 6,82 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)10 Masa, m/e: 431 (M⁺), 265 (base)

Ejemplo 140

5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(2,3-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,92 (bs, 1 H), 7,22-7,20 (m, 4 H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,10-7,06 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H)15 Masa, m/e: 431 (M⁺), 265 (base)

Ejemplo 141

3-(2,4-dimetilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,82 (bs, 1 H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,15-7,07 (m, 5 H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H)20 Masa, m/e: 411 (M⁺), 105 (base)

Ejemplo 142

3-(2,4-dimetilfenil)-5-[(3-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)isoxazol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,23 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,15-7,06 (m, 6 H), 6,78 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 2,98 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)

25 H).

Masa, m/e: 411 (M⁺), 105 (base)

Ejemplo 143

3-(2,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,5-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,18-7,08 (m, 3 H), 6,90 (dd, J = 1,7 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 4,93 (bs, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H).Masa, m/e: 266 (M⁺), 77 (base)

b) 3-(2,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,35 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,68 (bs, 1 H), 7,43-7,37 (m, 3 H), 7,31-7,30 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08-7,04 (m, 2 H), 6,71 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H)Masa, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 144

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,5-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,38 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 7,66 (bs, 1 H), 7,48-7,45 (m, 1 H), 7,39-7,36 (m, 1 H), 7,33-7,31 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,08-7,06 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,92 (s, 3 H).

Masa, m/e: 417 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 145

3-(2,5-dimetilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,35 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,97 (bs, 1 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 7,24-7,19 (m, 3 H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,09-7,05 (m, 2 H), 6,79 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,94 (s, 3 H).

Masa, m/e: 397 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 146

3-(3,4-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

10 a) 5-amino-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,52 (dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,18-7,03 (m, 5 H), 4,83 (bs, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H).

Masa, m/e: 265 (M^+), 77 (base)

b) 3-(3,4-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,46 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,51 (bs, 1 H), 7,40-7,20 (m, 6 H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 7,7 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H)

Masa, m/e: 383 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 147

5-[2-(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,65 (bs, 1 H), 7,37-7,26 (m, 3 H), 7,21 (m, 1 H), 7,18-7,07 (m, 3 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H).

Masa, m/e: 401 (M^+), 109 (base)

Ejemplo 148

5-[2-(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,48 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 7,45-7,43 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 4 H), 7,21 (bs, 1 H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,01-6,99 (m, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H).

Masa, m/e: 417 (M^+), 125 (base)

Ejemplo 149

5-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetilamino]-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

30 RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ : 11,05 (bs, 1 H), 8,53 (dd, J = 1,5 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,22-7,15 (m, 5 H), 7,01 (dd, J = 1,5 Hz, 7,7 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

Masa, m/e: 435 (M^+), 143 (base)

Ejemplo 150

3-(3,4-dimetilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

35 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 8,49 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,58 (bs, 1 H), 7,31-7,17 (m, 6 H), 7,08-7,06 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

Masa, m/e: 397 (M^+), 91 (base)

Ejemplo 151

3-(3,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

40 a) 5-amino-3-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

ES 2 396 251 T3

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (dd, J = 1,5 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,06-7,04 (m, 3 H), 7,01 (s, 2 H), 4,84 (bs, 3 H), 2,26 (s, 6 H).

Masa, m/e: 265 (M⁺), 77 (base)

b) 3-(3,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,55 (bs, 1 H), 7,41-7,26 (m, 5 H), 7,04 (s, 1 H), 6,94 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,23 (s, 6 H)

Masa, m/e: 383 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 152

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,47 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 7,63 (bs, 1 H), 7,44-7,42 (m, 1 H), 7,33-7,28 (m, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 6,98 (dd, J = 1,5 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 6,94 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,23 (s, 6 H).

Masa, m/e: 417 (M⁺), 125 (base)

Ejemplo 153

3-(3,5-dimetilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,46 (dd, J = 1,1 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,69 (bs, 1 H), 7,31-7,17 (m, 5 H), 7,04 (s, 1 H), 6,96-6,95 (m, 4 H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,23 (s, 6 H).

Masa, m/e: 397 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 154

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

a) 5-amino-3-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,28 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 7,44 (bs, 2 H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,85 (dd, J = 1,9 Hz, 4,6 Hz, 2 H), 2,03 (s, 6 H).

Masa, m/e: 265 (M⁺), 77 (base)

b) 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-piridil)isoxazol

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,50 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 7,73-7,63 (m, 3 H), 7,49-7,46 (m, 2 H), 7,41-7,37 (m, 3 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 6,90 (dd, J = 1,6 Hz, 4,5 Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H).

Masa, m/e: 423 (M⁺), 91 (base)

Ejemplo 1 de Formulación

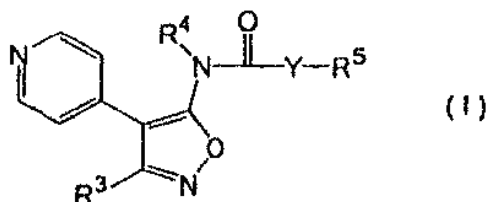
	Comprimido:	mg/comprimido
	Ingrediente activo	5,0
30	Almidón	10,0
	Lactosa	73,0
	Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
	Talco	1,0
	Estearato de magnesio	1,0
35	100,0	

El ingrediente activo se pulveriza hasta un tamaño de grano no mayor que 70 μm y al que se añaden almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezclan enérgicamente. A la mezcla se añade diez por ciento (10)% de pasta de almidón, se mezcla mediante agitación y se somete a granulación. Después de secar, los gránulos se

recubren hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 1.000 μm de. Mezclando talco y estearato de magnesio con ello, la mezcla se transformó en pastilla.

REIVINDICACIONES

1.- Derivados isoxazol que están representados por la fórmula (I)



en la fórmula.

5 R³ significa

un grupo representado por la siguiente fórmula (A)



en donde X¹, X² y X³ cada uno independientemente significa hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

R⁴ significa hidrógeno,

10 R⁵ significa fenilo,

que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior,

Y significa -(CH₂)_n-,

en donde n es un número entero de 1-3,

15 con la condición de que, donde dos de los X¹, X² y X³ significan hidrógeno, el resto que queda de X¹, X² y X³ es un grupo distinto de átomo de hidrógeno o de átomo de halógeno,

o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde "inferior" significa que un grupo modificado por este término no contiene más de 6 átomos de carbono.

20 2. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en la que R⁵ significa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo inferior.

3. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 2, en la que R⁵ es fenilo, 2-halofenilo, 2,6-dihalofenilo, 2-(alquilo inferior)-fenilo, 3-(alquilo inferior)-fenilo o 2,5-di(alquilo inferior)-fenilo.

4. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y significa -CH₂- ó -CH₂CH₂-.

25 5. Derivados isoxazol según la reivindicación 1 que se seleccionan del grupo constituido por:

3-(3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)-isoxazol,

3-(3-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)propionilamino]-4-(4-piridil)-isoxazol,

5-[(3-clorofenil)propionilamino]-3-(2-fluoro-5-metil-fenil)-4-(4-piridil)-isoxazol,

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-piridil)isoxazol,

30 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(4-piridil)-isoxazol, y

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-piridil)isoxazol, o sus sales farmacéuticamente aceptables

6. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en una cualquiera de las

reivindicaciones 1-5 para uso como un inhibidor de la p38MAPcinasa.

7. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como medicamento.

5 8. Composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, junto con excipientes no tóxicos.

10 9. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso como ingrediente activo en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el Factor- α de la Necrosis Tumoral, una enfermedad relacionada con la Interleucina-1, una enfermedad relacionada con la Interleucina-6, una enfermedad relacionada con la Interleucina-8 y una enfermedad relacionada con la Ciclooxygenasa-II.

15 10. Derivados isoxazol o sus sales farmacéuticamente aceptables que se describen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el Factor- α de la Necrosis Tumoral, una enfermedad relacionada con la Interleucina-1, una enfermedad relacionada con la Interleucina-6, una enfermedad relacionada con la Interleucina-8, una enfermedad relacionada con la Ciclooxygenasa-II en donde dichas enfermedades son inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, osteoartritis, gota, trastorno inflamatorio del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, cardiopatía congestiva, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, arterioesclerosis, hipertensión, angina de pecho, enfermedad de Alzheimer, lesión en la revascularización, vasculitis, enfermedad cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, choque septicémico, septicemia, síndrome de choque tóxico, tuberculosis, DIC, psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, cachexia, SIDA, tumor maligno, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto prematuro.

25 11. Uso de los derivados de isoxazol o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables que se describe n en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el Factor- α de la Necrosis Tumoral, con una enfermedad relacionada con la Interleucina-1, con una enfermedad relacionada con la Interleucina-6, con una enfermedad relacionada con la Interleucina-8, con una enfermedad relacionada con la Ciclooxygenasa-II.