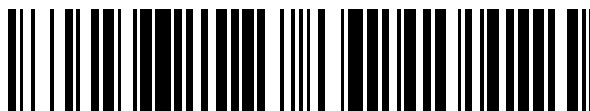


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 633**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05824638 .0**
- 96 Fecha de presentación: **27.12.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1832584**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **DERIVADO DE PIRIMIDINILISOXAZOL.**

30 Prioridad:
28.12.2004 JP 2004381733

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
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: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 375 633 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirimidinilisoxazol.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de pirimidinilisoxazol o sales de los mismos, a procedimientos para su preparación y su uso. Los compuestos de la presente invención exhiben acción inhibitoria de la p38MAPquinasa y en consecuencia acción inhibitoria contra la producción del factor α de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), ciclooxigenasa-II (COX-II) y similares. Por ello, son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el TNF- α , enfermedades relacionadas con la IL-1, enfermedades relacionadas con la IL-6, enfermedades relacionadas con la IL-8 y enfermedades relacionadas con la COX-II.

Técnica anterior

15 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 y COX-II son principalmente las proteínas (citoquinas) producidas por células inmunocompetentes tales como macrófagos y neutrófilos, que son conocidas como uno de los factores importantes que participan, además de en la función inmunomoduladora y síntomas inflamatorios, en el sistema hematopoyético, el sistema endócrino, el sistema nervioso y similares.

Por otra parte, la p38MAPquinasa 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, COX-II y similares para promover la transcripción del ARNm que sintetiza las respectivas citoquinas.

20 Por ello, la p38MAPquinasa tiene la acción de promover la producción de citoquinas tales como TNF- α . Si bien el ARNm transcrito es inactivado con la unión a la proteína específica y después es rápidamente degradado, la p38MAPquinasa tiene una acción de disociar los enlaces entre el ARNm y las proteínas específicas. En este sentido, también se considera que la p38MAPquinasa contribuye a la producción de citoquinas tales como TNF- α .

25 Por consiguiente, la inhibición de la p38MAPquinasa lleva a la inhibición de la producción de citoquinas tales como TNF- α y, por ello, se espera que sea útil para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades relacionadas con las citoquinas tales como TNF- α , por ejemplo inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, osteoartritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis colónica, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, ARDS (síndrome de distrés respiratorio agudo), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hipertensión, angina, enfermedad de Alzheimer, lesión por reperfusión, aneurisma, enfermedad cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, shock séptico, sepsis, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, DIC (coagulación intravascular diseminada), psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, caquexia, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto de pretérmino.

35 En el pasado, como compuestos con acción inhibitoria de la p38MAPquinasa, por ejemplo, se han propuesto derivados del imidazol (compárense Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 1, 49 - 64 (1997) y JP Tokuhyo Hei 7(1995)-503017), derivados del pirazol (compárense Publicaciones Internacionales PCT W098152940 Pamphlet y W000139116 Pamphlet) y derivados del isoxazol (compárense JP Tokuhyo Hei 11(1999)-503722, JP2002-179656A, Publicación internacional PCT W02004117968 Pamphlet, JP 2000-86657A y Publicación Internacional PCT W02004122555 Pamphlet). Sin embargo, estos compuestos están sujetos a problemas tales que la mayoría de ellos exhiben efectos secundarios y no han madurado como medicinas comerciables.

45 Sólo recientemente Katerina Leftheris et al. anunciaron que cierta clase de derivados de triazina poseían potente acción inhibitoria de la p38MAPquinasa y metabolismo de alta velocidad, y por ello se esperaba que demostraran reducidos efectos secundarios y que fueran potenciales medicamentos antirreumáticos (cf. J. Med. Chem., Vol. 47, 6283-6291 (2004)).

El documento WO 03/004492 A1 divulga derivados de pirimidinilisoxazol utilizados como inhibidores de quinasas para el tratamiento del cáncer (véanse los ejemplos; en particular, los compuestos IIIa-41 y IIIa-42, tabla 2, página 91).

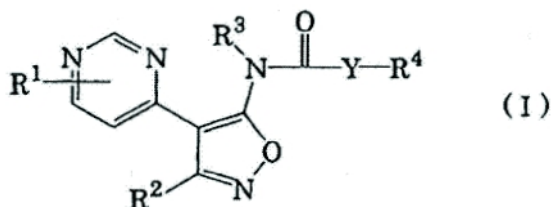
50 Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar derivados de pirimidinilisoxazol que exhiben excelente actividad inhibitoria de la p38MAPquinasa y reducidos efectos secundarios.

Ahora los inventores han descubierto una cierta clase de derivados novedosos de 4-(4-pirimidinil)isoxazol que poseen excelente actividad inhibitoria de la p38MAPquinasa y alta tasa de extinción de sustancia metabólicamente

activa en sangre, y por ello tienen el potencial de reducir los efectos secundarios que han sido una desventaja en inhibidores anteriores de la p38MAPquinasa, y completaron la presente invención.

De ese modo, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan derivados de pirimidinil-isoxazol que están representados por la fórmula (I)



5

en la que

R¹ significa hidrógeno, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, fenilalquilamino inferior, acilamino, halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior o alquilsulfinilo inferior,

10 R² significa arilo o heteroarilo no sustituido, o arilo o heteroarilo que están sustituidos con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, alquilandioxi inferior y benciloxi,

R³ significa hidrógeno o alquilo inferior,

R⁴ significa fenilo no sustituido o sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, e

Y significa $-(CH_2)_n-$, $-CO-$, $-CH(CH_3)-$, $-O-$, $-NH-$,



15 siendo n un número entero de 0 - 3, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, también se proporcionan inhibidores de la p38MAPquinasa, que se caracterizan por comprender los derivados de pirimidinil-isoxazol de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En la presente memoria descriptiva, el término, "inferior" significa que los grupos unidos a este prefijo tienen cada uno un número de carbonos no mayor que 6, preferiblemente no mayor que 4,

"Alquilo inferior" puede ser lineal o ramificado, ejemplos de los cuales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Entre los mismos, son preferibles metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. "Alcoxi inferior" son los grupos oxi (O) sustituidos con grupos alquilo inferior; sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi. Entre los mismos, son preferibles metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

Además, "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, entre los que son particularmente preferibles los átomos de flúor, cloro y bromo.

30 "Alquilamino inferior" nombrados en la definición de R¹ significa los grupos amino que están sustituidos con uno de los grupos alquilo inferior mencionados más arriba, y "di-alquilamino inferior" significa los grupos amino que están sustituidos con dos de los grupos alquilo inferior mencionados más arriba, donde los dos grupos alquilo en un di-alquilamino inferior pueden ser iguales o diferentes. Nuevamente, "fenilalquilamino inferior" significa los grupos alquilamino inferior anteriores en los que el resto alquilo inferior en los mismos además está sustituido con un grupo fenilo.

35 "Alquiltio inferior" y "alquilsulfinilo inferior" en la definición de R¹ respectivamente significan tio (S) y sulfinilo (SO) que están sustituidos con el alquilo inferior antes mencionado.

"Acilamino" en la definición de R¹ significa amino acilado; los ejemplos del acilo incluyen alcanóilo inferior tal como formilo, acetilo, propionilo y butirilo, y aroílo tal como benzóilo. Entre los mismos, son preferibles acetilo y benzóilo.

40 Como "arilo" en la definición de R², por ejemplo, pueden nombrarse fenilo y naftilo, entre los que fenilo es preferible. "Heteroarilo" en la definición de R² incluye grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, que pueden fusionarse con un anillo bencénico, ejemplos del cual incluyen piridilo, quinolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo. Entre los mismos, es

particularmente preferible piridilo.

5 "Haloalquilo inferior" en la definición de R^2 significa los grupos alquilo nombrados más arriba, que están sustituidos con uno o más heteroátomos de halógeno iguales o diferentes, ejemplos de los cuales incluyen fluorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloro-2-bromoetilo, pentafluoroetilo, 1-cloro-n-propilo, 2-bromo-2-metiletilo, 3-cloro-n-pentilo y 2-bromo-3-cloro-n-hexilo. Entre los mismos son particularmente preferibles los grupos alquilo inferior C_1 - C_2 que están sustituidos con 1 - 5 heteroátomos de halógeno iguales o diferentes.

Como "alquilenodioxo inferior" en la definición de R^2 , por ejemplo, pueden nombrarse metilendioxo, etilendioxo y trimetilendioxo, siendo metilendioxo particularmente preferible.

10 "Grupo heterocíclico" en la definición de R^4 incluye grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros saturados o insaturados que pueden formar un anillo fusionado, que tiene 1 - 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Como ejemplos pueden nombrarse piridilo, pirimidinilo, azepinilo, quinolilo, indolilo, quinazolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolidinilo e isocromanilo, entro los que son preferibles tienilo e isoxazolilo.

15 Como sustituyente en el grupo fenilo en "fenilo sustituido o no sustituido" en la definición de R^4 , por ejemplo, puede nombrarse halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, haloalquilo inferior, haloalquilitio inferior, hidroxilo y amino. Entre los mismos son preferibles halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, haloalquilo inferior y haloalquilitio inferior, siendo particularmente preferibles halógeno y alquilo inferior. También como sustituyente en el grupo hetrocíclico en "grupo heterocíclico sustituido o no sustituido" en la definición de R^4 , por ejemplo, pueden nombrarse halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, haloalquilo inferior y amino, siendo particularmente preferibles halógeno y alquilo inferior.

20 Un grupo preferible de los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula (I) en los que R^1 representa hidrógeno, amino, alquilamino inferior o di-alquilamino inferior. En particular, son más preferibles aquellos compuestos de fórmula (I) en los que R^1 significa hidrógeno. El sitio de sustitución preferible de R^1 es la posición 2 en el anillo pirimidínico.

25 Otro grupo preferible de los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula (I) en los que R^2 representa fenilo que está sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilendioxo inferior. En particular, son más preferibles los compuestos de la fórmula (I) en los que R^2 representa fenilo que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alquilendioxo inferior. En los compuestos mucho más preferibles de este grupo, R^2 es 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo o 2,3-metilendioxifenilo.

30 Aún otro grupo preferible de los compuestos de la presente invención son aquellos de la fórmula (I) en los que R^3 representa hidrógeno.

35 Otro grupo preferible de los compuestos de la invención son aquellos de la fórmula (I) en los que R^4 representa fenilo sustituido o no sustituido; en particular, fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Más preferiblemente, en los compuestos de la fórmula (I), R^4 es fenilo no sustituido, 2-halofenilo, 2,6-dihalofenilo, 2-alquilfenilo inferior, 3-alquilfenilo inferior, 3-alcoxifenilo inferior o 2,5-di-alquilfenilo inferior.

También otro grupo preferible de los compuestos de la presente invención son aquellos de la fórmula (I) en los que Y representa $-CH_2-$.

40 Los ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula (I) que son proporcionados por la presente invención incluyen, además de aquellos formados en los Ejemplos dados más adelante, los siguientes:

3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metilaminopirimidinil)]-5-(fenilacetilamino)isoxazol,

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metilaminopirimidinil)]isoxazol,

4-[4-(2-dimetilaminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol,

45 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-[4-(2-dimetilaminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)isoxazol,

4-[4-(2-bencilaminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol,

4-[4-(2-bencilaminopirimidinil)]-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol,

4-[4-(2-acetilaminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol,

4-[4-(2-acetilaminopirimidinil)]-5-[(2-clorofenil)-acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol,

50 4-[4-(2-benzoilaminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol,

4-[4-(2-benzoilaminopirimidinil)]-5-[(2-clorofenil)-acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol,

3-(4-fluorofenil)-5-(N-metil-fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

3-(4-fluorofenil)-5-1(2-clorofenil)acetil-N-metilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

5-(N-etil-fenilacetilamino)-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

5 5-[(2-clorofenil)acetil-N-etilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

3-[4-(2-metilpiridil)]-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-[4-(2-metilpiridil)]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

3-[2-(6-metilpiridil)]-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-[2-(6-metilpiridil)]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

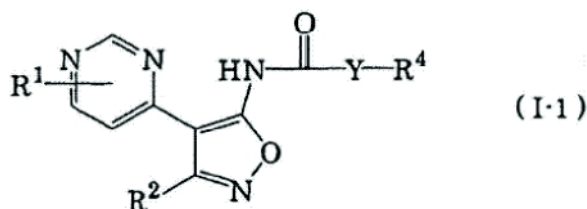
10 3-[2-(4-metilpiridil)]-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol, y

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-[2-(4-metilpiridil)]-4-(4-pirimidinil)isoxazol.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar presentes opcionalmente en forma de sales. Como sales, pueden nombrarse aquellas formadas con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fosfórico y similares; y aquellas formadas con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico y similares. De las mismas, son preferibles las sales farmacéuticamente aceptables.

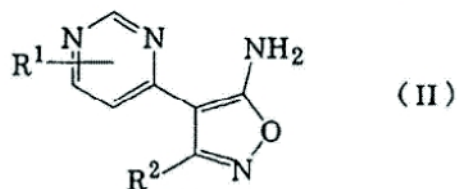
15 Pueden prepararse compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, mediante los procedimientos (a) o (b) según se describe a continuación.

20 Procedimiento (a) Los compuestos de la fórmula (I) en los que R³ significa hidrógeno, es decir, los compuestos de la siguiente fórmula

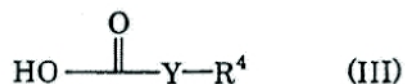


en la que R¹, R², R⁴ e Y tienen los significados definidos anteriormente,

pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la siguiente fórmula,



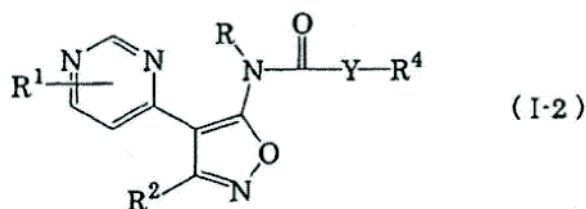
25 en la que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, con los compuestos de tipo ácido carboxílico de la siguiente fórmula:



en la que R⁴ e Y tienen los significados definidos anteriormente,

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

Procedimiento (b): Los compuestos de la fórmula (I) en los que R³ significa alquilo inferior, es decir, los compuestos de la siguiente fórmula,



en la que R¹, R², R⁴ e Y tienen los significados definidos anteriormente, y R significa alquilo inferior,

5 pueden prepararse mediante N-alquilación con alquilo inferior de los compuestos de la fórmula (I-1).

En el procedimiento (a), es deseable que el compuesto de tipo ácido carboxílico de la fórmula (III) sea previamente tratado con, por ejemplo, 1,1-carbonildiimidazol (CDI), 1,1-tionildiimidazol o similares, para ser convertido en un derivado reactivo del mismo, tal como una amida activa. También es posible cuando se utiliza haluro de ácido, por ejemplo, cloruro de ácido, como derivado reactivo del compuesto de tipo ácido carboxílico de la fórmula (III), tratar con anticipación el haluro de ácido con, por ejemplo, imidazol y DBU o similar para convertirlo en otro derivado reactivo tal como una imidazolida.

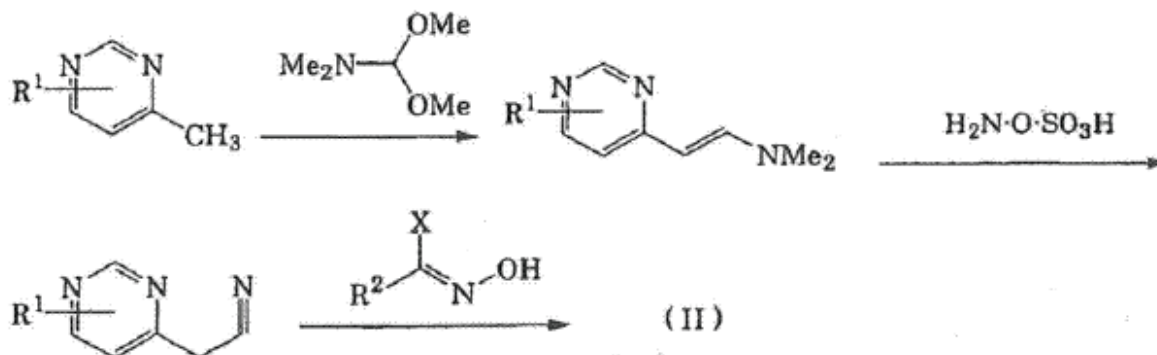
Además, cuando R¹ en los compuestos de la fórmula (II) representa amino o alquilamino inferior, es ventajoso proteger el amino o alquilamino inferior previamente con un grupo protector apropiado, por ejemplo, con el uso de dicarbonato de di-terc-butilo (BOC), acetoni acetona, cloruro de benciloxycarbonilo (Z-cloruro) o similar cuando sea necesario, eliminando el grupo protector después de la finalización de la reacción.

La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de tipo ácido carboxílico de la fórmula (III) o un derivado reactivo del mismo en general puede efectuarse en disolventes orgánicos inertes, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano y dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y, cuando sea 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 apropiada normalmente está dentro de un intervalo de 0°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción en uso, preferiblemente desde la temperatura de enfriamiento con hielo hasta 50°C.

El compuesto de tipo ácido carboxílico de la fórmula (III) o derivado reactivo del mismo en general puede utilizarse en una proporción de al menos 1 mol, preferiblemente 1,5 - 10 moles, inter alia, 2 - 5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (II). También la relación de uso de la base en general es al menos 1 mol, preferiblemente 1 - 2 moles, por mol del compuesto de tipo ácido carboxílico de la fórmula (III) o derivado reactivo del mismo.

Los compuestos de la fórmula (II) que se utilizan como material de partida pueden sintetizarse fácilmente mediante aquellos procedimientos de síntesis conocidos per se, por ejemplo, siguiendo la vía indicada por el siguiente esquema de reacción 1. Con respecto a los detalles de las condiciones de reacción y similares del esquema de reacción 1, dirigirse al Ejemplo 1, a) - c) provisto más adelante.

Esquema de reacción 1:



en el que R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente, y X significa halógeno.

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

El haluro de alquilo inferior en general puede utilizarse en una proporción de al menos 1 mol, preferiblemente 1,1 - 5 moles, inter alia, 1,2 - 4 moles, por mol de compuesto de la fórmula (I-1). La relación de uso de la base en general es al menos 1 mol, preferiblemente dentro de un intervalo de 1 - 5 moles, por mol de compuesto de la fórmula (I-1).

Aquellos compuestos de la fórmula (I) de la presente invención que se preparan en los procedimientos descritos más arriba pueden aislarse y purificarse por medios conocidos per se, por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía preparativa y similares.

Los derivados de pirimidinil-isoxazol representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptable tienen excelente acción inhibitoria de la p38MAPquinasa con reducidos efectos secundarios, y son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con el TNF- α , enfermedades relacionadas con la IL-1, enfermedades relacionadas con la IL-6, enfermedades relacionadas con la IL-8, enfermedades relacionadas con la COX-II en seres humanos y otros mamíferos, por ejemplo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, osteoartritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis colónica, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, ARDS (síndrome de distrés respiratorio agudo), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hipertensión, angina, enfermedad de Alzheimer, lesión por reperfusión, angeítis, enfermedad cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, shock séptico, sepsis, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, DIC (coagulación intravascular diseminada), psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, caquexia, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cáncer, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto de pretérmino.

La acción inhibitoria de la producción de TNF- α que tienen los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, la tasa de eliminación metabólica de los compuestos en sangre, y la acción inhibitoria de la p38MAPquinasa de los compuestos de la fórmula (I) se demuestra en los siguientes experimentos.

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

Células THP-1 de cultivo derivadas de seres humanos (adquiridas en Dainippon Pharmaceutical), se suspendieron (1×10^6 células/ml) en medio RPMI 1640 (suero fetal bovino al 10%, que contenía 100 unidades/ml de penicilina). La suspensión de 1,6 ml de células THP-1 se inoculó en cultivo de placa de 24 pocillos, a la que además se añadieron 0,2 ml de una sustancia de ensayo disuelta en medio RPMI 1640 y 0,2 ml de LPS (E. coli 055: obtenido de B5, disuelto en medio RPMI 1640, Difco) a la concentración de 10 μ g/ml, seguido de cultivo de 2 horas en las condiciones de 37°C y 5% de CO₂. El sobrenadante que se obtuvo con centrifugación (500 x g, 5 minutos) se midió con ELISA (Amersham Biosciences, TNF- α Human, ELISA Biotrak System) para cuantificar el TNF- α . La concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀) de cada sustancia de ensayo se calculó de la siguiente manera. Primero, se calcularon los porcentajes de inhibición de producción de TNF- α (%) a diferentes niveles de concentración de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

El porcentaje de inhibición de producción de TNF- α (%) obtenido a partir de la fórmula anterior y la concentración del compuesto de ensayo en cada ensayo se calcularon en Prism 4 para Windows Ver 4.02 (Graph Pad Software, Inc.) para determinar el valor de IC₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla A que aparece más adelante, conjuntamente con la tasa metabólica de cada compuesto, que se midió como en el siguiente punto (2).

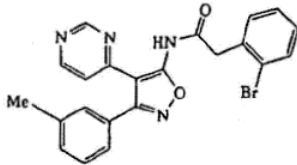
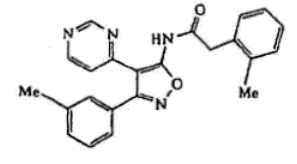
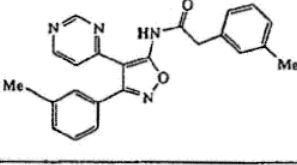
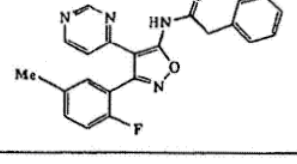
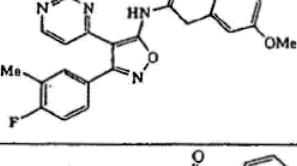
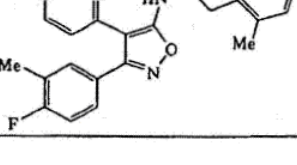
(2) Medición de la tasa metabólica de los compuestos:

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 comprendía 3,3 mmol/l de MgCl₂, 3,3 mmol/l de glucosa 6-fosfato, 1,3 mmol/l de β -NADP⁺ y 0,4 unidad/ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) (en cuya ocasión la concentración final obtenida fue de 1 μ mol/L) y se incubó a 37°C durante 2 minutos. Después de la incubación, se añadió al sistema una suspensión de

5 S9 de hígado humano (la fracción sobrenadante obtenida mediante la centrifugación de fluido celular de hígado humano pulverizado a 9000 x g) en tampón de fosfato de potasio, hasta la concentración final de 0,5 mg de proteína/ml. Esta mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 5 minutos, a la que se añadieron 4 veces el volumen de la mezcla de reacción de acetonitrilo, se mezcló, se enfrió con hielo y se centrifugó (2000 x g, 10 minutos). Una parte del sobrenadante se tomó y se analizó mediante LC/MS/MS, para determinar la proporción de sustancia no modificada restante en la mezcla de la reacción. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla A, conjuntamente 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 inhibitoria de generación de TNF- α (IC ₅₀ : nM)	Tasa metabólica (porcentaje restante de sustancia sin cambios: %)
Ejemplo 5		36,1	5,8
Ejemplo 13		67,9	16,1
Ejemplo 61		48,7	53,1
Ejemplo 105		32,1	20,4
Ejemplo 121		139	46,6
Ejemplo 174		28,5	24,1
Ejemplo 201		36,7	21,2

Ejemplo 202		49,2	43,6
Ejemplo 214		13,4	59,9
Ejemplo 215		152	38,5
Ejemplo 224		90,5	39,8
Ejemplo 253		52,6	33,1
Ejemplo 257		13,7	52,6

(3) Medición de la actividad inhibidora de la p38MAPquinasa:

La proteína recombinante en la que se expresó p38MAPquinasa humana en *E. coli* se utilizó como fuente enzimática, y como sustrato se utilizó Proteína Básica de Mielina (MBP) a razón de 10 µg/ml. El tampón de incubación utilizado comprendió 50 mmol/l de HEPES, 20 mmol/l de MgCl₂, 0,2 mmol/l de Na₃VO₄ y 1 mmol/l de ditioneitol (DTT) con pH 7,4. La medición se realizó por fosforilación de MBP con p38MAPquinasa mediante procedimiento ELISA. La temperatura y tiempo de incubación fueron 25°C durante 15 minutos para preincubación, y a 25°C durante 60 minutos para la incubación. La concentración de cada uno de los compuestos fue 1 nmol/l - 10 µmol/l. Como vehículo, se utilizó DMSO al 1%. Los resultados de la medición fueron los que se muestran en la siguiente Tabla B.

TABLA B

Compuesto	IC ₅₀ (nm) para la p38MAPquinasa α
Ejemplo 13	19,0
Ejemplo 201	9,32

De ese modo, los derivados de pirimidinilisoxazol representados por la fórmula (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, inyección

intramuscular, inyección intravenosa, administración intrarrectal o percutánea y similares) a pacientes como medicamentos para terapia, tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o de otros mamíferos, como inhibidores de la p38MAPquinasa con excelente actividad y elevada tasa metabólica.

5 Cuando se utilizan los compuestos de la presente invención como medicamentos, pueden formularse generando formas de preparación de acuerdo con su utilidad, con adyuvantes no tóxicos, tales como sólidos (por ejemplo, comprimido, cápsula dura, cápsula blanda, gránulo, polvo, grano, píldora, gragea y similares); semisólidos (por ejemplo, supositorio, ungüento y similares) o líquidos (por ejemplo, inyección, emulsión, suspensión, loción, spray y similares). Como adyuvantes no tóxicos útiles para dichas preparaciones, por ejemplo, pueden nombrarse almidón, 10 gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, 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, petrolato, carbowax, glicerina, cloruro de sodio, sulfito de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico y similares. Las preparaciones también pueden contener otros medicamentos terapéuticamente útiles.

15 Si bien el contenido de un compuesto de la presente invención en dichas preparaciones difiere de acuerdo con la forma de preparación, en términos generales es deseable que esté dentro de un intervalo de 0,1 - 50% en peso para formas sólidas y semisólidas, y dentro de un intervalo de 0,05 - 10% en peso para formas líquidas.

20 La dosis de administración de un compuesto de la presente invención es variable dentro un amplio intervalo de acuerdo a la especie, edad, peso corporal, vías de administración, gravedad de los síntomas y diagnóstico del médico, del paciente, incluyendo seres humanos y animales de sangre caliente. Si bien, en términos generales, puede variar de 0,02 - 20 mg/kg, preferiblemente 0,2 - 8 mg/kg, por día. Obviamente, las dosis menores que el límite inferior o mayores que el límite superior del intervalo especificado más arriba pueden administrarse dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente, diagnóstico del médico y similares. La dosis puede administrarse como una única dosis o una pluralidad de dosis divididas por día.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos y Ejemplo de Preparación explican más específicamente la presente invención.

25 Ejemplo 1

3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

a: Síntesis de dimetil-[(E)-2-(4-pirimidinil)vinil]amina

30 Una mezcla de 10 g de 4-metilpirimidina, 38 g de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) y 46,6 g de DMF se agitó en un tubo sellado a 140°C durante 24 horas. Se enfrió la solución de la reacción y se destiló el disolvente a presión reducida para dar 15,08 g (rendimiento: 95%) del compuesto del título como cristal marrón.

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 8,73(bs, 1H), 8,22(d, J=5,5Hz, 1H), 7,77(d, J=12,9Hz, 1H), 6,72(dd, J =5,5Hz, 12,9Hz, 1H), 5,00(d, J=12,9Hz, 1H), 2,96(s, 6H).

b: Síntesis de 4-pirimidinilacetónitrilo

35 A 70 ml de una solución acuosa que contenía 5 g de dimetil-[(E)-2-(4-pirimidinil)vinil]amina, se añadieron 9,48 g de ácido hidroxilamin-O-sulfónico y se agitó a 50°C durante 30 minutos. La solución de la reacción se alcalinizó mediante la adición de solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna de 30g de gel de sílice (eluyente, cloroformo:metanol = 30:1) para dar 1,56 g (rendimiento: 39%) del 40 compuesto del título como cristal amarillo pálido.

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 9,21(d, J=1,2Hz, 1H), 8,80(d, J=5,2Hz, 1H), 7,51(dd, J=1,21Hz, 5,2Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

c: Síntesis de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

45 Se disolvieron 2,50 g de metóxido de sodio en 50 ml de metanol, en el que se dejaron caer 50 ml de una solución en THF que contenía 5 g de 4-pirimidinilacetónitrilo, seguido por agitación de 30 minutos a temperatura ambiente. Después se dejaron caer 50 ml de una solución metanólica que contenía 7,29 g de cloruro de 4-fluorobenzhidroximoilo en solución de THF y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de eliminar el disolvente de la solución de la reacción mediante destilación a presión reducida, se añadió agua al sistema y se recuperó el residuo precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo 50 obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna de 80g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol = 50:1 - 30:1) y se lavó con éter para dar 7,86 g del compuesto del título (rendimiento: 73%) como cristal gris claro.

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 9,03(d, J=1,4Hz, 1H), 8,32(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,49(m, 2H), 7,24-7,18(m, 2H), 6,88(bs, 2H), 6,70(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 256(M⁺), 111(base),

d: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 Se disolvieron 0,43 g de imidazol y 1,9 g de DBU en 40 ml de THF. Bajo enfriamiento con hielo, se dejó caer 0,97 g de cloruro de fenilacetilo en solución de THF, seguido por agitación de 20 minutos a temperatura ambiente. Después se dejaron caer en el sistema 40 ml de una solución de THF que contenía 0,8 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló de la misma a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna de 40 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo:metanol = 100:1) y se lavó con éter para dar 0,77 g del compuesto del título (rendimiento: 66%) en forma de cristal incoloro.

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,36(d, J= 5,6Hz, 1H), 7,50-7,38(m, 7H), 7,20(t, J=8,5Hz, 2H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 374(M⁺), 240(base).

15 Ejemplo 2

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

20 A 5 ml de una solución en THF que contenía 0,12 g de ácido 2'-fluorofenilacético, se añadió 0,126 g de CDI y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,237 g de DBU y 0,1 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol disueltos en 5 ml de THF, seguido por agitación de 11 horas a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente la solución de la reacción a presión reducida, se añadió agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló de la misma a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de 15 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol = 100:1) y se lavó con éter-hexano para dar 0,090 g (rendimiento: 59%) del compuesto del título como cristal incoloro.

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,57(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,39(d, J=5,7Hz, 1H), 7,50-7,40(m, 4H), 7,30-7,17(m, 4H), 6,76(dd, J=1,6Hz, 5,7Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M⁺), 109(base).

Los compuestos de los Ejemplos 3 - 43 se sintetizaron en forma similar al Ejemplo 2.

Ejemplo 3

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(bs, 1H), 8,66(s, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48-7,43(m, 3H), 7,22-7,18(m, 3H), 7,15-7,12(m, 2H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M⁺), 109(base)

Ejemplo 4

35 3-(4-fluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(bs, 1H), 8,65(s, 1H), 8,40(d, J=5,8Hz, 1H), 7,48-7,44(m, 2H), 7,39-7,36(m, 2H), 7,22-7,13(m, 4H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,91(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M⁺), 109(base).

Ejemplo 5

40 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(bs, 1H), 8,54(s, 1H), 8,38(d, J=5,7Hz, 1H), 7,55-7,38(m, 6H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 4,06(s, 2H).

Masa, m/e: 408(M⁺), 240(base),

Ejemplo 6

45 5-[(3-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(s, 1H), 8,69(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50-7,38(m, 5H), 7,29(dt, J=1,9Hz, 6,6Hz, 1H),

7,21(t, J=8,7Hz, 2H), 6,77(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,92(s, 2H).

Masa, m/e: 408(M⁺), 240(base).

Ejemplo 7

5-[(4-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,42(d, J=5,5Hz, 1H), 7,50-7,42(m, 4H), 7,35(d, J=8,6Hz, 2H), 7,21(t, J=8,6Hz, 2H), 6,77(dd, J=1,4Hz, 5,5Hz, 1H), 3,92(s, 2H).

Masa, m/e: 408(M⁺), 240(base).

Ejemplo 8

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,38(d, J=5,5Hz, 1H), 7,72(dd, J=1,2Hz, 7,7Hz, 1H), 7,50-7,43(m, 4H), 7,37-7,31(m, 1H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

Masa, m/e: 454(M⁺), 240(base).

Ejemplo 9

5-[(2-yodofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,38(d, J=5,5Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,52-7,43(m, 4H), 7,24-7,13(m, 3H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,10(s, 2H).

Masa, m/e: 500(M⁺), 240(base).

Ejemplo 10

3-(4-fluorofenil)-5-[(2,5-difluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,62(bs, 1H), 8,80(s, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 7,50-7,46(m, 2H), 7,23-7,06(m, 5H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 410(M⁺), 240(base).

Ejemplo 11

5-[(2,6-difluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,65(s, 1H), 8,70(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(dd, J=5,2Hz, 8,6Hz, 2H), 7,45-7,36(m, 1H), 7,21(t, J=8,6Hz, 2H), 7,04(t, J=7,7Hz, 2H), 6,79(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 4,02(s, 2H).

Masa, 410(M⁺), 240(base).

Ejemplo 12

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

- 30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(s, 1H), 8,72(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,43(m, 4H), 7,30-7,18(m, 2H), 7,12(dt, J=2,7Hz, 8,1Hz, 1H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M⁺), 240(base).

Ejemplo 13

5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,55(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,40(d, J=5,7Hz, 1H), 7,51-7,45(m, 2H), 7,43-7,34(m, 2H), 7,26-7,13(m, 3H), 6,78(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 4,14(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M⁺), 240(base).

Ejemplo 14

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

- 40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,47(s, 1H), 8,71(s, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54(d, J=1,9Hz, 1H), 7,48(dd, J=5,4Hz, 8,9Hz,

ES 2 375 633 T3

2H), 7,43-7,35(m, 2H), 7,21(t, J=8,9Hz, 2H), 6,79(dd, J=5,6Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

Masa, m/e 442(M⁺), 240(base).

Ejemplo 15

5-[(3,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 5 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,44(s, 1H), 8,78(s, 1H), 8,43(d, J=5,7Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 2H), 7,48(dd, J=5,2Hz, 8,7Hz, 2H), 7,27-7,19(m, 3H), 6,79(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H), 3,91(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 240(base)

Ejemplo 16

5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 10 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,49(t, J=7,5Hz, 4H), 7,37(dd, J=7,3Hz, 8,5Hz, 1H), 7,23(t, J=8,5Hz, 2H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,33(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 240(base).

Ejemplo 17

3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 15 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,34(s, 1H), 8,46(s, 1H), 8,35(d, J=5,5Hz, 1H), 7,49-7,42(m, 3H), 7,34(dd, J=1,7Hz, 7,5Hz, 1H), 7,19(t, J=8,6Hz, 2H), 7,09(dt, J=1,0Hz, 7,5Hz, 1H), 6,99(d, J=8,6Hz, 1H), 6,72(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 3,81(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M⁺), 148(base).

Ejemplo 18

- 20 5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,41(s, 1H), 8,60(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,5Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,40(t, J=7,9Hz, 1H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 7,00-6,93(m, 3H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,84(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M⁺), 240(base).

Ejemplo 19

- 25 5-[(4-metoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,57(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,5Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,31(d, J=8,8Hz, 2H), 7,20(t, J=8,8Hz, 2H), 7,00(d, J=8,8Hz, 2H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,87(s, 2H), 3,86(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M⁺), 148(base):

Ejemplo 20

- 30 5-[(2-etoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,33(bs, 1H), 8,43(d, J=1,5Hz, 1H), 8,34(d, J=5,8Hz, 1H), 7,48-7,40(m, 3H), 7,34(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,22-7,16(m, 2H), 7,07(dt, J=1,2Hz, 7,7Hz, 1H), 6,97(d, J=7,7Hz, 1H), 6,71(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,03(q, J=6,9Hz, 2H), 3,88(s, 2H), 1,32(t, J=6,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 240(base).

- 35 Ejemplo 21

5-[(3-etoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,41(bs, 1H), 8,61(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,43(m, 2H), 7,27(t, J=8,1Hz, 1H), 7,22-7,16(m, 2H), 6,97-6,92(m, 3H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 4,05(q, J=7,3Hz, 2H), 3,88(s, 2H), 1,41(t, J=7,3Hz, 3H).

- 40 Masa, m/e: 418(M⁺), 162(base).

Ejemplo 22

3-(4-fluorofenil)-5-[(2-propoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,33(bs, 1H), 8,42(d, J=1,3Hz, 1H), 8,34(d, J=5,8Hz, 1H), 7,47-7,41(m, 3H), 7,34(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,21-7,16(m, 2H), 7,07(dt, J=0,8Hz, 7,3Hz, 1H), 6,97(d, J=8,1Hz, 1H), 6,71(dd, J=1,3Hz, 5,8Hz, 1H), 3,92-3,88(m, 4H), 3,88(s, 2H), 1,72(dt, J=7,3Hz, 13,8Hz, 2H), 0,92(t, J=7,3Hz, 3H).

Masa, m/e: 432(M^+), 107(base).

Ejemplo 23

3-(4-fluorofenil)-5-[(3-propoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,61(d, J=1,2Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,44(m, 2H), 7,37(t, J=8,1Hz, 1H), 7,21,7,17(m, 2H), 6,98-6,94(m, 3H), 6,73(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(t, J=6,6Hz, 2H), 3,88(s, 2H), 1,85,1,76(m, 2H), 1,02(t, J=7,3Hz, 3H).

Masa, m/e: 432(M^+), 240(base).

Ejemplo 24

3-(4-fluorofenil)-5-[(2-isopropoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,31(bs, 1H), 8,39(d, J=1,0Hz, 1H), 8,34(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,40(m, 3H), 7,33(dd, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 7,20-7,16(m, 2H), 7,02(t, J=7,3Hz, 1H), 6,97(d, J=8,5Hz, 1H), 6,70(dd, J=1,0Hz, 5,6Hz, 1H), 4,55(m, J=6,2Hz, 1H), 3,85(s, 2H), 1,24(d, J=6,2Hz, 6H).

Masa, m/e: 432(M^+), 134(base).

Ejemplo 25

20 3-(4-fluorofenil)-5-[(3-isopropoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,43(bs, 1H), 8,63(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48-7,43(m, 2H), 7,36(t, J=8,1Hz, 1H), 7,22-7,16(m, 2H), 6,96-6,92(m, 3H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 4,58(m, J=5,8Hz, 1H), 3,87(s, 2H), 1,33(d, J=5,8Hz, 6H).

Masa, m/e: 432(M^+), 240(base).

25 Ejemplo 26

5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(s, 1H), 8,62(d, J=1,4Hz, 1H), 8,36(d, J=5,5Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,23-7,16(m, 2H), 7,14(d, J=7,7Hz, 1H), 7,00(dd, J=1,4Hz, 8,3Hz, 1H), 6,95(dd, J=1,4Hz, 7,7Hz, 1H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,5Hz, 1H), 3,90(s, 3H), 3,89(s, 3H).

30 Masa, m/e: 434(M^+), 178(base).

Ejemplo 27

5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,35(s, 1H), 8,58(d, J=1,3Hz, 1H), 8,36(d, J=5,5Hz, 1H), 7,46(dd, J=5,2Hz, 8,7Hz, 2H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 6,97-6,89(m, 3H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,86(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H).

35 Masa, m/e: 434(M^+), 178(base).

Ejemplo 28

5-[(3,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,70(d, J=1,3Hz, 1H), 8,38(d, J=5,7Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,23-7,17(m, 2H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 6,54(d, J=2,2Hz, 2H), 6,51(t, J=2,2Hz, 1H), 3,84(s, 2H), 3,81(s, 6H).

40 Masa, m/e: 434(M^+), 178(base).

Ejemplo 29

3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(3,4,5-trimetoxifenil)-acetilamino]isoxazol

ES 2 375 633 T3

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(s, 1H), 8,71(s, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,50-7,44(m, 2H), 7,24-7,17(m, 2H), 6,75(dd, J=1,0Hz, 5,5Hz, 1H), 6,60(s, 2H), 3,89(s, 2H), 3,87(s, 6H), 3,86(s, 3H).

Masa, m/e: 464(M^+), 208(base).

Ejemplo 30

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,35(s, 1H), 8,42(s, 1H), 8,35(d, J=5,5Hz, 1H), 7,48-7,30(m, 6H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 6,71(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,36(s, 3H).

Masa, m/e= 388(M^+), 240(base).

Ejemplo 31

10 3-(4-fluorofenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,37(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,45(dd, J=5,4Hz, 8,5Hz, 2H), 7,37(t, J=7,7Hz, 1H), 7,27(s, 1H), 7,21-7,17(m, 4H), 6,73(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,39(s, 3H).

Masa, m/e: 388(M^+), 240(base).

Ejemplo 32

15 5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,32(s, 1H), 8,39(d, J=1,4Hz, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,23-7,14(m, 5H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,39(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 402(M^+), 240(base).

Ejemplo 33

20 5-[(3,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,36(s, 1H), 8,46(s, 1H), 8,36(d, J=5,7Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 7,08(s, 1H), 7,00(s, 2H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,84(s, 2H), 2,35(s, 6H).

Masa, m/e: 402(M^+), 283(base).

Ejemplo 34

25 3-(4-fluorofenil)-5-[(2-nitrofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,67(s, 1H), 8,89(bs, 1H), 8,89(s, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 8,20(d, J=8,5Hz, 1H), 7,72(dt, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 7,594, J=7,7Hz, 2H), 7,53-7,47(m, 2H), 7,22(t, J=8,7Hz, 1H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,31(s, 2H).

Masa, m/e: 419(M^+), 240(base).

30 Ejemplo 35

3-(4-fluorofenil)-5-[(4-nitrofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(s, 1H), 8,88(s, 1H), 8,45(d, J=5,5Hz, 1H), 8,29(d, J=8,9Hz, 2H), 7,59(d, J=8,9Hz, 2H), 7,52-7,46(m, 2H), 7,25-7,20(m, 2H), 6,82(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,10(s, 2H).

Masa, m/e: 419(M^+), 240(base).

35 Ejemplo 36

3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-trifluorometilfenil)acetilamino]isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,39(d, J=5,7Hz, 1H), 7,82(d, J=8,1Hz, 1H), 7,67(t, J=7,3Hz, 1H), 7,61-7,53(m, 2H), 7,50-7,44(m, 2H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 6,76(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H), 4,12(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M^+), 240(base).

40 Ejemplo 37

3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(3-trifluorometiltiofenil)acetilamino]isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,41(d, J=5,5Hz, 1H), 7,74-7,68(m, 2H), 7,57-7,45(m, 4H), 7,25-7,18(m, 2H), 6,78(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,99(s, 2H).

Masa, m/e= 474(M^+), 240(base).

Ejemplo 38

5 3-(4-fluorofenil)-5-(2-fenilpropionilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(bs, 1H), 8,57(d, J=1,4Hz, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,50-7,38(m, 7H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(q, J=7,3Hz, 1H), 1,68(d, J=7,3Hz, 3H).

Masa, m/e: 388 (M^+), 240(base).

Ejemplo 39

10 3-(4-fluorofenil)-5-(2-metil-2-fenilpropionilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,32(s, 1H), 8,43(d, J=1,4Hz, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,42(m, 6H), 7,41-7,36(m, 1H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 6,70(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 1,74(s, 6H).

Masa, m/e: 402(M^+), 240(base).

Ejemplo 40

15 3-(4-fluorofenil)-5-[2-(4-isobutilfenil)propionilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(s, 1H), 8,62(d, J=1,4Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46(dd, J=5,4Hz, 8,9Hz, 2H), 7,31(d, J=8,3Hz, 2H), 7,22(d, J=8,3Hz, 2H), 7,18(d, J=8,9Hz, 2H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,89(q, J=7,1Hz, 1H), 2,51(d, J=7,3Hz, 2H), 1,94-1,82(m, 1H), 1,66(d, J=7,1Hz, 3H), 0,89(dd, J=3,9Hz, 6,6Hz, 6H).

Masa, m/e: 444(M^+), 240(base).

20 Ejemplo 41

3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-tienil)acetilamino]-isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,62(bs, 1H), 8,68(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47(dd, J=5,4Hz, 8,9Hz, 2H), 7,42(dd, J=1,5Hz, 5,0Hz, 1H), 7,22-7,14(m, 4H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,13(s, 2H).

Masa, m/e: 380(M^+), 240(base).

25 Ejemplo 42

3-(4-fluorofenil)-5-[[5-(3-metilisoxazoil)]acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,96(bs, 1H), 9,13(d, J=1,4Hz, 1H), 8,46(d, J=5,6Hz, 1H), 7,49(dd, J=5,4Hz, 8,9Hz, 2H), 7,22(t, J=8,9Hz, 2H), 6,81(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 6,21(s, 1H), 4,09(s, 2H), 2,35(s, 3H).

Masa, m/e: 379(M^+), 240(base).

30 Ejemplo 43

3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-((3-tienil)acetilamino)-isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50-7,44(m, 3H), 7,37-7,35(m, 1H), 7,20(t, J=8,5Hz, 2H), 7,13(d, J=5,0Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 380(M^+), 240(base).

35 A continuación, los compuestos de los Ejemplos 44 - 299 se sintetizaron en forma similar a los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 44

3-fenil-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-fenil-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 8,99(d, J=1,4Hz, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 8,29(bs, 2H), 7,59-7,50(m, 5H), 6,56(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 238(M^+), 77(base).

b: 3-fenil-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,32(d, J=5,6Hz, 1H), 7,53-7,39(m, 10H), 6,73(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 356(M^+), 222(base).

5 Ejemplo 45

5-[(2-(clorofenil)acetilamino)-3-fenil-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(bs, 1H), 8,52(s, 1H), 8,34(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,39(m, 9H), 6,75(dd, J=0,8Hz, 5,4Hz, 1H), 4,06(s, 2H).

Masa, m/e: 390(M^+), 222(base).

10 Ejemplo 46

5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-fenil-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,50(bs, 1H), 8,59(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,46(m, 7H), 7,35(dd, J=7,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,79(dd, J=1,6Hz, 5,4Hz, 1H), 4,32(s, 2H).

Masa, m/e: 424(M^+), 222(base).

15 Ejemplo 47

5-[(3-metilfenil)acetilamino]-3-fenil-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,41(s, 1H), 8,47(s, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,56-7,44(m, 5H), 7,40-7,36(m, 1H), 7,28-7,18(m, 3H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 2,40(s, 3H).

Masa, m/e: 370(M^+), 77(base).

20 Ejemplo 48

5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-fenil-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,35(s, 1H), 8,37(d, J=1,4Hz, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,56-7,44(m, 5H), 7,40-7,36(m, 1H), 7,21-7,16(m, 2H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,39(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M^+), 222(base).

25 Ejemplo 49

3-(3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,03(d, J=1,5Hz, 1H), 8,33(d, J=5,7Hz, 1H), 7,53-7,46(m, 1H), 7,31(dt, J=1,3Hz, 8,1Hz, 1H), 7,28-7,21(m, 3H), 6,92-6,82(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H).

30 Masa, m/e: 256(M^+), 111(base).

b: 3-(3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(s, 1H), 8,52-8,47(bs, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,39(m, 6H), 7,28-7,17(m, 3H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 374(M^+), 91(base).

35 Ejemplo 50

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,58(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,52-7,39(m, 3H), 7,29-7,17(m, 5H), 6,77(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M^+), 109(base).

40

Ejemplo 51

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(s, 1H), 8,57-8,52(bs, 1H), 8,39(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,38(m, 5H), 7,28-7,18(m, 3H), 6,76(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

5 Masa, m/e= 408(M⁺), 240(base).

Ejemplo 52

3-(2-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-clorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,00(d, J=1,3Hz, 1H), 8,29(d, J=5,6Hz, 1H), 7,58-7,40(m, 4H), 6,92(bs, 2H), 6,41(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 272(M⁺), 237(base).

b: 3-(2-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,47(bs, 1H), 8,33(d, J=5,7Hz, 1H), 7,55-7,40(m, 9H), 6,46(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

15 Masa, m/e: 390(M⁺), 91(base).

Ejemplo 53

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,67(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,36(d, J=5,7Hz, 1H), 7,56-7,40(m, 5H), 7,29-7,18(m, 3H), 6,49(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,98(s, 2H).

20 Masa, m/e: 408(M⁺), 109(base).

Ejemplo 54

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,55(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,35(d, J=5,5Hz, 1H), 7,56-7,38(m, 8H), 6,49(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

25 Masa, m/e: 424(M⁺), 256(base).

Ejemplo 55

3-(3-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-clorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,3Hz, 1H), 8,34(d, J=5,5Hz, 1H), 7,56-7,50(m, 2H), 7,45(t, J=7,5Hz, 1H), 7,41(dt, J=1,5Hz, 7,5Hz, 1H), 6,88(bs, 2H), 6,69(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H).

Masa, m/e: 272(M⁺), 127(base).

b: 3-(3-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(s, 1H), 8,50(bs, 1H), 8,38(d, J=5,7Hz, 1H), 7,55-7,32(m, 9H), 6,73(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

35 Masa, m/e: 390(M⁺), 91(base).

Ejemplo 56

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,59(s, 1H), 8,62(bs, 1H), 8,41(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,34(m, 6H), 7,29-7,17(m, 2H), 6,76(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

40 Masa, m/e: 408(W), 256(base).

Ejemplo 57

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(s, 1H), -8,55(bs, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,56-7,33(m, 8H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

5 Masa, m/e: 424(M^+), 256(base),

Ejemplo 58

3-(4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-clorofenil)-4-(4-pirimidinil)-isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,02(d, J=1,2Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,45(m, 4H), 6,88(s, 2H), 6,70(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 272(M^+), 127(base).

b: 3-(4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 9H), 6,73(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

15 Masa, m/e: 390(M^+), 91(base).

Ejemplo 59

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(bs, 1H), 8,61(s, 1H), 8,40(d, J=5,6Hz, 1H), 7,50-7,40(m, 6H), 7,27-7,17(m, 2H), 6,77(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

20 Masa, m/e: 408(M^+), 109(base).

Ejemplo 60

3-(4-clorofenil)-5-[(3-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,66(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49(d, J=8,7Hz, 2H), 7,46-7,40(m, 1H), 7,42(d, J=8,7Hz, 2H), 7,20-7,12(m, 3H), 6,77(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

25 Masa, m/e: 408(M^+), 109(base).

Ejemplo 61

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(bs, 1H), 8,53(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,39(m, 8H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,06(s, 2H).

30 Masa, m/e: 424(M^+), 256(base).

Ejemplo 62

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(4-clorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,52(s, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,72(d, J=8,1Hz, 1H), 7,50-7,40(m, 6H), 7,36-7,31(m, 1H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

35 Masa, m/e: 468(M^+), 256(base).

Ejemplo 63

3-(4-clorofenil)-5-[(2-yodofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,37(bs, 1H), 8,50(s, 1H), 8,38(d, J=5,6Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,50-7,46(m, 4H), 7,42(d, J=8,5Hz, 2H), 7,18-7,14(m, 1H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

40 Masa, m/e: 516(M^+), 256(base).

Ejemplo 64

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(bs, 1H), 8,80(s, 1H), 8,44(d, J=5,8Hz, 1H), 7,50(d, J=8,5Hz, 2H), 7,43(d, J=8,5Hz, 2H), 7,17-7,06(m, 3H), 6,80(dd, J=1,6Hz, 5,8Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

5 Masa, m/e: 426(M^+), 127(base).

Ejemplo 65

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(bs, 1H), 8,82(s, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50(d, J=8,9Hz, 2H), 7,43(d, J=8,9Hz, 2H), 6,98-6,93(m, 2H), 6,90-6,84(m, 1H), 6,80(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

10 Masa, m/e= 426(M^+), 256(base).

Ejemplo 66

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,64(bs, 1H), 8,70(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50(d, J=8,5Hz, 2H), 7,43(d, J=8,5Hz, 2H), 7,40-7,37(m, 1H), 7,07-7,01(m, 2H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,01(s, 2H).

15 Masa, m/e: 426(M^+), 127(base).

Ejemplo 67

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(bs, 1H), 8,72(s, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51-7,41(m, 5H), 7,27(dd, J=2,7Hz, 8,5Hz, 1H), 7,11(dt, J=2,7Hz, 8,1Hz, 1H), 6,73(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,03(s, 2H)

20 Masa, m/e: 442(M^+), 256(base).

Ejemplo 68

5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-clorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,54(bs, 1H), 8,64(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49(d, J=8,5Hz, 2H), 7,43(d, J=8,5Hz, 2H), 7,40-7,34(m, 2H), 7,17(dt, J=1,2Hz, 8,9Hz, 1H), 6,79(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,13(s, 2H).

25 Masa, m/e: 442(M^+), 256(base).

Ejemplo 69

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(bs, 1H), 8,70(s, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,48(m, 3H), 7,44-7,36(m, 4H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

30 Masa, m/e: 458(M^+), 256(base).

Ejemplo 70

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(bs, 1H), 8,60(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,47(m, 4H), 7,42(d, J=8,5Hz, 2H), 7,35(dd, J=7,3Hz, 8,4Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,31(s, 2H).

35 Masa, m/e: 458(M^+), 256(base).

Ejemplo 71

3-(4-clorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,33(bs, 1H), 8,46(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,49-7,40(m, 5H), 7,34(dd, J=1,4Hz, 7,5Hz, 1H), 7,08(dt, J=1,4Hz, 7,5Hz, 1H), 6,99(d, J=8,1Hz, 1H), 6,73(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 3,80(s, 3H).

40

Masa, m/e: 426(M^+), 91(base).

Ejemplo 72

3-(4-clorofenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,41(bs, 1H), 8,60(d, J=1,4Hz, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=8,9Hz, 2H), 7,42-7,37(m, 3H), 6,99-6,94(m, 3H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 3,83(s, 3H).

5 Masa, m/e: 420(M^+), 148(base).

Ejemplo 73

3-(4-clorofenil)-5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(bs, 1H), 8,61(d, J=1,5Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,47(d, J=8,5Hz, 2H), 7,27(d, J=8,5Hz, 2H), 7,14(t, J=8,1Hz, 1H), 7,00(dd, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 6,95(dd, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 6,72(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,88(s, 3H).

Masa, m/e: 450(M^+), 178(base).

Ejemplo 74

3-(4-clorofenil)-5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,34(bs, 1H), 8,58(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=8,5Hz, 2H), 7,41(d, J=8,5Hz, 2H), 6,96-6,89(m, 3H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,85(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,76(s, 3H).

Masa, 450(M^+), 178(base),

Ejemplo 75

3-(4-clorofenil)-5-[(3,5-dimetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(bs, 1H), 8,70(d, J=1,3Hz, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=8,5Hz, 2H), 7,41(d, J=8,5Hz, 2H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 6,54-6,50(m, 3H), 3,84(s, 2H), 3,81(s, 6H).

Masa, m/e: 450(M^+), 178(base).

Ejemplo 76

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

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,35(bs, 1H), 8,41(d, J=1,4Hz, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48(d, J=8,5Hz, 2H), 7,40(d, J=8,5Hz, 2H), 7,37-7,31(m, 4H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,35(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M^+), 256(base).

Ejemplo 77

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

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(s, 1H), 8,48(d, J=1,2Hz, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,50-7,47(m, 2H), 7,43-7,36(m, 3H), 7,27-7,19(m, 3H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 2,39(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M^+), 105(base).

Ejemplo 78

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

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,31(bs, 1H), 8,38(d, J=1,4Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=8,5Hz, 2H), 7,40(d, J=8,5Hz, 2H), 7,20(s, 2H), 7,15(s, 1H), 6,73(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,87(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,30(s, 3H).

Masa, m/e: 418(M^+), 146(base).

Ejemplo 79

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

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,37(bs, 1H), 8,57(s, 1H), 8,40(d, J=5,6Hz, 1H), 7,81(d, J=8,1Hz, 1H), 7,68-7,54(m, 3H), 7,49(d, J=8,5Hz, 2H), 7,42(d, J=8,5Hz, 2H), 6,77(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,12(s, 2H).

Masa, m/e: 458(M^+), 256(base).

Ejemplo 80

3-(4-clorofenil)-5-(2-fenilpropionilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(bs, 1H), 8,56(d, 1,3Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49-7,38(m, 9H), 6,72(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,92(q, J=7,1Hz, 1H), 1,68(d, J=7,1Hz, 3H).5 Masa, m/e: 404(M⁺), 91(base).

Ejemplo 81

3-(4-clorofenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(bs, 1H), 9,07(d, J=1,3Hz, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51(d, J=8,5Hz, 2H), 7,45(d, J=8,5Hz, 2H), 7,31-7,27(m, 4H), 7,20-7,16(m, 1H), 6,77(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,12(t, J=7,5Hz, 2H), 2,97(t, J=7,5Hz, 2H).10 Masa, m/e= 404(M⁺), 105(base).

Ejemplo 82

3-(4-clorofenil)-5-[(1-fenil-ciclopropano)carbonilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(bs, 1H), 8,21(d, J=1,4Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,56-7,45(m, 7H), 7,40-7,37(m, 2H), 6,69(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 1,81(q, J=3,5Hz, 2H), 1,31(q, J=3,5Hz, 2H).15 Masa, m/e: 416(M⁺), 117(base).

Ejemplo 83

3-(3-bromofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-bromofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,4Hz, 1H), 8,34(d, J=5,7Hz, 1H), 7,71-7,66(m, 2H), 7,46(dt, J=1,3Hz, 7,7Hz, 1H), 7,39(t, J=7,7Hz, 1H), 6,90(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H).Masa, m/e 316(M⁺), 76(base).

b: 3-(3-bromofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(s, 1H), 8,50(bs, 1H), 8,39(d, J=5,7Hz, 1H), 7,68(dt, J=1,9Hz, 6,9Hz, 1H), 7,65-7,63(m, 1H), 7,52-7,35(m, 7H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,94(s, 2H).25 Masa, m/e: 434(M⁺), 91(base).

Ejemplo 84

3-(3-bromofenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,58(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,41(d, J=5,7Hz, 1H), 7,69(dt, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,66-7,64(m, 1H), 7,47-7,36(m, 4H), 7,29-7,17(m, 2H), 6,77(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,97(s, 2H).30 Masa, m/e: 452(M⁺), 109(base).

Ejemplo 85

3-(3-bromofenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(s, 1H), 8,55(dd, J=1,3Hz, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,68(dt, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,67-7,64(m, 1H), 7,56-7,45(m, 2H), 7,45-7,35(m, 4H), 6,76(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,07(s, 2H).35 Masa, m/e: 468(M⁺), 125(base).

Ejemplo 86

3-(3-bromofenil)-5-[(2-bromofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,72(dd, J=0,8Hz, 8,8Hz, 1H), 7,68(dt, J=1,9Hz, 6,9Hz, 1H), 7,67-7,64(m, 1H), 7,51-7,31(m, 5H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,5Hz, 1H), 4,09(s, 2H).40 Masa, m/e: 512(M⁺), 300(base).

Ejemplo 87

3-(3-bromofenil)-5-[2-cloro-4-fluorofenil]acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,49(s, 1H), 8,73(s, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,69(dt, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,67-7,65(m, 1H), 7,48-7,36(m, 3H), 7,28(dd, J=2,7Hz, 8,1Hz, 1H), 7,12(td, J=2,7Hz, 8,1Hz, 1H), 6-79(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

Masa, m/e: 486(M^+), 143(base).

Ejemplo 88

3-(3-bromofenil)-5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,56(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,43(d, J=5,7Hz, 1H), 7,69(dt, J=1,8Hz, 7,1Hz, 1H), 7,67-7,64(m, 1H), 7,44-7,34(m, 4H), 7,17(td, J=1,7Hz, 8,1Hz, 1H), 6,79(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 4,15(d, J=1,5Hz, 2H).

Masa, m/e: 486(M^+), 143(base).

Ejemplo 89

3-(3-bromofenil)-5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,69(dt, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,67-7,64(m, 1H), 7,49(d, J=8,1Hz, 2H), 7,44-7,33(m, 3H), 6,78(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,32(s, 2H).

Masa, m/e: 502(M^+), 300(base).

Ejemplo 90

3-(3-bromofenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,43(s, 1H), 8,61(d, J=1,3Hz, 1H), 8,39(d, J=5,5Hz, 1H), 7,68(dt, J=2,1Hz, 6,9Hz, 1H), 7,66-7,62(m, 1H), 7,43-7,36(m, 3H), 7,00-6,93(m, 3H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,84(s, 3H).

Masa, m/e: 464(M^+), 148(base).

Ejemplo 91

3-(3-bromofenil)-5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,36(s, 8,59(d, J=1,4Hz, 1H), 8,39(d, J=5,7Hz, 1H), 7,67(dt, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,66-7,63(m, 1H), 7,42-7,34(m, 2H), 6,98-6,89(m, 3H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H), 3,86(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H).

Ejemplo 92

3-(3-bromofenil)-5-[(2-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,37(s, 1H), 8,42(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,5Hz, 1H), 7,68(dt, J=2,1Hz, 6,6Hz, 1H), 7,65-7,62(m, 1H), 7,43-7,31(m, 6H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,5Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 2,36(s, 3H).

30 Masa, m/e: 448(M^+), 132(base).

Ejemplo 93

3-(3-bromofenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,39(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,39(d, J=5,7Hz, 1H), 7,68(dt, J=2,1Hz, 6,9Hz, 1H), 7,66-7,63(m, 1H), 7,42-7,35(m, 3H), 7,29-7,18(m, 3H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 2,40(s, 3H).

35 Masa, m/e: 448(M^+), 132(base).

Ejemplo 94

3-(3-bromofenil)-5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,33(s, 1H), 8,39(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,7Hz, 1H), 7,68(dt, J=1,9Hz, 6,9Hz, 1H), 7,65-7,62(m, 1H), 7,41-7,34(m, 2H), 7,21(bs, 2H), 7,15(bs, 1H), 6,72(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,39(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 462(M⁺), 119(base).

Ejemplo 95

3-(3-bromofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-trifluorometilfenil)-acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,82(d, J=8,1Hz, 1H), 7,71-7,63(m, 3H), 7,61-7,54(m, 2H), 7,43-7,36(m, 2H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,13(s, 2H).

Masa, m/e: 502(M⁺), 159(base).

Ejemplo 96,

3-(4-bromofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-bromofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,5Hz, 1H), 8,34(d, J=5,8Hz, 1H), 7,66(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 2H), 7,41(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 2H), 6,87(bs, 2H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 315(M⁺), 173(base).

b: 3-(4-bromofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,66-7,63(m, 2H), 7,51-7,34(m, 7H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 434(M⁺), 91(base).

Ejemplo 97

3-(4-bromofenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,57(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,67-7,63(dt, J=2,1Hz, 8,5Hz, 2H), 7,47-7,40(m, 2H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,28-7,18(m, 2H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 452(M⁺), 109(base).

Ejemplo 98

3-(4-bromofenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,40(d, J=5,8Hz, 1H), 7,67-7,63(m, 2H), 7,54-7,40(m, 4H), 7,37-7,34(m, 2H), 6,77(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 468(M⁺), 125(base).

Ejemplo 99

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

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,5Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,41-7,24(m, 3H), 6,92(bs, 2H), 6,60(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 274(M⁺), 52(base).

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(s, 1H), 8,49(d, J=1,2Hz, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,35(m, 6H), 7,30-7,24(m, 2H), 6,74(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3-95(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M⁺), 91(base).

Ejemplo 100

3-(2,3-difluorofenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,63(s, 1H), 8,62(d, J=1,2Hz, 1H), 8,44(d, J=5,8Hz, 1H), 7,47-7,36(m, 3H), 7,31-7,19(m, 4H), 6,68(dt, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,98(d, J=1,2Hz, 2H).

5 Masa, m/e: 410(M^+), 109(base):

Ejemplo 101

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,51(s, 1H), 8,55(d, J=0,8Hz, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,36(m, 5H), 7,29-7,24(m, 2H), 6,67(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

10 Masa, m/e: 426(M^+), 125(base)

Ejemplo 102

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

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

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,02(d, J=1,2Hz, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51(dt, J=6,6Hz, 8,5Hz, 1H), 7,08-6,97(m, 2H), 6,92(bs, 2H), 6,60(td, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 274(M^+), 129(base).

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,40(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,39(m, 6H), 7,06(dt, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,97(dt, J=2,3Hz, 9,3Hz, 1H), 6,65(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

20 Masa, m/e: 392(M^+), 91(base).

Ejemplo 103

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(bs, 1H), 8,61(d, J=1,4Hz, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,44-7,41(m, 2H), 7,28-7,24(m, 1H), 7,20(t, J=9,6Hz, 1H), 7,09-7,04(m, 1H), 7,00-6,95(m, 1H), 6,71(td, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e: 410(M^+), 109(base).

Ejemplo 104

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,47-7,43(m, 1H), 7,19(d, J=7,7Hz, 1H), 7,16-7,12(m, 2H), 7,07(dt, J=2,3Hz, 7,7Hz, 1H), 6,98(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,68(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 410(M^+), 258(base).

Ejemplo 105

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

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,49(bs, 1H), 8,53(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,40(m, 5H), 7,09-7,04(m, 1H), 6,98(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,67(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M^+), 258(base).

Ejemplo 106

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,47(bs, 1H), 9,02(d, J=1,5Hz, 1H), 8,52(s, 1H), 8,41(d, J=5,2Hz, 1H), 7,72(d, J=8,1Hz, 1H), 7,54-7,45(m, 3H), 7,36-7,32(m, 1H), 7,09-6,95(m, 1H), 6,67(td, J=1,5Hz, 5,2Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

Masa, m/e: 470(M⁺), 258(base).

Ejemplo 107

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-yodofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,52(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,49-7,48(m, 2H), 7,18-7,14(m, 1H), 7,06(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,98(dt, J=2,3Hz, 8,9Hz, 1H), 6,67(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,10(s, 2H).

Masa, m/e: 518(M⁺), 258(base).

Ejemplo 108

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

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,64(s, 1H), 8,79(d, J=1,2Hz, 1H), 8,46(d, J=5,6Hz, 1H), 7,53(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,40(dt, J=6,6Hz, 8,5Hz, 1H), 7,10-7,05(m, 1H), 7,01-6,92(m, 3H), 6,72(td, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

Masa, m/e: 428(M⁺), 254(base).

Ejemplo 109

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

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,67(s, 1H), 8,79(s, 1H), 8,46(d, J=5,6Hz, 1H), 7,53(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,18-7,05(m, 4H), 6,99(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,72(td, J=1,9Hz, 5,6Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

Masa, m/e: 428(M⁺), 258(base).

Ejemplo 110

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2,6-difluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,69(s, 1H), 8,69(s, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,53(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,45-7,37(m, 1H), 7,10-6,96(m, 4H), 6,71(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,01(s, 2H).

Masa, m/e: 428(M⁺), 258(base).

Ejemplo 111

5-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetil]amino-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,52(bs, 1H), 8,71(s, 1H), 8,45(d, J=5,4Hz, 1H), 7,53(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,45(dd, J=5,8Hz, 8,5Hz, 1H), 7,28(dd, J=2,7Hz, 8,1Hz, 1H), 7,14-7,05(m, 2H), 6,99(dt, J=2,3Hz, 9,6Hz, 1H), 6,71(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

Masa, m/e: 444(M⁺), 258(base).

Ejemplo 112

30 3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,59(s, 1H), 8,64(s, 1H), 8,44(d, J=5,2Hz, 1H), 7,53(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,42-7,35(m, 2H), 7,16(dt, J=1,5Hz, 8,9Hz, 1H), 7,10-7,05(m, 1H), 6,99(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,78(td, J=1,9Hz, 5,2Hz, 1H), 4,14(s, 2H).

Masa, m/e: 444(M⁺), 258(base).

35 Ejemplo 113

5-[(2,4-diclorofenil)acetilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 10,11(bs, 1H), 8,70(s, 1H), 8,46(d, J=5,6Hz, 1H), 7,55-7,50(m, 2H), 7,42-7,36(m, 2H), 7,10-7,05(m, 1H), 7,01-6,96(m, 1H), 6,71(td, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 4,04(s, 2H).

Masa, m/e: 460(M⁺), 258(base).

40 Ejemplo 114

5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,51(bs, 1H), 8,60(s, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,48(m, 3H), 7,35(dd, J=7,7Hz, 8,5Hz, 1H), 7,07(dt, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 6,98(dt, J=2,7Hz, 9,6Hz, 1H), 6,70(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,31(s, 2H).

Masa, m/e: 460(M^+), 258(base).

Ejemplo 115

5 3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(s, 1H), 8,46(d, J=1,2Hz, 1H), 8,38(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dt, J=6,6Hz, 8,5Hz, 1H), 7,45(dt, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 7,34(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,11-7,03(m, 2H), 7,00-6,94(m, 2H), 6,64(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 3,81(s, 3H).

Masa, m/e: 422(M^+), 91(base).

10 Ejemplo 116

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(s, 1H), 8,59(d, J=1,4Hz, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dt, J=-6,6Hz, 8,5Hz, 1H), 7,40(t, J=7,7Hz, 1H), 7,06(dt, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 6,99-6,94(m, 4H), 6,66(td, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,83(s, 3H).

Masa, m/e: 422(M^+), 148(base).

15 Ejemplo 117

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,51(s, 1H), 8,62(d, J=1,7Hz, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,14(t, J=7,7Hz, 1H), 7,08-7,03(m, 1H), 7,01-6,94(m, 3H), 6,64(td, J=1,7Hz, 5,4Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,89(s, 3H).

20 Masa, m/e: 452(M^+), 178(base).

Ejemplo 118

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,39(s, 1H), 8,58(d, J=1,4Hz, 1H), 8,40(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,06(dt, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,99-6,90(m, 4H), 6,65(td, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,86(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H).

25 Masa, m/e: 452(M^+), 178(base).

Ejemplo 119

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3,5-dimetilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,49(s, 1H), 8,70(d, J=1,7Hz, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,09-7,04(m, 1H), 7,00-6,95(m, 1H), 6,66(td, J=1,7Hz, 5,6Hz, 1H), 6,54(d, J=2,3Hz, 2H), 6,51(t, J=2,3Hz, 1H), 3,84(s, 2H), 3,81(s, 6H).

30

Masa, m/e: 452(M^+), 178(base).

Ejemplo 120

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(s, 1H), 8,41(d, J=1,54Hz, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,42-7,31(m, 4H), 7,08-7,03(m, 1H), 6,97(dt, J=2,3Hz, 8,9Hz, 1H), 6,64(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,36(s, 3H).

35

Masa, m/e: 406(M^+), 258(base).

Ejemplo 121

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,43(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,49(m, 1H), 7,40-7,36(m, 1H), 7,28-7,20(m, 3H), 7,09-7,04(m, 1H), 7,00-6,95(m, 1H), 6,76(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 2,40(s, 3H).

40

Masa, m/e: 406(M^+), 258(base).

Ejemplo 122

3-(2,4-difluorofenil)-5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,36(s, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 8,38(s, 1H), 7,50(dt, J=6,2Hz, 8,1Hz, 1H), 7,20(bs, 2H), 7,15(s, 1H), 7,06(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,97(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,64(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 420(M^+), 258(base).

Ejemplo 123

3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-trifluorometilfenil)acetilamino]isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(s, 1H), 8,57(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,82(d, J= 8,1Hz, 1H), 7,67(t, J=6,9Hz, 1H), 7,59-7,49(m, 3H), 7,07(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,98(dt, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,68(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,12(s, 2H).

Masa, m/e: 460(M^+), 258(base).

Ejemplo 124

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

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,49(bs, 1H), 9,07(d, J=1,5Hz, 1H), 8,48(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,31-7,26(m, 5H), 7,11-7,06(m, 1H), 7,03-6,98(m, 1H), 6,73(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,12(t, J=7,5Hz, 2H), 2,98(t, J=7,5Hz, 2H).

Masa, m/e: 406(M^+), 91(base).

Ejemplo 125

3-(2,4-difluorofenil)-5-(1-fenilciclopropancarbonilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(bs, 1H), 8,35(d, J=5,8Hz, 1H), 8,21(d, J=1,3Hz, 1H), 7,57-7,46(m, 6H), 7,05(dt, J=2,5Hz, 8,5Hz, 1H), 6,95(dt, J=2,5Hz, 9,3Hz, 1H), 6,61(td, J=1,3Hz, 5,8Hz, 1H), 1,85(q, J=3,9Hz, 2H), 1,31(q, J=3,9Hz, 2H).

Masa, m/e: 418(M^+), 117(base).

Ejemplo 126

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

25 a: 5-amino-3-(2,6-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,02(d, J=1,5Hz, 1H), 8,34(d, J=5,4Hz, 1H), 7,58-7,50(m, 1H), 7,11-7,07(m, 2H), 6,94(bs, 2H), 6,57-6,54(m, 1H).

Masa, m/e: 274(M^+), 129(base).

b: 3-(2,6-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(s, 1H), 8,48(d, J=1,2Hz, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 7,58-7,41(m, 6H), 7,11-7,06(m, 2H), 6,60(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

Masa, m/e: 392(M^+), 91(base).

Ejemplo 127

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

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,53(s, 1H), 8,54(bs, 1H), 8,40(d, J=5,8Hz, 1H), 7,59-7,38(m, 5H), 7,10-7,06(m, 2H), 6,62(d, J=4,6Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M^+), 258(base).

Ejemplo 128

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

40 a: 5-amino-3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,04(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,7Hz, 1H), 7,55-7,10(m, 3H), 6,90(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,4Hz,

5,7Hz, 1H).

Masa, m/e: 274(M⁺), 129(base).

b: 3-(3,4-difluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,37(s, 1H), 8,50(d, J=0,8Hz, 1H), 8,40(d, J=5,5Hz, 1H), 7,52-7,20(m, 8H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,94(s, 1H).

Masa, m/e: 392(M⁺), 91(base).

Ejemplo 129

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

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

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,00(d, J=1,6Hz, 1H), 8,32(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47(dd, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,31(dd, J=2,7Hz, 8,5Hz, 1H), 7,16(dt, J=2,7Hz, 8,5Hz, 1H), 6,93(bs, 2H), 6,42(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 2,41(s, 3H).

Masa, m/e: 290(M⁺), 255(base).

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

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(bs, 1H), 8,47(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51-7,40(m, 6H), 7,29(dd, J=2,3Hz, 8,1Hz, 1H), 7,15(dt, J=2,7Hz, 8,5Hz, 1H), 6,47(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e= 408(M⁺), 91(base).

Ejemplo 130

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

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,65(s, 1H), 8,60(d, J=1,2Hz, 1H), 8,40(d, J=5,8Hz, 1H), 7,46-7,41(m, 3H), 7,31-7,16(m, 4H), 6,50(dd, J=1,2Hz, 5,8Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e= 426(M⁺), 109(base).

Ejemplo 131

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

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,52(s, 1H), 8,52(d, J=1,2Hz, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,49-7,40(m, 4H), 7,29(dd, J=2,7Hz, 8,3Hz, 1H), 7,16(td, J=2,7Hz, 8,3Hz, 1H), 6,49(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 274(base).

Ejemplo 132

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

a: 5-Amino-3-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,75-7,15(m, 3H), 6,89(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 290(M⁺), 145(base).

b: 3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,50(d, J=1,4Hz, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,56(dd, J=2,3Hz, 6,9Hz, 1H), 7,52-7,32(m, 6H), 7,28(t, J=8,5Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 408(M⁺), 91(base).

Ejemplo 133

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

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,55(s, 1H), 8,63(s, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55(t, J=7,7Hz, 1H), 7,47-7,40(m, 2H), 7,30(dd, J=1,9Hz, 8,9Hz, 1H), 7,27(dd, J=1,2Hz, 7,7Hz, 1H), 7,24-7,17(m, 2H), 6,78(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M⁺), 109(base).

Ejemplo 134

3-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

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

- 5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,02(d, J=1,3Hz, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47(t, J=7,7Hz, 1H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 8,5Hz, 1H), 7,28(dd, J=1,9Hz, 9,2Hz, 1H), 6,91(bs, 2H), 6,61(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 290(M⁺), 145(base).

b: 3-(2-fluoro-4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(bs, 1H), 8,49(d, J=1,4Hz, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 6H), 7,32(dd, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 7,25(dd, J=1,9Hz, 9,3Hz, 1H), 6,66(td, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 91(base).

Ejemplo 135

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

- 15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,62(s, 1H), 8,61(d, J=1,5Hz, 1H), 8,44(d, J=5,2Hz, 1H), 7,49-7,40(m, 3H), 7,33(dd, J=1,9Hz, 7,7Hz, 1H), 7,28-7,24(m, 2H), 7,20(t, J=8,5Hz, 1H), 6,69(td, J=1,5Hz, 5,2Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e: 426(M⁺), 109(base).

Ejemplo 136

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

- 20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,42(d, J=5,8Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,49-7,45(m, 2H), 7,42-7,40(m, 2H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 8,5Hz, 1H), 7,26(dd, J=2,3Hz, 8,9Hz, 1H), 6,49(td, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 274(base).

Ejemplo 137

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

a: 5-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,5Hz, 1H), 8,36(d, J=5,8Hz, 1H), 7,55(t, J=8,1Hz, 1H), 7,35(dd, J=1,9Hz, 9,3Hz, 1H), 7,28-7,26(m, 1H), 6,91(bs, 2H), 6,72(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 290(M⁺), 145(base).

b: 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,37(bs, 1H), 8,50(d, J=1,3Hz, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54(t, J=8,5Hz, 1H), 7,49-7,45(m, 3H), 7,41-7,39(m, 2H), 7,29(dd, J=1,9Hz, 8,9Hz, 1H), 7,22-7,20(m, 1H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

Masa, m/e: 408(M⁺), 91(base).

Ejemplo 138

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

- 35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(s, 1H), 8,55(d, J=1,2Hz, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,57-7,52(m, 2H), 7,48-7,46(m, 1H), 7,43-7,40(m, 2H), 7,30(dd, J=1,9Hz, 8,9Hz, 1H), 7,23-7,21(m, 1H), 6,77(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 4,06(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 274(base).

Ejemplo 139

3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(d, J=1,5Hz, 1H), 8,36(d, J=5,8Hz, 1H), 7,77(dd, J=1,5Hz, 6,4Hz, 1H), 7,48-7,44(m, 1H),

7,28;7,25(m, 1H), 6,88(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 334(M⁺), 94(base).

b: 3-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,51(bs, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,71(dd, J=6,6Hz, 2,3Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 6H), 7,25-7,23(m, 1H), 6,74(dd, J=5,4Hz, 1,5Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 452(M⁺), 91(base).

Ejemplo 140

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

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 10,09(s, 1H), 8,55(bs, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,72(dd, J=2,1Hz, 6,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,47-7,39(m, 4H), 7,28-7,24(m, 1H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,06(s, 2H).

Masa, m/e: 486(M⁺), 125(base).

Ejemplo 141

3-(3,4-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(d, J=1,5Hz, 1H), 8,37(d, J=5,8Hz, 1H), 7,66(d, J=1,9Hz, 1H), 7,60(d, J=8,1Hz, 1H), 7,37(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,89(bs, 2H), 6,72(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 305(M⁺), 161(base).

b: 3-(3,4-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,60-7,57(m, 2H), 7,52-7,39(m, 5H), 7,30(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,75(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 424(M⁺), 91(base).

Ejemplo 142

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

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,56(s, 1H), 8,63(s, 1H), 8,45(d, J=5,8Hz, 1H), 7,62-7,59(m, 2H), 7,47-7,41(x, 2H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 7,28-7,18(m, 2H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M⁺), 109(base).

Ejemplo 143,

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

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(s, 1H), 8,56(d, J=1,2Hz, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 7,61-7,58(m, 2H), 7,55-7,38(m, 4H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 459(M⁺+1), 125(base).

Ejemplo 144

3-(3,5-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3,5-diclorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,05(d, J=1,3Hz, 1H), 8,39(d, J=5,5Hz, 1H), 7,54(t, J=1,9Hz, 1H), 7,43(d, J=1,9Hz, 2H), 6,91(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H).

Masa, m/e: 306(M⁺), 161(base).

b: 3-(3,5-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,51(d, J=1,3Hz, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54(t, J=1,9Hz, 1H), 7,52-7,39(m, 5H), 7,37(d, J=1,9Hz, 2H), 6,74(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 424(M⁺), 91(base).

Ejemplo 145

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

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,57(s, 1H), 8,64(d, J=1,4Hz, 1H), 8,47(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55(t, J=1,9Hz, 1H), 7,48-7,40(m, 2H), 7,38(d, J=1,9Hz, 2H), 7,30-7,24(m, 1H), 7,20(t, J=8,9Hz, 1H), 6,77(dd, J=1,4Hz, 5,5Hz, 1H), 3,97(d, J=1,2Hz, 2H).

Masa, m/e= 442(M⁺), 109(base).

Ejemplo 146

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

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(s, 1H), 8,56(d, J=1,3Hz, 1H), 8,45(d, J=5,4Hz, 1H), 7,56-7,52(m, 2H), 7,50-7,40(m, 3H), 7,38(d, 2H), 6,75(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 458(M⁺), 125(base).

Ejemplo 147

3-(2,6-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

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

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,00(d, J=1,4Hz, 1H), 8,30(d, J=5,6Hz, 1H), 7,50-7,43(m, 3H), 7,00(bs, 2H), 6,29(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H). Masa, m/e: 306(M⁺), 271(base).

b: 3-(2,6-diclorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,47(s, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,52-7,42(m, 8H), 6,34(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

20 Masa, m/e: 424(M⁺), 91(base).

Ejemplo 148

3-(2,6-diclorofenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,68(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,38(d, J=5,6Hz, 1H), 7,50-7,43(m, 5H), 7,29-7,19(m, 2H), 6,37(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,99(s, 2H).

25 Masa, m/e: 442(M⁺), 109(base).

Ejemplo 149

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,55(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,55-7,40(m, 7H), 6,36(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,09(s, 2H).

30 Masa, m/e: 460(M⁺), 125(base).

Ejemplo 150

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

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

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(d, J=1,5Hz, 1H), 8,39(d, J=5,8Hz, 1H), 7,31-7,25(m, 1H), 7,21-7,13(m, 1H), 6,92(bs, 2H), 6,60(dt, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 292(M⁺), 147(base).

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(s, 1H), 8,50(d, J=1,2Hz, 1H), 8,44(d, J=5,8Hz, 1H), 7,52-7,39(m, 5H), 7,30-7,13(m, 2H), 6,64(dt, J=1,2Hz, 5,8Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

40 Masa, m/e: 410(M⁺), 91(base).

Ejemplo 151

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)-3-(2,3,4-trifluorofenil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(s, 1H), 8,63(d, J=1,2Hz, 1H), 8,47(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48-7,41(m, 2H), 7,31-7,14(m, 4H), 6,68(dt, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

5 Masa, m/e: 428(M^+), 109(base).

Ejemplo 152

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,49(s, 1H), 8,56(d, J=1,2Hz, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,41(m, 3H), 7,31-7,25(m, 2H), 7,20-7,13(m, 1H), 6,67(dt, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

10 Masa, m/e: 444(M^+), 125(base).

Ejemplo 153

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

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

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,04(d, J=1,5Hz, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,43-7,37(m, 1H), 7,16-7,09(m, 1H), 6,91(bs, 2H), 6,63(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 292(M^+), 147(base),

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,43(s, 1H), 8,50(bs, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,36(m, 6H), 7,13-7,07(m, 1H), 6,68-6,67(m, 1H), 3,94(s, 2H).

20 Masa, m/e: 410(M^+), 91(base).

Ejemplo 154

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(2,4,5-trifluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(s, 1H), 8,63(d, J=1,2Hz, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,45-7,37(m, 3H), 7,29-7,18(m, 2H), 7,14-7,09(m, 1H), 6,71(dt, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

25 Masa, m/e: 428(M^+), 109(base),

Ejemplo 155,

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(s, 1H), 8,55(bs, 1H), 8,45(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,36(m, 5H), 7,14-7,08(m, 1H), 6,71-6,69(m, 1H), 4,07(s, 2H).

30 Masa, m/e: 444(M^+), 276(base).

Ejemplo 156

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

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,03(d, J=1,3Hz, 1H), 8,38(d, J=5,7Hz, 1H), 7,07-6,50(m, 5H).

35 Masa, m/e: 292(M^+), 147(base).

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(s, 1H), 8,49(d, J=1,2Hz, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,40(m, 5H), 6,89-6,82(m, 2H), 6,61(dd, J=5,4Hz, 1,2Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

Masa, m/e: 410(M^+), 91(base).

40

Ejemplo 157

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,64(s, 1H), 8,62(bs, 1H), 8,45(d, J=5,4Hz, 1H), 7,47-7,41(m, 2H), 7,29-7,18(m, 2H), 6,90-6,83(m, 2H), 6,65(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,98(s, 2H).

5 Masa, m/e: 428(M⁺), 276(base).

Ejemplo 158

5-((2-clorofenil)acetilamino)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,52(s, 1H), 8,55(bs, 1H), 8,44(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,53(m, 1H), 7,49-7,47(m, 1H), 7,43-7,40(m, 2H), 6,87(dd, J=7,3Hz, 8,5Hz, 2H), 6,64(d, J=5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

10 Masa, m/e: 444(M⁺), 276(base).

Ejemplo 159

5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(s, 1H), 8,60(d, J=1,5Hz, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,40(t, J=7,9Hz, 1H), 7,00-6,95(m, 3H), 6,89-6,84(m, 2H), 6,61(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,91(s, 2H), 3,84(s, 3H).

15 Masa, m/e: 440(M⁺), 148(base).

Ejemplo 160

5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

a: 5-amino-4-(4-pirimidinil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(d, J=1,5Hz, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,19(t, J=7,7Hz, 2H), 6,94(bs, 2H), 6,71(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 292(M⁺), 147(base).

b: 5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,35(bs, 1H), 8,51(d, J=1,2Hz, 1H), 8,45(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,44(m, 3H), 7,41-7,38(m, 2H), 7,14(t, J=6,2Hz, 2H), 6,75(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,93(s, 2H).

25 Masa, m/e: 410(M⁺), 91(base).

Ejemplo 161

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)-3-(3,4,5-trifluorofenil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,54(s, 1H), 8,64(d, J=1,4Hz, 1H), 8,47(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,39(m, 2H), 7,28-7,13(m, 4H), 6,73(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

30 Masa, m/e: 428(M⁺), 109(base).

Ejemplo 162

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(s, 1H), 8,56(d, J=1,2Hz, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,48-7,40(m, 3H), 7,15(t, J=6,6Hz, 2H), 6,77(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,10(s, 2H).

35 Masa, m/e: 444(M⁺), 125(base).

Ejemplo 163

3-(2-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,99(d, J=1,5Hz, 1H), 8,26(d, J=5,8Hz, 1H), 7,51(td, J=1,7Hz, 7,7Hz, 1H), 7,42(dd, J=1,7Hz, 1H), 7,09(ddd, J=1,0Hz, 7,7Hz, 15,7Hz, 1H), 7,02(d, J=7,7Hz, 1H), 6,83(bs, 2H), 6,55(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

ES 2 375 633 T3

Masa, m/e: 268(M⁺), 123(base).

b: 3-(2-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(s, 1H), 8,47(bs, 1H), 8,31(d, J=5,7Hz, 1H), 7,55-7,22(m, 6H), 7,16-7,05(m, 2H), 6,98(d, J=8,5Hz, 1H), 6,60(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 3,62(s, 3H).

5 Masa, m/e: 386(M⁺), 252(base).

Ejemplo 164

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(2-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,63(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,33(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,49(m, 1H), 7,47-7,39(m, 3H), 7,29-7,16(m, 2H), 7,09(td, J=1,0Hz, 7,3Hz, 1H), 6,99(d, J=8,1Hz, 1H), 6,63(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 3,63(s, 3H).

10 Masa, m/e: 404(M⁺), 252(base).

Ejemplo 165

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,51(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,32(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,45(m, 3H), 7,44-7,38(m, 3H), 7,09(td, J=0,9Hz, 7,3Hz, 1H), 6,99(d, J=8,1Hz, 1H), 6,63(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

15 Masa, m/e: 420(M⁺), 252(base).

Ejemplo 166

3-(3-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,01(d, J=1,3Hz, 1H), 8,30(d, J=5,7Hz, 1H), 7,42(t, J=7,9Hz, 1H), 7,11(m, 3H), 6,87(bs, 2H), 6,76(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,83(s, 3H).

Masa, m/e: 268(M⁺), 77(base).

b: 3-(3-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,35(d, J=5,5Hz, 1H), 7,52-7,37(m, 6H), 7,10-6,95(m, 3H), 6,78(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 3,81(s, 3H).

25 Masa, m/e: 386(M⁺), 91(base).

Ejemplo 167

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,60(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,37(d, J=5,7Hz, 1H), 7,47-7,38(m, 3H), 7,29-7,16(m, 2H), 7,09-6,97(m, 3H), 6,81(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 3,82(s, 3H).

30 Masa, m/e: 404(M⁺-1), 252(base).

Ejemplo 168

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(s, 1H), 8,56-8,50(bs, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,56-7,37(m, 5H), 7,09(m, 3H), 6,79(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 3,81(s, 3H).

35 Masa, m/e: 420(M⁺), 252(base).

Ejemplo 169

3-(4-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,01(d, J=1,5Hz, 1H), 8,30(d, J=5,8Hz, 1H), 7,46-7,43(m, 2H), 7,04-7,00(m, 2H), 6,84(bs, 2H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,88(s, 3H).

ES 2 375 633 T3

Masa, m/e: 268(M⁺), 123(base).

b: 3-(4-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50-7,36(m, 7H), 7,02-6,98(m, 2H), 6,82(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 3,87(s, 3H).

5 Masa, m/e: 386(M⁺), 91(base).

Ejemplo 170

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,57(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,38(m, 4H), 7,27-7,17(m, 2H), 7,03-6,99(m, 2H), 6,83(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 3,87(s, 3H).

10 Masa, m/e: 404(M⁺), 109(base).

Ejemplo 171

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,48-7,46(m, 1H), 7,42-7,38(m, 4H), 7,03-7,00(m, 2H), 6,84(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,06(s, 2H), 3,87(s, 3H).

15 Masa, m/e: 420(M⁺), 135(base).

Ejemplo 172

3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,98(d, J=1,5Hz, 1H), 8,41(d, J=5,8Hz, 1H), 8,31(bs, 2H), 7,47(t, J=8,5Hz, 1H), 7,06(dd, J=2,3Hz, 11,9Hz, 1H), 6,97(dd, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,57(td, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 286(M⁺), 141(base).

b: 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(bs, 1H), 8,47(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,51-7,38(m, 6H), 6,83(dd, J=2,7Hz, 8,5Hz, 1H), 6,75-6,71(m, 2H), 3,93(s, 2H), 3,86(s, 3H).

25 Masa, m/e: 404(M⁺), 91(base).

Ejemplo 173

3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,62(bs, 1H), 8,59(s, 1H), 8,41(d, J=5,8Hz, 1H), 7,45-7,39(m, 3H), 7,27-7,24(m, 1H), 7,19(t, J=9,3Hz, 1H), 6,84(dd, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,77-6,72(m, 2H), 3,96(s, 2H), 3,87(s, 3H).

30 Masa, m/e: 422(M⁺), 270(base).

Ejemplo 174

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,39(d, J=5,8Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 1H), 7,48-7,46(m, 1H), 7,43-7,39(m, 3H), 6,84(dd, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,76-6,72(m, 2H), 4,06(s, 2H), 3,87(s, 3H).

35 Masa, m/e: 438(M⁺), 270(base).

Ejemplo 175

3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-[(2-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(bs, 1H), 8,40(d, J=1,2Hz, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,42-7,31(m, 5H), 6,83(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,75-6,70(m, 2H), 3,92(s, 2H), 3,86(s, 3H), 2,36(s, 3H).

40 Masa, m/e: 418(M⁺), 270(base).

Ejemplo 176

3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,46(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,40(t, J=8,5Hz, 2H), 7,37(t, J=7,3Hz, 1H), 7,26(d, J=7,3Hz, 1H), 7,21(d, J=7,3Hz, 1H), 6,83(dd, J=2,7Hz, 8,9Hz, 1H), 6,75-6,71(m, 2H), 3,88(s, 2H), 3,86(s, 3H), 2,39(s, 3H).

Masa, m/e: 418(M^+), 270(base).

Ejemplo 177

5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,36(bs, 1H), 8,37(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,40(t, J=8,1Hz, 1H), 7,20(s, 2H), 7,15(s, 1H), 6,83(dd, J=2,3Hz, 8,5Hz, 1H), 6,75-6,71(m, 2H), 3,87(s, 2H), 3,86(s, 3H), 2,38(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 432(M^+), 270(base).

Ejemplo 178

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

a: 5-amino-3-(4-etoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,01(d, J=1,5Hz, 1H), 8,30(d, J=5,8Hz, 1H), 7,45-7,41(m, 2H), 7,02-6,99(m, 2H), 6,83(bs, 2H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,11(q, J=6,9Hz, 2H), 1,46(t, J=6,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 282(M^+), 137(base).

b: 3-(4-etilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,39(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,34(d, J=5,8Hz, 1H), 7,50-7,35(m, 7H), 7,00-6,97(m, 2H), 6,82(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,09(q, J=6,9Hz, 2H), 3,92(s, 2H), 1,45(t, J=6,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 400(M^+), 266(base).

Ejemplo 179

3-(4-etoxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,36(m, 4H), 7,27-7,17(m, 2H), 7,01-6,97(m, 2H), 6,85(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,09(q, J=6,9Hz, 2H), 3,92(s, 2H), 1,45(t, J=6,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 418(M^+), 266(base).

Ejemplo 180

3-(4-etoxifenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,36(m, 6H), 7,01-6,97(m, 2H), 6,85(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,12-4,06(m, 4H), 1,45(t, J=6,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 434(M^+), 266(base).

Ejemplo 181

3-(3-benciloxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-benciloxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,99(d, J=1,5Hz, 1H), 8,29(d, J=5,6Hz, 1H), 7,43-7,29(m, 7H), 7,11-7,07(m, 2H), 6,95(bs, 2H), 6,45(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 5,06(s, 2H).

Masa, m/e 344(M^+), 91(base).

b: 3-(3-benciloxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(bs, 1H), 8,46(d, J=1,4Hz, 1H), 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51-7,29(m, 12H), 7,09(dd, J=3,1Hz, 8,9Hz, 1H), 7,04(d, J=3,1Hz, 1H), 6,50(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 5,05(s, 2H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 461(M^+), 91(base).

Ejemplo 182

3-(3-benciloxifenil)-5-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,56(bs, 1H), 8,69(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,26(m, 9H), 7,14-7,09(m, 2H), 7,06(d, J=3,1Hz, 1H), 6,55(dd, J= 1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 5,06(s, 2H), 4,05(s, 2H).

5 Masa, m/e: 513(M⁺), 91(base).

Ejemplo 183

3-(3-benciloxifenil)-5-[(2,4-diclorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,57(bs, 1H), 8,68(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54(d, J=1,9Hz, 1H), 7,43-7,31(m, 9H), 7,10(dd, J=3,1Hz, 8,9Hz, 1H), 7,06(d, J=3,1Hz, 1H), 6,56(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 5,06(s, 2H), 4,05(s, 2H).

10 Masa, m/e: 529(M⁺), 91(base).

Ejemplo 184

3-(3-benciloxifenil)-5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,55(bs, 1H), 8,58(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,49(d, J=8,1Hz, 2H), 7,42-7,29(m, 8H), 7,10(dd, J=3,1Hz, 8,9Hz, 1H), 7,06(d, J=3,1Hz, 1H), 6,55(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 5,06(s, 2H), 4,32(s, 2H).

15 Masa, m/e: 529(M⁺), 91(base).

Ejemplo 185

3-(2,3-dimetoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2,3-dimetoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 8,97(d, J=1,3Hz, 1H), 8,26(d, J=5,8Hz, 1H), 7,19(t, J=7,8Hz, 1H), 7,10(dd, J=1,5Hz, 8,5Hz; 1H), 6,97(dd, J=1,5Hz, 7,8Hz, 1H), 6,86(bs, 2H), 6,56(dd, J=1,3Hz, 5,8Hz, 1H), 3,93(s, 3H), 3,72(s, 3H).

Masa, m/e: 298(M⁺), 267(base).

b:3-(2,3-Dimetoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,51(s, 1H), 8,44(s, 1H), 8,31(d, J=5,7Hz, 1H), 7,52-7,40(m, 5H), 7,18(t, J=7,8Hz, 1H), 7,10(dd, J=1,5Hz, 8,5Hz, 1H), 6,93(dd, J=1,5Hz, 7,8Hz, 1H), 6,61(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 3,91(s, 3H), 3,65(s, 3H).

Masa, m/e: 416(M⁺), 91(base).

Ejemplo 186

3-(2,3-dimetoxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,69(s, 1H), 8,56(s, 1H), 8,34(d, J =5,5Hz, 1H), 7,47-7,40(m, 2H), 7,31-7,15(m, 4H), 6,94(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 6,64(dd, J=1,5Hz, 5,5Hz, 1H), 3,98(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,66(s, 3H).

Masa, m/e: 434(M⁺), 109(base).

Ejemplo 187

3-(2,3-dimetoxifenil)-5-((2-clorofenil)acetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,32(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,38(m, 4H), 7,19(t, J=8,5Hz, 1H), 7,10(dd, J=1,5Hz, 8,5Hz, 1H), 6,94(dd, J=1,5Hz, 7,2Hz, 1H), 6,64(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H), 3,92(s, 3H), 3,66(s, 3H).

Masa, m/e: 450(M⁺), 282(base).

Ejemplo 188

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 a: 5-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 9,02(d, J=1,3Hz, 1H), 8,31(d, J=5,5Hz, 1H), 7,08(dd, J=1,9Hz, 8,4Hz, 1H), 7,02(s, 1H), 7,00(t,

ES 2 375 633 T3

J=8,4Hz, 1H), 6,85(bs, 2H), 6,81(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,96(s, 3H), 3,87(s, 3H).

Masa, m/e: 298(M⁺), 153(base).

b: 3-(3,4-dimetoxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,40(s, 1H), 8,50(bs, 1H), 8,36(d, J=5,7Hz, 1H), 7,52-7,38(m, 5H), 7,04-6,93(m, 3H), 6,84(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 3,94(s, 3H), 3,94(s, 2H), 3,84(s, 3H).

Masa, m/e: 416(M⁺), 91(base).

Ejemplo 189

3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,58(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,38(d, J=5,5Hz, 1H), 7,47-7,39(m, 2H), 7,30-7,16(m, 2H), 7,03(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,99-6,95(m, 2H), 6,87(dd, J=1,3Hz, 5,5Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 3,95(s, 3H), 3,85(s, 3H).

Masa, m/e= 434(M⁺), 282(base).

Ejemplo 190

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(s, 1H), 8,54(s, 1H), 8,37(d, J=5,5Hz, 1H), 7,55-7,50(m, 1H), 7,49-7,45(m, 1H), 7,45-7,38(m, 2H), 7,02(dd, J=1,7Hz, 8,3Hz, 1H), 6,99-6,94(m, 2H), 6,86(dd, J=5,5Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 3,95(s, 3H), 3,84(s, 3H).

Masa, m/e: 450(M⁺), 282(base).

Ejemplo 191

3-(2,3-metilendioxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2,3-metilendioxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,02(d, J=1,5Hz, 1H), 8,39(d, J=5,8Hz, 1H), 7,04-6,91(m, 1H), 6,83-6,81(m, 2H), 6,87(bs, 2H), 6,63(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 5,95(s, 2H).

Masa, m/e: 282(M⁺), 137(base).

b: 3-(2,3-metilendioxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(s, 1H), 8,50(bs, 1H), 8,41(d, J=5,8Hz, 1H), 7,51-7,40(m, 5H), 6,99-6,95(m, 3H), 6,84(dd, J=1,4Hz, 5,8Hz, 1H), 5,89(s, 2H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 400(M⁺), 91(base).

Ejemplo 192

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,3-metilendioxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(s, 1H), 8,54(bs, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,48-7,46(m, 1H), 7,42-7,39(m, 2H), 6,99-6,96(m, 3H), 6,87(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 5,89(s, 2H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 434(M⁺), 266(base).

Ejemplo 193

3-(3,4-metilendioxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3,4-metilendioxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,02(d, J=1,1Hz, 1H), 8,34(d, J=5,7Hz, 1H), 7,05-6,70(m, 6H), 6,06(s, 2H).

Masa, m/e: 282(M⁺), 137(base),

b: 3-(3,4-metilendioxifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,52-7,38(m, 5H), 6,97-6,85(m, 4H), 6,05(s, 2H), 3,93(s, 1H).

40 Masa, m/e: 400(M⁺), 91(base).

Ejemplo 194

3-(3,4-etilendioxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3,4-etilendioxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,03(d, J=1,2Hz, 1H), 8,32(d, J=5,8Hz, 1H), 7,04(bs, 1H), 6,98(d, J=1,2Hz, 2H), 6,86(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 6,82(bs, 2H), 4,35-4,30(m, 4H).

Masa, m/e: 296(M⁺), 151(base).

b: 3-(3,4-etilendioxifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,40(m, 2H), 7,28-7,17(m, 2H), 7,00-6,91(m, 4H), 4,34-4,28(m, 4H), 3,96(s, 2H).

10 Masa, m/e: 432(M⁺), 280(base).

Ejemplo 195

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

a: 5-amino-3-(2-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,99(d, J=1,5Hz, 1H), 8,23(d, J=5,7Hz, 1H), 7,46-7,43(m, 1H), 7,36-7,29(m, 3H), 6,90(bs, 2H), 6,34(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 2,22(s, 3H).

Masa, m/e: 252(M⁺), 130(base).

b: 3-(2-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,50(s, 1H), 8,46(bs, 1H), 8,28(d, J=5,7Hz, 1H), 7,52-7,40(m, 6H), 7,34-7,25(m, 3H), 6,39(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,13(s, 3H).

20 Masa, m/e: 370(M⁺), 91(base).

Ejemplo 196

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,67(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,31(d, J=1,5Hz, 1H), 7,48-7,40(m, 3H), 7,35-7,18(m, 5H), 6,42(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,99(d, J=0,8Hz, 2H), 2,14(s, 3H).

25 Masa, m/e: 388(M⁺), 236(base).

Ejemplo 197

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,55(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,29(d, J=5,7Hz, 1H), 7,56-7,19(m, 8H), 6,41(dd, J=1,3Hz, 5,7Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,14(s, 3H).

30 Masa, m/e: 404(M⁺), 236(base).

Ejemplo 198

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

a: 5-amino-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,00(d, J=1,6Hz, 1H), 8,28(d, J=5,6Hz, 1H), 7,40-7,28(m, 4H), 6,86(bs, 2H), 6,73(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 2,41(s, 3H).

Masa, m/e: 252(M⁺), 91(base).

b: 3-(3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,32(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,21(m, 9H), 6,75(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 2,39(s, 3H).

40 Masa, m/e: 370(M⁺), 91(base)

Ejemplo 199

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

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,60(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,35(d, J= 5,4Hz, 1H), 7,45-7,17(m, 8H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,39(s, 3H).5 Masa, m/e: 388(M^+), 236(base).

Ejemplo 200

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

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,47-7,33(m, 3H), 7,29(s, 1H), 7,24-7,13(m, 4H), 6,79(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,40(s, 3H).10 Masa, m/e: 388(M^+), 236(base).

Ejemplo 201

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

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,52(s, 1H), 8,34(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,20(m, 8H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,39(s, 3H).15 Masa, m/e: 404(M^+), 236(base).

Ejemplo 202

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(bs, 1H), 8,51(s, 1H), 8,34(d, J=5,5Hz, 1H), 7,41(d, J=8,1Hz, 1H), 7,49-7,31(m, 5H), 7,29(s, 1H), 7,23(d, J=7,3Hz, 1H), 6,77(dd, J=1,2Hz, 5,5Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,39(s, 3H).20 Masa, m/e: 448(M^+), 236(base).

Ejemplo 203

5-[(2-yodofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,48(d, J=3,9Hz, 2H), 7,39-7,32(m, 2H), 7,29(s, 1H), 7,24(d, J=9,3Hz, 1H), 7,18-7,12(m, 1H), 6,77(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 4,12(s, 2H), 2,39(s, 3H).

25

Masa, m/e: 496(M^+), 236(base).

Ejemplo 204

2,4-difluorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,62(bs, 1H), 8,78(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,42-7,34(m, 3H), 7,30(s, 1H), 7,24(d, J=6,6Hz, 1H), 7,00-6,91(m, 2H), 6,82(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,40(s, 3H).

30

Masa, m/e: 406(M^+), 236(base).

Ejemplo 205

5-[(2,5-difluorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,85(bs, 1H), 8,79(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,40-7,34(m, 2H), 7,30(bs, 1H), 7,25-7,24(m, 1H), 7,17-7,05(m, 3H), 6,82(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 2,40(s, 3H).

35

Masa, m/e: 406(M^+), 236(base).

Ejemplo 206

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

 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,50(s, 1H), 8,70(s, 1H), 8,38(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45(dd, J=5,8Hz, 8,5Hz, 1H), 7,40-7,33(m, 2H), 7,30-7,23(m, 3H), 7,11(dt, J=2,3Hz, 7,7Hz, 1H), 6,81(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,04(s, 2H), 2,40(s, 3H).

40

Masa, m/e: 422(M^+), 236(base).

Ejemplo 207

5-[2-fluoro-6-clorofenil]acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,58(s, 1H), 8,63(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,41-7,33(m, 4H), 7,30(s, 1H), 7,24(d, J=5,8Hz, 1H), 7,16(dt, J=1,5Hz, 8,9Hz, 1H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,14(d, J=1,5Hz, 2H), 2,40(s, 3H).

5 Masa, m/e: 422(W), 236(base).

Ejemplo 208

5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=7,7Hz, 2H), 7,40-7,32(m, 3H), 7,30(s, 1H), 7,25-7,23(m, 1H), 6,80(dd, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,32(s, 2H), 2,40(s, 3H).10 Masa, m/e: 438(M⁺), 236(base).

Ejemplo 209

5-[(2-metoxifenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,36(s, 1H), 8,44(d, J=1,2Hz, 1H), 8,31(d, J=5,6Hz, 1H), 7,44(dt, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 3H), 7,28(s, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 7,08(t, J=7,3Hz, 1H), 6,99(d, J=8,1Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 3,80(s, 3H), 2,38(s, 3H).Masa, m/e: 400(M⁺), 91(base).

Ejemplo 210

5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(s, 1H), 8,58(s, 1H), 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 7,41-7,32(m, 3H), 7,28(s, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 6,99-6,94(m, 3H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 3,83(s, 3H), 2,39(s, 3H).Masa, m/e: 400(M⁺), 236(base).

Ejemplo 211

5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,37(s, 1H), 8,56(d, J=1,4Hz, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 2H), 7,28(s, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 6,94-6,92(m, 3H), 6,76(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,86(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H), 2,39(s, 3H).Masa, m/e: 430(M⁺), 178(base).

Ejemplo 212

5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,59(d, J=1,5Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,38-7,31(m, 2H), 7,28(s, 1H), 7,22(d, J=6,9Hz, 1H), 7,14(t, J=8,1Hz, 1H), 7,00(dd, J=1,2Hz, 8,1Hz, 1H), 6,95(dd, J=1,2Hz, 7,3Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,88(s, 3H), 2,42(s, 3H).Masa, m/e: 430(M⁺), 178(base).

Ejemplo 213

5-[(3,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,47(bs, 1H), 8,69(d, J=1,3Hz, 1H), 8,34(d, J=5,6Hz, 1H), 7,36(q, J=7,3Hz, 1H), 7,33(d, J=7,3Hz, 1H), 7,28(s, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 6,54(d, J=2,3Hz, 2H), 6,50(t, J=2,3Hz, 1H), 3,84(s, 2H), 3,81(s, 6H), 2,39(s, 3H).Masa, m/e: 430(M⁺), 178(base).

Ejemplo 214

40 3-(3-metilfenil)-5-((2-metilfenil)acetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(s, 1H), 8,40(d, J=1,4Hz, 1H), 8,31(d, J=5,6Hz, 1H), 7,41-7,31(m, 6H), 7,27(bs, 1H), 7,21(dd,

J=7,7Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,36(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 236(base).

Ejemplo 215

3-(3-metilfenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,47(s, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,39-7,32(m, 3H), 7,28-7,19(m, 5H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 2,39(s, 6H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 236(base).

Ejemplo 216

5-[(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

- 10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,34(s, 1H), 8,31(d, J=5,8Hz, 1H), 8,37(d, J=1,4Hz, 1H), 7,38-7,32(m, 2H), 7,28(s, 1H), 7,22-7,20(m, 3H), 7,15(s, 1H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,8Hz, 1H), 3,87(s, 2H), 2,39(s, 6H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 398(M⁺), 236(base).

Ejemplo 217

3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)-5-((2-trifluorometilfenil)acetilamino)isoxazol

- 15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(bs, 1H), 8,56(s, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,81(d, J=7,7Hz, 1H), 7,66(t, J=7,7Hz, 1H), 7,58(d, J=6,9Hz, 1H), 7,54(d, J=7,7Hz, 1H), 7,39-7,32(m, 2H), 7,29(s, 1H), 7,23(d, J=6,9Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,12(s, 2H), 2,35(s, 3H).

Masa, m/e: 438(M⁺), 236(base).

Ejemplo 218

- 20 3-(3-metilfenil)-5-(3-fenilpropionilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(bs, 1H), 9,06(d, J=1,4Hz, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,41-7,25(m, 8H), 7,20-7,17(m, 1H), 6,83(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,12(t, J=7,5Hz, 2H), 2,98(t, J=7,5Hz, 2H), 2,41(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 91(base).

Ejemplo 219

- 25 3-(3-metilfenil)-5-[(1-fenil-ciclopropan)carbonilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(bs, 1H), 8,28(d, J=5,6Hz, 1H), 8,19(d, J=1,5Hz, 1H), 7,57-7,50(m, 5H), 7,37-7,30(m, 2H), 7,26(s, 1H), 7,20(d, J=7,3Hz, 1H), 6,72(dd, J=-1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 2,38(s, 3H), 1,84(q, J=3,9Hz, 2H), 1,30(q, J=3,9Hz, 2H).

Masa, m/e: 396(M⁺), 117(base).

- 30 Ejemplo 220

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

a: 5-amino-3-(4-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,01(d, J=1,4Hz, 1H), 8,29(d, J=5,7Hz, 1H), 7,50-7,20(m, 4H), 6,87(bs, 2H), 6,76(dd, J=1,4Hz, 5,7Hz, 1H), 2,45(s, 3H).

- 35 Masa, m/ e: 252(M⁺), 107(base).

b: 3-(4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51-7,38(m, 5H), 7,36-7,27(m, 4H), 6,79(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,43(s, 3H).

Masa, m/e: 370(M⁺), 236(base).

40

Ejemplo 221

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

a: 5-amino-3-(4-etilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,01(d, J=1,2Hz, 1H), 8,30(d, J=5,4Hz, 1H), 7,43(d, J=8,1Hz, 2H), 7,33(d, J=8,1Hz, 2H), 6,85(bs, 2H), 6,77(dd, J=1,2Hz, 5 4Hz, 1H), 2,74(q, J=7,7Hz, 2H), 1,30(t, J=7,7Hz, 3H).

Masa, m/e: 266(M^+), 106(base).

b: 3-(4-etilfenil)-5- fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,34(d, J=5,8Hz, 1H), 7,49-7,30(m, 9H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,56(q, J=7,7Hz, 2H), 1,27(t, J=7,7Hz, 3H).

Masa, m/e: 384(M^+), 250(base).

Ejemplo 222

3-(4-etilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,60(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,17(m, 8H), 6,84(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,00(s, 2H), 2,73(q, J=7,7Hz, 2H), 1,29(t, J=7,7Hz, 3H).

Masa, m/e: 402(M^+), 250(base).

Ejemplo 223

3-(4-etilfenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,48(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,36(d, J=5,8Hz, 1H), 7,54-7,31(m, 8H), 6,83(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,73(g, J=7,7Hz, 2H), 1,28(t, J=7,7Hz, 3H).

Masa, m/e: 418(M^+), 250(base).

Ejemplo 224

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

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

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,00(d, J=1,5Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), ?.10(t, J=9,3Hz, 1H), 7,34-7,30(m, 2H), 6,88(bs, 2H), 6,65(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 270(M^+), 125(base).

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

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,46(bs, 1H), 8,47(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,40(m, 5H), 7,34-7,28(m, 2H), 7,07(t, J=9,3Hz, 1H), 6,70(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,37(s, 3H).

Masa, m/e: 388(M^+), 254(base).

Ejemplo 225

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

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,64(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,39(d, J=5,8Hz, 1H), 7,42(t, J=6,9Hz, 2H), 7,33-7,26(m, 3H), 7,20(t, J=9,6Hz, 1H), 7,08(t, J=8,9Hz, 1H), 6,73(d, J=5,8Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 2,38(s, 3H).

Masa, m/e: 406(M^+), 254(base).

Ejemplo 226

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-((3-fluorofenil)acetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,50(bs, 1H), 8,64(s, 1H), 8,40(d, J=6,0Hz, 1H), 7,47-7,42(m, 1H), 7,35-7,29(m, 2H), 7,20(d, J=7,7Hz, 1H), 7,16-7,11(m, 2H), 7,08(t, J=9,3Hz, 1H), 6,73(td, J=1,5Hz, 6,0Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,38(s, 3H).

Masa, m/e: 406(M^+), 254(base).

Ejemplo 227

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,51(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,38(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 1H), 7,49-7,46(m, 1H), 7,42-7,39(m, 2H), 7,34-7,29(m, 2H), 7,07(t, J=9,3Hz, 1H), 6,72(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,37(s, 3H).5 Masa, m/e: 422(M⁺), 254(base).

Ejemplo 228

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(bs, 1H), 8,51(s, 1H), 8,38(d, J=5,2Hz, 1H), 7,72(dd, J=1,2Hz, 7,7Hz, 1H), 7,50-7,43(m, 2H), 7,35-7,29(m, 3H), 7,08(t, J=9,3Hz, 1H), 6,72(td, J=1,9Hz, 5,2Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,38(s, 3H).10 Masa, m/e: 466(M⁺), 254(base).

Ejemplo 229

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-[(2-yodofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,44(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,48(d, J=4,2Hz, 2H), 7,34-7,30(m, 2H), 7,18-7,13(m, 1H), 7,08(t, J=8,5Hz, 1H), 6,72(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,10(s, 2H), 2,38(s, 3H).15 Masa, m/e: 514(M⁺), 254(base).

Ejemplo 230

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-[(2,4-difluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,66(bs, 1H), 8,77(s, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 7,40(dt, J=6,2Hz, 8,5Hz, 1H), 7,36-7,30(m, 2H), 7,09(t, J=8,9Hz, 1H), 7,01-6,92(m, 2H), 6,78(d, J=5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,38(s, 3H).20 Masa, m/e: 424(M⁺), 254(base).

Ejemplo 231

5-[(2,5-difluorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,69(bs, 1H), 8,78(s, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,36-7,29(m, 2H), 7,18-7,06(m, 4H), 6,77(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 2,39(s, 3H).25 Masa, m/e: 424(M⁺), 254(base).

Ejemplo 232

5-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,54(bs, 1H), 8,70(s, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45(dd, J=6,2Hz, 8,9Hz, 1H), 7,36-7,26(m, 3H), 7,14-7,06(m, 2H), 6,75(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,04(s, 2H), 2,38(s, 3H).30 Masa, m/e: 440(M⁺), 254(base).

Ejemplo 233

5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,61(bs, 1H), 8,63(s, 1H), 8,41(d, J=5,4Hz, 1H), 7,42-7,29(m, 4H), 7,16(dd, J=2,3Hz, 6,9Hz, 1H), 7,09(t, J=9,3Hz, 1H), 6,75(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,14(d, J=1,9Hz, 2H), 2,38(s, 3H).35 Masa, m/e: 440(M⁺), 254(base).

Ejemplo 234

5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,54(bs, 1H), 8,59(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(d, J=8,1Hz, 2H), 7,37-7,30(m, 3H), 7,09(t, J=8,9Hz, 1H), 6,74(td, J=1,9Hz, 5,4Hz, 1H), 4,31(s, 2H), 2,38(s, 3H).40 Masa, m/e: 456(M⁺), 254(base).

Ejemplo 235

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(bs, 1H), 8,58(d, J=1,5Hz, 1H), 8,37(d, J=5,2Hz, 1H), 7,39(t, J=7,7Hz, 1H), 7,34-7,28(m, 2H), 7,07(t, J=9,2Hz, 1H), 7,00-6,94(m, 3H), 6,70(td, J=1,5Hz, 5,2Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,83(s, 3H), 2,37(s, 3H).5 Masa, m/e: 418(M⁺), 148(base).

Ejemplo 236

5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,54(bs, 1H), 8,60(d, J=1,7Hz, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,33-7,28(m, 2H), 7,14(t, J=8,1Hz, 1H), 7,06(t, J=9,3Hz, 1H), 7,00(dd, J=1,4Hz, 8,1Hz, 1H), 6,96(dd, J=1,4Hz, 7,7Hz, 1H), 6,69(td, J=1,7Hz, 5,6Hz, 1H), 3,91(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,88(s, 3H), 2,37(s, 3H).Masa, m/e: 448(M⁺), 178(base).

Ejemplo 237

5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(bs, 1H), 8,56(J=1,5Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,33-7,29(m, 2H), 7,07(t, J=8,9Hz, 1H), 6,96-6,90(m, 3H), 6,70(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,86(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,77(s, 3H), 2,37(s, 3H).Masa, m/e: 448(M⁺), 178(base).

Ejemplo 238

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

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,42(bs, 1H), 8,40(d, J=1,3Hz, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,41-7,28(m, 6H), 7,07(t, J=8,9Hz, 1H), 6,68(td, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,37(s, 3H), 2,36(s, 3H).Masa, m/e: 402(M⁺), 254(base).

Ejemplo 239

5-(2,5-dimetilfenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(bs, 1H), 8,37-8,35(m, 2H), 7,34-7,28(m, 2H), 7,20(t, J=8,1Hz, 2H), 7,15(s, 1H), 7,07(t, J=9,2Hz, 1H), 6,69(td, J=1,9Hz, 5,8Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,37(s, 3H), 2,31(s, 3H).Masa, m/e: 416(M⁺), 254(base).

Ejemplo 240

3-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-trifluorometilfenil)acetilamino]isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(bs, 1H), 8,55(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,81(d, J=8,1Hz, 1H), 7,67(t, J=7,7Hz, 1H), 7,58(d, J=6,9Hz, 1H), 7,55(d, J=7,7Hz, 1H), 7,35-7,29(m, 2H), 7,08(t, J=9,3Hz, 1H), 6,73(td, J=1,9Hz, 5,6Hz, 1H), 4,12(s, 2H), 2,38(s, 3H).Masa, m/e: 456(M⁺), 254(base).

Ejemplo 241

3-(3-metil-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 a: 5-amino-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,02(d, J=1,5Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,37(dd, J=7,3Hz, 1,6Hz, 1H), 7,32-7,28(m, 1H), 7,13(t, J=8,5Hz, 1H), 6,89(bs, 2H), 6,73(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 2,33(d, J=1,5Hz, 3H).Masa, m/e: 270(M⁺), 125(base).

b: 3-(3-metil-4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,35(d, J=5,8Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 4H), 7,34-7,30(m, 1H), 7,26-7,21(m, 2H), 7,11(t, J=8,5Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

ES 2 375 633 T3

Masa, m/e: 388(M⁺), 91(base).

Ejemplo 242

5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,57(bs, 1H), 8,61(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,46-7,40(m, 3H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,28-7,17(m, 2H), 7,12(t, J=8,5Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 406(M⁺), 254(base).

Ejemplo 243

5-[(3-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(bs, 1H), 8,65(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,40(m, 2H), 7,32(dd, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,28-7,17(m, 3H), 7,12(t, J=8,5Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 446(M⁺), 254(base).

Ejemplo 244

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(bs, 1H), 8,53(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 1H), 7,48-7,45(m, 1H), 7,42-7,39(m, 2H), 7,32(d, J=7,3Hz, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,77(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 4,06(s, 2H), 2,31(d, J=1,5Hz, 3H).

Masa, m/e: 422(M), 254(base).

Ejemplo 245

5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(bs, 1H), 8,51(s, 1H), 8,37(d, J=5,8Hz, 1H), 7,71(d, J=8,1Hz, 1H), 7,49-7,43(m, 2H), 7,35-7,31(m, 2H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,77(dd, J=1,6Hz, 5,8Hz, 1H), 4,08(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 468(M⁺), 254(base).

Ejemplo 246

25 5-[(2-yodofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(bs, 1H), 8,50(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 8,00(d, J=7,7Hz, 1H), 7,49-7,46(m, 2H), 7,32(d, J=6,9Hz, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,18-7,10(m, 2H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 514(M⁺), 254(base).

Ejemplo 247

30 5-[(2,4-difluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,59(s, 1H), 8,79(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,39(t, J=6,6Hz, 8,5Hz, 1H), 7,33(dd, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,29-7,24(m, 1H), 7,13(t, J=8,9Hz, 1H), 7,00-6,91(m, 2H), 6,82(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 2,32(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 424(M⁺), 254(base).

35 Ejemplo 248

5-[(2,5-difluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,62(bs, 1H), 8,79(s, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,33(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,28-7,24(m, 1H), 7,17-7,06(m, 4H), 6,82(dd, J=1,6Hz, 5,4Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 2,32(d, J=1,5Hz, 3H).

Masa, m/e: 424(M⁺), 254(base).

40 Ejemplo 249

5-[(2-cloro-4-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

ES 2 375 633 T3

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(bs, 1H), 8,71(s, 1H), 8,41(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45(dd, J=6,2Hz, 8,9Hz, 1H), 7,33(dd, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,28-7,23(m, 2H), 7,15-7,09(m, 2H), 6,81(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,03(s, 2H), 2,32(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 440(M⁺), 254(base).

Ejemplo 250

5 5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,55(bs, 1H), 8,63(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,42-7,32(m, 3H), 7,27-7,23(m, 1H), 7,18-7,11(m, 2H), 6,80(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,14(s, 2H), 2,32(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 440(M⁺), 254(base).

Ejemplo 251

10 5-[(2,8-diclorofenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,47(bs, 1H), 8,60(s, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48(d, J=8,1Hz, 2H), 7,37-7,32(m, 2H), 7,27-7,23(m, 1H), 7,13(t, J=9,3Hz, 1H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,31(s, 2H), 2,32(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 456(M⁺), 254(base).

Ejemplo 252

15 5-[(2-metoxifenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,34(bs, 1H), 8,45(d, J=1,4Hz, 1H), 8,34(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45(dt, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 7,35-7,30(m, 2H), 7,24-7,20(m, 1H), 7,13-7,06(m, 2H), 6,99(d, J=8,1Hz, 1H), 6,73(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 3,80(s, 3H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 148(base).

20 Ejemplo 253

5-[(3-metoxifenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,41(s, 1H), 8,59(s, 1H), 8,36(d, J=5,8Hz, 1H), 7,39(t, J=8,1Hz, 1H), 7,31(d, J=7,0Hz, 1H), 7,25-7,22(m, 1H), 7,11(t, J=9,3Hz, 1H), 6,98-6,94(m, 3H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,8Hz, 1H), 3,89(s, 2H), 3,83(s, 3H), 2,31(s, 3H).

25 Masa, m/e: 418(M⁺), 254(base).

Ejemplo 254

5-[(2,3-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

30 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,47(bs, 1H), 8,60(d, J=1,4Hz, 1H), 8,39(d, J=5,6Hz, 1H), 7,31(dd, J=1,9Hz, 6,9Hz, 1H), 7,24-7,21(m, 1H), 7,16-7,09(m, 2H), 7,00(dd, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 6,95(dd, J=1,5Hz, 7,7Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,90(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,88(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 448(M⁺), 178(base).

Ejemplo 255

5-[(2,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,35(bs, 1H), 8,57(d, J=1,4Hz, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,32(dd, J=1,5Hz, 6,9Hz, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,11(t, J=8,5Hz, 1H), 6,96-6,91(m, 3H), 6,75(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,85(s, 2H), 3,81(s, 3H), 3,76(s, 3H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 448(M⁺), 178(base).

Ejemplo 256

5-[(3,5-dimetoxifenil)acetilamino]-3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,45(bs, 1H), 8,69(d, J=1,5Hz, 1H), 8,37(d, J=5,8Hz, 1H), 7,31(dd, J=1,9Hz, 7,3Hz, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 6,53(d, J=2,3Hz, 2H), 6,50(t, J=2,3Hz, 1H), 3-84(s, 2H), 3,81(s, 6H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 448(M⁺), 178(base).

Ejemplo 257

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

5 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,35(bs, 1H), 8,41(d, J=1,4Hz, 1H), 8,34(d, J=5,4Hz, 1H), 7,41-7,30(m, 5H), 7,24-7,20(m, 1H), 7,11(t, J=9,3Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,35(s, 3H), 2,30(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 254(base).

Ejemplo 258

3-(3-metil-4-fluorofenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,37(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,37(t, J=7,3Hz, 1H), 7,31(d, J=7,3Hz, 1H), 7,27-7,18(m, 4H), 7,11(t, J=8,9Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,88(s, 2H), 2,39(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 254(base).

Ejemplo 259

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

15 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,32(bs, 1H), 8,38(d, J=1,2Hz, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,31(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,24-7,20(m, 3H), 7,15(s, 1H), 7,11(t, J=8,9Hz, 1H), 6,74(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 3,87(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,31(s, 3H).

Masa, m/e: 416(M⁺), 254(base).

Ejemplo 260

3-(3-metil-4-fluorofenil)-5-[(2-nitrofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

20 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,67(bs, 1H), 8,88(s, 1H), 8,43(d, J=5,8Hz, 1H), 8,20(d, J=8,5Hz, 1H), 7,72(t, J=7,7Hz, 1H), 7,58(t, J=7,7Hz, 2H), 7,35(d, J=7,3Hz, 1H), 7,29-7,25(m, 1H), 7,14(t, J=8,9Hz, 1H), 6,83(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,31(s, 2H), 2,33(d, J=1,5Hz, 3H).

Masa, m/e: 433(M⁺), 254(base).

Ejemplo 261

25 3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)-5-[(2-trifluorometilfenil)acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,38(bs, 1H), 8,57(s, 1H), 8,38(d, **J=5,4Hz, 1H**), 7,81(d, J=8,1Hz, 1H), 7,66(t, J=6,9Hz, 1H), 7,58-7,54(m, 2H), 7,32(dd, J=1,5Hz, 6,9Hz, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,12(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 456(M⁺), 254(base).

30 Ejemplo 262

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

a: 5-amino-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,01(d, J=1,4Hz, 1H), 8,32(d, J=5,8Hz, 1H), 7,32(t, J=8,1Hz, 1H), 7,20-7,17(m, 2H), 6,87(bs, 2H), 6,75(dd, J=1,4Hz, 5,8Hz, 1H), 2,46(s, 3H).

35 Masa, m/e: 270(M⁺), 125(base).

b: 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,39(bs, 1H), 8,49(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 5H), 7,30(t, J=7,1Hz, 1H), 7,13(d, J=9,3Hz, 2H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 2,35(d, J=1,5Hz, 3H).

Masa, m/e: 388(M⁺), 254(base).

40 Ejemplo 263

3-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(2-fluorofenil)acetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,40(m, 2H), 7,39-7,13(m, 5H), 6,82(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(d, J=0,8Hz, 2H), 2,36(d, J=1,6Hz, 3H).

Masa, m/e: 406(M^+), 109(base).

Ejemplo 264

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,38(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 1H), 7,48(m, 1H), 7,42-7,39(m, 1H), 7,33(t, J=7,7Hz, 2H), 7,15-7,13(m, 2H), 6,81(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,06(s, 2H), 2,35(d, J=1,9Hz, 3H).

Masa, m/e: 422(M^+), 254(base).

Ejemplo 265

10 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,02(d, J=1,5Hz, 1H), 8,33(d, J=5,8Hz, 1H), 7,48(d, J=8,1Hz, 1H), 7,41(d, J=1,9Hz, 1H), 7,28(dd, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 6,86(bs, 2H), 6,74(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 2,43(s, 3H).

Masa, m/e: 286(M^+), 141(base).

15 b: 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,37(d, J=5,7Hz, 1H), 7,51-7,36(m, 7H), 7,20(dd, J=1,5Hz, 8,1Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,5Hz, 5,7Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 2,39(s, 3H).

Masa, m/e: 404(M^+), 91(base).

Ejemplo 266

20 3-(4-cloro-3-metilfenil)-5-1(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,58(s, 1H), 8,61(s, 1H), 8,40(d, J=5,8Hz, 1H), 7,48-7,37(m, 5H), 7,28-7,18(m, 2H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,42(s, 3H).

Masa, m/e: 422(M^+), 109(base).

Ejemplo 267

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

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,39(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,36(m, 6H), 7,21(dd, J=1,9Hz, 8,1Hz, 1H), 6,79(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,42(s, 3H).

Masa, m/e: 438(M^+), 270(base).

Ejemplo 268

30 3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,00(bs, 1H), 8,31(d, J=5,4Hz, 1H), 7,32-7,29(m, 2H), 6,92(d, J=8,1Hz, 1H), 6,83-6,81(m, 3H), 8,90(s, 3H), 2,26(s, 3H).

Masa, m/e: 282(M^+), 137(base).

35 b: 3-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(s, 1H), 8,48(s, 1H), 8,34(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 5H), 7,23-7,22(m, 1H), 6,90(d, J=8,1Hz, 1H), 6,85(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 6,67(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 3,89(s, 3H), 2,23(s, 3H).

Masa, m/e: 400(M^+), 91(base).

Ejemplo 269

40 5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

ES 2 375 633 T3

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,58(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,37(d, J=5,4Hz, 1H), 7,45-7,40(m, 2H), 7,27-7,17(m, 3H), 6,91(d, J=8,1Hz, 1H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 6,67(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,00(s, 2H), 3,89(s, 3H), 2,24(s, 3H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 109(base).

Ejemplo 270

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,46(s, 1H), 8,53(s, 1H), 8,36(d, J=5,8Hz, 1H), 7,54-7,39(m, 4H), 7,26-7,24(m, 1H), 6,91(d, J=8,5Hz, 1H), 6,87(dd, J=3,5Hz, 5,8Hz, 1H), 6,67(dt, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,06(s, 2H), 3,89(s, 3H), 2,24(s, 3H).

Masa, m/e: 434(M⁺), 121(base).

Ejemplo 271

10 3-(2,3-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,97(d, J=1,5Hz, 1H), 8,22(d, J=5,6Hz, 1H), 7,31(d, J=7,3Hz, 1H), 7,22(d, J=7,3Hz, 1H), 7,15(d, J=9,3Hz, 1H), 6,93(bs, 2H), 6,33(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 2,35(s, 3H), 2,11(s, 3H).

Masa, m/e: 266(M⁺), 77(base).

15 b: 3-(2,3-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(bs, 1H), 8,45(s, 1H), 8,27(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49-7,41(m, 5H), 7,31(d, J=7,3Hz, 1H), 7,20(t, J=7,3Hz, 1H), 7,10(d, J=6,9Hz, 1H), 6,39(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 2,32(s, 3H), 2,02(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 94(base).

Ejemplo 272

20 3-(2,3-dimetilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,67(bs, 1H), 8,57(s, 1H), 8,29(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46(m, 2H), 7,32(d, J=7,7Hz, 1H), 7,28-7,18(m, 3H), 7,11(d, J=6,9Hz, 1H), 6,42(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,98(s, 2H), 2,33(s, 6H), 2,04(s, 3H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 250(base).

Ejemplo 273

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

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

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,97(d, J=1,3Hz, 1H), 8,24(d, J=5,4Hz, 1H), 7,26-7,20(m, 2H), 7,15(s, 1H), 6,91(bs, 2H), 6,38(dd, J=1,3Hz, 5,4Hz, 1H), 2,35(s, 3H), 2,15(s, 3H).

Masa, m/e: 266(M⁺), 77(base).

30 b: 3-(2,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(bs, 1H), 8,45(s, 1H), 8,28(d, J=5,8Hz, 1H), 7,51-7,41(m, 5H), 7,24-7,18(m, 2H), 7,08(bs, 1H), 6,42(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 2,33(s, 3H), 2,06(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 91(base).

Ejemplo 274

35 3-(2,5-dimetilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,66(bs, 1H), 8,57(s, 1H), 8,31(d, J=5,4Hz, 1H), 7,45-7,41(m, 2H), 7,28-7,17(m, 4H), 7,09(bs, 1H), 6,45(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,98(s, 2H), 2,33(s, 3H), 2,07(s, 3H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 109(base).

Ejemplo 275

40 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,5-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

ES 2 375 633 T3

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,54(bs, 1H), 8,50(s, 1H), 8,30(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,50-7,46(m, 1H), 7,44-7,38(m, 2H), 7,22-7,19(m, 2H), 7,09(bs, 1H), 6,45(dd, J=1,6Hz, 5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H), 2,33(s, 3H), 2,07(s, 3H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 250(base).

Ejemplo 276

5 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

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

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 8,97(d, J=1,2Hz, 1H), 8,21(d, J=5,6Hz, 1H), 7,31(t, J=7,5Hz, 1H), 7,16(d, J=7,5Hz, 2H), 6,96(bs, 2H), 6,21(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 2,15(s, 6H).

Masa, m/e: 266(M⁺), 77(base).

10 b: 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,54(bs, 1H), 8,45(s, 1H), 8,26(d, J=5,4Hz, 1H), 7,52-7,43(m, 5H), 7,31(t, J=7,5Hz, 1H), 7,14(d, J=7,5Hz, 2H), 6,26(dd, J=1,6Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(s, 2H), 2,06(s, 6H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 91(base).

Ejemplo 277

15 3-(2,6-dimetilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,71(s, 1H), 8,56(s, 1H), 8,29(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,41(m, 2H), 7,33-7,19(m, 3H), 7,15(d, J=7,7Hz, 2H), 6,29(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,99(s, 2H), 2,07(s, 6H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 250(base).

Ejemplo 278

20 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,6-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,58(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,28(d, J=5,6Hz, 1H), 7,55-7,53(m, 1H), 7,51-7,49(m, 1H), 7,44-7,39(m, 2H), 7,31(t, J=7,5Hz, 1H), 7,15(d, J=7,5Hz, 2H), 6,28(td, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,07(s, 6H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 250(base).

Ejemplo 279

25 3-(3,4-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 9,01(d, J=1,3Hz, 1H), 8,29(d, J=5,7Hz, 1H), 7,34-7,12(m, 3H), 7,00-6,70(m, 3H), 2,35(s, 3H), 2,32(s, 3H).

Masa, m/e: 266(M⁺), 121(base).

30 B: 3-(3,4-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,42(s, 1H), 8,48(bs, 1H), 8,33(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,39(m, 5H), 7,24-7,22(m, 2H), 7,16-7,14(m, 1H), 6,85(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,34(s, 3H), 2,29(s, 3H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 91(base).

Ejemplo 280

35 3-(3,4-dimetilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCI₃)δ: 11,59(s, 1H), 8,60(bs, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,45-7,40(m, 2H), 7,27-7,16(m, 5H), 6,82(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,97(s, 2H), 2,38(s, 3H), 2,34(s, 3H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 109(base).

Ejemplo 281

40 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,4-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,47(s, 1H), 8,52(bs, 1H), 8,35(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,49-7,46(m, 1H), 7,43-7,38(m, 2H), 7,25-7,23(m, 2H), 7,17-7,15(m, 1H), 6,84(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H), 2,34(s, 3H), 2,29(s, 3H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 250(base).

Ejemplo 282

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

a: 5-amino-3-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,00(d, J=1,4Hz, 1H), 8,28(d, J=5,8Hz, 1H), 7,14(s, 1H), 7,11(s, 2H), 6,88(bs, 2H), 6,75(dd, J=1,4Hz, 5,8Hz, 1H), 2,34(s, 6H).

Masa, m/e: 266(M⁺), 121(base).

10 b: 3-(3,5-dimetilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 11,42(bs, 1H), 8,48(s, 1H), 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,39(m, 5H), 7,14(s, 1H), 7,04(s, 2H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,93(s, 2H), 2,34(s, 6H).

Masa, m/e: 384(M⁺), 250(base).

Ejemplo 283

15 3-(3, 5-dimetilfenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 11,60(s, 1H), 8,60(s, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,46-7,40(m, 2H), 7,27-7,23(m, 1H), 7,19-7,17(m, 1H), 7,15(s, 1H), 7,06(s, 2H), 6,81(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(d, J=0,8Hz, 2H), 2,34(s, 6H).

Masa, m/e: 402(M⁺), 250(base).

Ejemplo 284

20 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3,5-dimetilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,48(s, 1H), 8,52(s, 1H), 8,34(d, J=5,6Hz, 1H), 7,53(m, 1H), 7,48(m, 1H), 7,41-7,39(m, 2H), 7,15(s, 1H), 7,05(s, 2H), 6,80(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,08(s, 2H), 2,34(s, 6H).

Masa, m/e: 418(M⁺), 250(base).

Ejemplo 285

25 3-(4-bifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(4-bifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,5Hz, 1H), 8,32(d, J=5,4Hz, 1H), 7,75-7,38(m, 9H), 6,88(bs, 2H), 6,84(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H).

Masa, m/e: 314(M⁺), 169(base).

30 b: 3-(4-bifenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,43(s, 1H), 8,51(s, 1H), 8,37(d, J=5,8Hz, 1H), 7,73-7,71(m, 2H), 7,65-7,63(m, 2H), 7,55-7,38(m, 10H), 6,87(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 3,95(s, 2H).

Masa, m/e: 432(M⁺), 298(base).

Ejemplo 286

35 3-(4-bifenil)-5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,61(s, 1H), 8,63(s, 1H), 8,40(d, J=5,4Hz, 1H), 7,74-7,72(m, 2H), 7,66-7,64(m, 2H), 7,57-7,54(m, 2H), 7,50-7,38(m, 5H), 7,29-7,18(m, 2H), 6,89(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,98(s, 2H).

Masa, m/e: 450(M⁺), 298(base).

Ejemplo 287

40 3-(4-bifenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,49(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,75-7,72(m, 2H), 7,66-7,64(m, 2H), 7,56-7,38(m, 9H), 6,90(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

Masa, m/e: 466(M⁺), 298(base).

Ejemplo 288

5 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,03(d, J=1,7Hz, 1H), 8,34(d, J=5,2Hz, 1H), 7,83(t, J=7,7Hz, 1H), 7,75(t, J=7,7Hz, 1H), 7,43(t, J=7,7Hz, 1H), 6,98(bs, 2H), 6,53(td, J=1,7Hz, 5,2Hz, 1H).

Masa, m/e: 324(M⁺), 179(base).

10 b: 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,54(d, J=1,5Hz, 1H), 8,41(d, J=5,2Hz, 1H), 7,84(t, J=8,1Hz, 1H), 7,75(t, J=7,7Hz, 1H), 7,54-7,40(m, 5H), 6,60(td, J=1,5Hz, 5,2Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e 476(M⁺), 351(base).

Ejemplo 289

15 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,04(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,69(t, J=7,7Hz, 1H), 7,60(t, J=8,1Hz, 1H), 7,52(d, J=9,3Hz, 1H), 6,94(bs, 2H), 6,56(td, J=5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 324(M⁺), 52(base).

20 b: 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,55(d, J=1,5Hz, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,69(t, J=7,7Hz, 1H), 7,61(d, J=8,1Hz, 1H), 7,54-7,40(m, 5H), 6,63(td, J=5,4Hz, 1H), 4,10(s, 2H).

Masa, m/e: 476(M⁺), 308(base).

Ejemplo 290

25 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(DMSO-d₆)δ: 8,98(d, J=1,5Hz, 1H), 8,43(d, J=5,6Hz, 1H), 8,37(bs, 2H), 8,10(m, 1H), 8,02(dd, J=2,3Hz, G,2Hz, 1H), 7,69(t, J=9,3Hz, 1H), 6,59(td, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 324(M⁺), 179(base).

30 b: 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,50(s, 1H), 8,55(d, J=1,5Hz, 1H), 8,42(d, J=5,4Hz, 1H), 7,87-7,83(m, 2H), 7,55-7,52(m, 1H), 7,49-7,47(m, 1H), 7,43-7,40(m, 2H), 7,35(t, J=9,3Hz, 1H), 6,62(td, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H).

Masa, m/e: 476(M⁺), 308(base).

Ejemplo 291

35 3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 9,05(d, J=1,4Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,62(s, 1H), 7,51(d, J=8,1Hz, 1H), 7,46(d, J=8,5Hz, 1H), 7,00(bs, 2H), 6,65(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H).

Masa, m/e: 324(M⁺), 59(base).

40 b: 3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(s, 1H), 8,52(d, J=1,4Hz, 1H), 8,42(d, J=5,6Hz, 1H), 7,56(s, 1H), 7,53-7,39(m, 7H), 6,68(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 3,94(s, 2H).

Masa, m/e: 442(M^+), 91(base).

Ejemplo 292

5 5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,57(s, 1H), 8,65(d, J=1,4Hz, 1H), 8,44(d, J=5,8Hz, 1H), 7,57(s, 1H), 7,52(d, J=8,1Hz, 1H), 7,47-7,41(m, 3H), 7,28(d, J=7,3Hz, 1H), 7,20(t, J=9,6Hz, 1H), 6,71(dd, J=1,4Hz, 5,8Hz, 1H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 460(M^+), 109(base).

Ejemplo 293

10 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,44(s, 1H), 8,56(d, J=1,2Hz, 1H), 8,43(d, J=5,4Hz, 1H), 7,57(s, 1H), 7,55-7,41(m, 6H), 6,70(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 4,07(s, 2H).

Masa, m/e: 476(M^+), 308(base).

Ejemplo 294

15 3-(1-naftil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(1-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,97(d, J=1,5Hz, 1H), 8,05-8,00(m, 2H), 7,95(d, J=8,1Hz, 1H), 7,73(d, J=8,1Hz, 1H), 7,62-7,58(m, 2H), 7,55-7,50(m, 1H), 7,45-7,41(m, 1H), 7,00(bs, 2H), 6,06(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 288(M^+), 143(base).

20 b: 3-(1-naftil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,58(s, 1H), 8,44(s, 1H), 8,06-8,03(m, 2H), 7,93(d, J=8,5Hz, 1H), 7,60-7,37(m, 10H), 6,10(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 3,99(s, 2H).

Masa, m/e: 406(M^+), 91(base).

Ejemplo 295

25 5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(1-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,76(s, 1H), 8,56(s, 1H), 8,08(d, J=5,4Hz, 1H), 8,04(dd, J=2,3Hz, 7,3Hz, 1H), 7,94(d, J=8,5Hz, 1H), 7,61-7,20(m, 9H), 6,13(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,02(s, 2H).

Masa, m/e: 424(M^+), 109(base).

Ejemplo 296

30 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(1-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,63(s, 1H), 8,49(s, 1H), 8,07-8,03(m, 2H), 7,94(d, J=8,1Hz, 1H), 7,61-7,38(m, 9H), 6,12(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 4,12(s, 2H).

Masa, m/e: 440(M^+), 127(base).

Ejemplo 297

35 3-(2-naftil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: 5-amino-3-(2-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9,03(s, 1H), 8,23(d, J=5,8Hz, 1H), 8,07(s, 1H), 7,98(d, J=8,5Hz, 1H), 7,94-7,89(m, 2H), 7,62-7,55(m, 3H), 6,90(bs, 2H), 6,72(dd, J=1,2Hz, 5,8Hz, 1H).

Masa, m/e: 288(M^+), 127(base).

40 b: 3-(2-naftil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,45(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,27(d, J=5,4Hz, 1H), 8,01(s, 1H), 7,96(d, J=8,5Hz, 1H), 7,93-7,87(m, 2H), 7,62-7,55(m, 2H), 7,52-7,42(m, 6H), 6,74(dd, J=1,4Hz, 5,4Hz, 1H), 3,96(s, 2H).

Masa, m/e: 406(M^+), 108(base).

Ejemplo 298

5 5-[(2-fluorofenil)acetilamino]-3-(2-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,63(s, 1H), 8,62(s, 1H), 8,30(d, J=5,4Hz, 1H), 8,03(s, 1H), 7,98-7,88(m, 3H), 7,62-7,55(m, 2H), 7,49(dd, J=1,5Hz, 8,5Hz, 1H), 7,47-7,42(m, 2H), 7,29-7,18(m, 2H), 6,78(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,00(s, 2H).

Masa, m/e: 424(M^+), 109(base).

Ejemplo 299

10 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-naftil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,51(s, 1H), 8,55(s, 1H), 8,29(d, J=5,4Hz, 1H), 8,03(s, 1H), 7,97(d, J=8,5Hz, 1H), 7,93-7,87(m, 2H), 7,62-7,39(m, 7H), 6,77(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 4,09(s, 2H)

Masa, m/e: 440(M^+), 272(base).

Ejemplo 300

15 3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoximetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: Síntesis de (2-metoximetoxifenil)acetato de etilo

A 30 ml de una solución de acetona anhidra que contenía 0,6 g de 2-hidroxifenilacetato de etilo, se añadieron 2 g de carbonato de potasio y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se dejaron caer 1,02 ml de cloruro de metoximetilo bajo enfriamiento con hielo y la temperatura del sistema se elevó hasta la temperatura ambiente, seguido por agitación durante toda la noche. Después de la adición de agua, la solución de la reacción se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló del mismo a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en 60g de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo: hexano = 1:3) para dar 0,69 g (rendimiento: 93%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,3-6,86(m, 4H), 5,17(s, 2H), 4,15(q, J=7,1Hz, 2H), 3,64(s, 2H), 3,45(s, 3H), 1,24(t, J=7,1Hz, 3H).

Masa, m/e: 224(M^+), 134(base).

b: Síntesis de ácido (2-metoximetoxifenil)acético

A 20 ml de una solución metanólica que contenía 0,69 g de (2-metoximetoxifenil)acetato de etilo, se añadieron 16 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A partir del líquido de la reacción se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico 2M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a partir de allí el disolvente del mismo se destiló a presión reducida para dar 0,47 g (rendimiento: 77%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,40-8,00(bs, 1H), 7,35-6,86(m, 4H), 5,18(s, 2H), 3,68(s, 2H), 3,44(s, 3H).

35 Masa, m/e: 196(M^+), 134(base).

c: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoximetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

En 16 ml de THF, se disolvieron 047 g de ácido (2-metoximetoxifenil)acético y 0,5 g de CDI y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadieron 16 ml de una solución en THF que contenía 0,92 g de DBU y 0,31 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-pirimidinil isoxazol, seguido por agitación de 21 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida. Se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en 50 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol = 100:1) y el residuo se lavó con éter-hexano para dar 0,32 g (rendimiento: 60%) del compuesto del título.

45 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,38(bs, 1H), 8,44(d, J=1,5Hz, 1H), 8,35(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,41(m, 3H), 7,35(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 7,24-7,12(m, 4H), 6,72(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 5,18(s, 2H), 3,91(s, 2H), 3,32(s, 3H).

Masa, m/e: 434(M^+), 240(base).

Ejemplo 301

3-(4-fluorofenil)-5-[(2-hidroxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

Cincuenta (50) mg de 3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoximetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol se disolvieron en 30 ml de diclorometano y se añadieron 460 mg de reactivo hidrógeno sulfato de sodio fijado sobre gel de sílice, seguido por agitación de 4 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, la solución de la reacción se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló del mismo a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se lavó con éter-hexano para dar 16 mg (rendimiento: 34%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,60(bs, 1H), 8,73(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45(dd, J=5,4Hz, 8,7Hz, 2H), 7,31-7,26(m, 2H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 7,00(dt, J=0,8Hz, 7,3Hz, 1H), 6,93(d, J=8,1Hz, 1H), 6,76(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 3,92(s, 2H).

Masa, m/e: 390(M^+), 78(base).

Ejemplo 302

3-(4-fluorofenil)-5-[(3-metoximetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 300.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,61(d, J=1,3Hz, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48-7,43(m, 2H), 7,39(t, J=7,7Hz, 1H), 7,22-7,17(m, 2H), 7,12(dd, J=1,9Hz, 8,5Hz, 1H), 7,70(t, J=1,9Hz, 1H), 7,03(d, J=7,7Hz, 1H), 6,73(dd, J=1,3Hz, 5,6Hz, 1H), 5,19(s, 2H), 3,89(s, 2H), 3,45(s, 3H).

Masa, m/e: 434(M^+), 240(base).

Ejemplo 303

20 3-(4-fluorofenil)-5-[(3-hidroxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 301.

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 11,36(bs, 1H), 9,48(s, 1H), 8,93(d, J=1,5Hz, 1H), 8,59(d, J=5,4Hz, 1H), 7,58-7,54(m, 2H), 7,37-7,33(m, 2H), 7,19(t, J=7,7Hz, 1H), 6,94(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 6,80-6,78(m, 2H), 6,76-6,73(m, 1H), 3,73(s, 2H).

Masa, m/e: 390(M^+), 240(base).

25 Ejemplo 304

3-(4-fluorofenil)-5-[(4-metoximetoxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 300.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,40(bs, 1H), 8,58(s, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,43(m, 2H), 7,32-7,30(m, 2H), 7,22-7,12(m, 4H), 6,73(dd, J=1,6Hz, 5,6Hz, 1H), 5,23(s, 2H), 3,87(s, 2H), 3,52(s, 3H).

30 Masa, m/e 434(M^+), 178(base).

Ejemplo 305

3-(4-fluorofenil)-5-[(4-hidroxifenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 301

$^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 11,31(bs, 1H), 9,42(s, 1H), 8,87(d, J=1,5Hz, 1H), 8,59(d, J=5,4Hz, 1H), 7,56(dd, J=5,8Hz, 8,9Hz, 2H), 7,35(t, J=8,9Hz, 2H), 7,17(d, J=8,5Hz, 2H), 6,93(dd, J=1,5Hz, 5,4Hz, 1H), 6,79(d, J=8,5Hz, 2H), 3,70(s, 2H).

Masa, m/e 390(M^+), 107(base).

Ejemplo 306

5-[(4-aminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

40 a: Síntesis de 4-terc-butoxicarbonilaminofenilacetato de etilo

A 23 ml de una solución en DMF que contenía 1,94 g de 4-aminofenilacetato de etilo, se añadieron 0,15 g de DMAP, 4,6 ml de trietilamina y 3 g de bicarbonato de di-t-butilo, seguido por agitación de 15 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, el líquido de la reacción se extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato

de magnesio anhidro y el disolvente se destiló del mismo a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en 200 g de gel de sílice (eluyente, acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar 0,70 g (rendimiento: 17%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa.

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,29(d, J=8,4Hz, 2H), 7,19(d, J=8,4Hz, 2H), 6,44(bs, 1H), 4,12(q, J=7,3Hz, 2H), 3,53(s, 2H), 1,50(s, 9H), 1,22(t, J=7,3Hz, 3H).

Masa, m/e: 279(M^+), 57(base).

b: Síntesis de 5-[(4-t-butoxicarbonilaminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

10 A 20 ml de una solución metanólica que contenía 0,7 g de 4-terc-butoxicarbonilaminofenilacetato de etilo, se añadieron 13 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M y se agitó a temperatura ambiente durante un día y noche. El líquido de la reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico 2M. Se recuperó el cristal precipitado mediante filtración bajo enfriamiento con hielo, para dar 0,40g de ácido 4-t-butoxicarbonilaminofenilacético como cristal amarillo pálido. El compuesto se disolvió en 13 ml de THF, al que se añadieron 0,40 g de CDI, seguido por agitación de 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 13 ml de una solución en THF que contenía 0,71 g de DBU y 0,26 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-pirimidinilisoxazol y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en 30 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo:metanol = 100:1), y el residuo cristalino se lavó con éter-hexano para dar 0,364 g (rendimiento: 46%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,41(bs, 1H), 8,61(d, 1H), 8,37(d, J=5,6Hz, 1H), 7,49-7,44(m, 4H), 7,32-7,30(m, 2H), 7,22-7,17(m, 2H), 6,73(dd, J=1,2Hz, 5,6Hz, 1H), 6,59(bs, 1H), 3,86(s, 2H), 1,52(s, 9H).

Masa, m/e: 489(M^+), 57(base).

c: Síntesis de 5-[(4-aminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

25 A 59 mg de 5-[(4-t-butoxicarbonilaminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol, se añadió 1 ml de TFA bajo enfriamiento con hielo y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, seguido por agitación de 20 minutos. La solución de la reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico-hexano para dar 24 mg (rendimiento: 51%) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,41(bs, 1H), 8,62(s, 1H), 8,36(d, J=5,6Hz, 1H), 7,47-7,44(m, 2H), 7,20(d, J=8,5Hz, 2H), 7,15(d, J=8,5Hz, 2H), 6,75(d, J=8,5Hz, 2H), 6,72(dd, J=1,5Hz, 5,6Hz, 1H), 3,79(s, 2H).

Masa, m/e: 389(M^-), 133(base).

Ejemplo 307

5-[(3-aminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

35 El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 306.

a: 5-[(3-t-butoxicarbonilaminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,43(bs, 1H), 8,62(d, J=1,2Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,63(s, 1H), 7,47-7,43(m, 2H), 7,37(t, J=8,1Hz, 1H), 7,28-7,26(m, 1H), 7,22-7,16(m, 2H), 7,06(d, J=7,7Hz, 1H), 6,72(dd, J=1,2Hz, 5,4Hz, 1H), 6,58(bs, 1H), 3,89(s, 2H), 1,50(s, 9H).

40 Masa, m/e: 489(M^+), 57(base).

b: 5-[(3-aminofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,42(bs, 1H), 8,68(d, J=1,2Hz, 1H), 8,36(d, J=5,4Hz, 1H), 7,47-7,44(m, 2H), 7,27-7,17(m, 3H), 6,76-6,69(m, 4H), 3,81(s, 2H).

Masa, m/e: 389(M^+), 133(base).

45 Ejemplo 308

3-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-clorofenil)propionilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol

a: Síntesis de ácido 2-(2-clorofenil)propiónico

5 A 1 g de ácido 2-clorofenilacético se dejaron caer 8,8 ml de solución 2M de LDA en heptano, THF y etilbenceno bajo enfriamiento con hielo, y se añadieron posteriormente 1,58 g de HMPA y 5 ml de THF seguido por agitación de una hora a temperatura ambiente. Después se añadieron 1,25 g de yoduro de metilo bajo enfriamiento con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. La solución de la reacción se vertió en agua helada, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a partir de ahí se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 30g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol 20:1) para dar 0,928 g (rendimiento: 86%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa amarilla.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,50-7,10(m, 4H), 4,27(q, J=7,2Hz, 1H), 1,52(d, J=7,2Hz, 3H).

10 Masa, m/e: 184 (M^+), 139(base).

b: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-[2-(2-clorofenil)propionilamino]-4-[4-pirimidinil]isoxazol

15 En 5 ml de THF se disolvieron 0,144 g de ácido 2-(2-clorofenil)propiónico y 0,126 g de CDI y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadieron 5 ml de solución en THF que contenía 0,237 g de DBU y 0,1 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida, y se añadió agua al residuo que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en 20 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo:metanol = 50:1). Lavando el residuo con éter, se obtuvieron 0,118 g (rendimiento: 72%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,53(s, 1H), 8,66(d, J=1,5Hz, 1H), 8,38(d, J=5,8Hz, 1H), 7,52-7,43(m, 4H), 7,39-7,30(m, 2H), 7,23-7,17(m, 2H), 6,73(dd, J=1,5Hz, 5,8Hz, 1H), 4,45(q, J=7,1Hz, 1H), 1,67(d, J=7,1Hz, 3H).

Masa, m/e: 422(M^+), 240(base).

Ejemplo 309

3-(4-fluorofenil)-5-[2-(2,6-diclorofenil)propionilamino]-4-(4-pirimidinil]isoxazol

25 El compuesto del título se sintetizó en forma similar al Ejemplo 308.

a: ácido 2-(2,6-diclorofenil)propiónico

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7,45-7,00(m, 3H), 4,58(q, J=7,2Hz, 1H), 1,54(d, J=7,2Hz, 3H).

Masa, m/e: 218(M^+), 183(base).

b: 3-(4-fluorofenil)-5-[2-(2,6-diclorofenil)propionilamino-4-(4-pirimidinil]isoxazol

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,65(s, 1H), 8,37-8,34(m, 2H), 7,52-7,38(m, 4H), 7,31(t, J=8,1Hz, 1H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 6,75(dd, J=1,4Hz, 5,6Hz, 1H), 4,77(q, J=6,9Hz, 1H), 1,70(d, J= 6,9Hz, 3H).

Masa, m/e= 456(M^+), 240(base).

Ejemplo 310

3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metil)pirimidinil]-5-(fenilacetilamino)isoxazol

35 a: Síntesis de 4-metil-2-metilpiroimidina

40 A 400 ml de una solución en tolueno que contenía 25,5 g de 2-(4-metilpirimidina)tiol, se añadieron 50 ml de DMFDMA y después 42 ml de diisopropiletilamina y se calentó a reflujo durante 6,5 horas. La solución de la reacción se enfrió, se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida, y el residuo se extrajo con cloroformo después de la adición de agua. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 120 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) para dar 24,13 g (rendimiento: 85%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa marrón.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,36(d, J=5,1Hz, 1H), 6,80(d, J=5,1Hz, 1H), 2,56(s, 3H), 2,45(s, 3H).

b: Síntesis de 1-fluoro-4-[4-(2-metilpiroimidinil)acetil]benceno

45 En 100 ml de una solución en THF que contenía 12,64 g de 4-metil-2-tiopirimidina, se dejaron caer 54,1 ml de solución 2M de LDA en heptano, THF y etilbenceno a -78°C , y a partir de ahí se agitó durante 15 minutos a -78°C . Después se dejaron caer en la misma 100 ml de una solución en THF que contenía 15,17 g de 4-fluorobenzoato de etilo a -78°C . Después de finalizado el vertido, la solución de THF se agitó durante una hora mientras se elevaba

lentamente la temperatura hasta la temperatura ambiente. Se añadieron cincuenta (50) ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 50 ml de agua a la solución de la reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna de 120 g de gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo = 4:1). Lavando el residuo purificado con hexano, se obtuvieron 3,39 g (rendimiento: 14%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 14,61(s, 1H), 8,30(d, J=5,4Hz, 1H), 7,83(dd, J=5,3Hz, 8,9Hz, 2H), 7,10(t, J=8,9Hz, 2H), 6,63(d, J=5,4Hz, 1H), 5,90(s, 1H), 2,61(s, 3H).

c: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltiopirimidinil)]isoxazol

Una mezcla de 6,12 g de 1-fluoro-4-[4-(2-metiltiopirimidinil)-acetil]benceno y 13,90 g de DMFDMA se calentó a reflujo durante 45 minutos. La solución de la reacción se enfrió y de la misma se destiló DMFDMA a presión reducida. Al residuo se añadieron 100 ml de etanol y después 8,12 g de hidrocloreto de hidroxilamina y se calentó a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida, y al residuo se añadió agua. De lo que el sólido precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, se disolvió en cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter-hexano para dar 5,10 g (rendimiento: 76%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,73(s, 1H), 8,45(d, J=5,2Hz, 1H), 7,90-7,65(m, 2H), 7,35-7,05(m, 2H), 6,98(d, J=5,2Hz, 1H), 2,50(s, 3H).

Masa, m/e: 287(M^+), 95(base).

d: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-2-[4-(metiltiopirimidinil)]-3-oxopropionitrilo

A 60 ml de una solución etanólica que contenía 5,09 g de 5-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltiopirimidinil)]isoxazol, se añadieron 30 ml de solución acuosa de NaOH 1N y se agitó a 60°C durante 2,5 horas. La solución de la reacción se enfrió y después se concentró hasta aproximadamente 1/3 a presión reducida, a la que se añadió agua helada (10 ml). La solución de THF después se neutralizó con solución acuosa de HCl al 10% y el sólido precipitado se recuperó mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar 4,95 g (rendimiento: 97%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,15(d, J=6,4Hz, 1H), 7,80(dd, J=5,6Hz, 9,0Hz, 2H), 7,80-7,55(m, 1H), 7,29(t, J=9,0Hz, 2H), 2,64(s, 3H).

e: Síntesis de 4-(2-metiltiopirimidinil)acetonitrilo

A 200 ml de una solución etanólica que contenía 4,94 g de 2-(4-fluorofenil)-[4-(2-metiltiopirimidinil)]acetonitrilo, se añadieron 1,29 g de monohidrato de hidrazina y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La solución de la reacción se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de 50 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) para dar 2,44 g (rendimiento: 86%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,55(d, J=5,1Hz, 1H), 7,11(d, J=5,1Hz, 1F), 3,83(s, 2H), 2,57(s, 3H).

f: Síntesis de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltio)pirimidinil]isoxazol

A 30 ml de una solución etanólica que contenía 0,54g de etóxido de sodio, se añadieron 20 ml de una solución de THF que contenía 1,20 g de 4-(2-metiltiopirimidinil)acetonitrilo y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadieron 20 ml de una solución etanólica que contenía 1,26 g de cloruro de 4-fluorobenzhidroximoilo bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida, y se añadió agua al residuo que después se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se decoloró con carbón activado y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 50 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para dar 1,57 g (rendimiento: 71%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,14(d, J=5,6Hz, 1H), 7,62-7,08(m, 4H), 6,85-6,70(bs, 2H), 6,36(d, J=5,6Hz, 1H), 2,57(s, 3H).

Masa, m/e: 302(M^+ , base).

g: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltio)pirimidinil]-5-(fenilacetilamino)isoxazol

En 30 ml de THF, se disolvieron 0,48 g de imidazol y 4,26 g de DBU, a lo que se añadió 0,99 g de cloruro de fenilacetilo bajo agitación y enfriamiento con hielo, seguido por agitación de una hora a temperatura ambiente. Después se añadieron 20 ml de una solución de THF que contenía 1,06 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-

metiltio)pirimidinil]isoxazol y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de la reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía en columna de 60 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para proporcionar 0,080 g (rendimiento: 29%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,35-11,31(bs, 1H), 8,25(d, J=5,5Hz, 1H), 7,60-7,05(m, 9H), 6,45(d, J=5,5Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 2,62(s, 3H).

Ejemplo 311

3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metilsulfinil)pirimidinil]-5-(fenilacetilamino)isoxazol

A 20 ml de una suspensión de metanol que contenía 0,18 g de 3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltio)pirimidinil]-5-(fenilacetilamino)isoxazol, se añadieron 10 ml de una solución acuosa que contenía 0,79 g de OXONE y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de la reacción se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 1/4 en el volumen líquido, a lo que se añadieron 30 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter para proporcionar 0,15 g (rendimiento: 78%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 12,50-12,35(bs, 1H), 8,48(d, J=5,4Hz, 1H), 7,65-7,10(m, 9H), 6,82(d, J=5,4Hz, 1H), 4,01(s, 2H), 2,98(s, 3H).

Masa, m/e: 436(M^+), 91(base).

Ejemplo 312

3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metoxipirimidinil)]-5-(fenilacetilamino)isoxazol

a: Síntesis de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metilsulfinil)pirimidinil]isoxazol

A 100 ml de una solución de metanol que contenía 0,7 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metiltio)pirimidinil]isoxazol, se añadieron 50 ml de una solución acuosa que contenía 1,71 g de OXONE, y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de la reacción se concentró hasta aproximadamente 1/3 en el volumen líquido, a lo que se añadieron 50 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida para proporcionar 0,74 g (rendimiento: 100%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,33(d, J=5,6Hz, 1H), 7,70-7,05(m, 6H), 6,68(d, J=5,6Hz, 1H), 2,93(s, 3H).

b: Síntesis de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metoxipirimidinil)]isoxazol

A 0,055 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metilsulfinil)pirimidinil]isoxazol, se añadieron 5 ml de una solución de metanol que contenía 0,014 g de metóxido de sodio, seguido por calentamiento de 20 minutos bajo reflujo. La solución de la reacción se enfrió y después se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. Después de la adición de agua al residuo, el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para proporcionar 0,032 g (rendimiento: 65%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,13(d, J=5,6Hz, 1H), 7,51(dd, J=5,4Hz, 8,7Hz, 2H), 7,20(t, J=8,7Hz, 2H), 6,85-6,75(bs, 2H), 6,34(d, J=5,6Hz, 1H), 4,00(s, 3H).

Masa, m/e: 286(M^+), 111(base).

c: Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metoxipirimidinil)]-5-(fenilacetilamino)isoxazol

En 3 ml de THF, se disolvieron 0,014 g de imidazol y 0,124 g de DBU, y a la solución en THF se añadió 0,028 g de cloruro de fenilacetilo bajo agitación y enfriamiento con hielo, seguido por agitación de 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 3 ml de una solución en THF que contenía 0,029 g de 5-amino-3-(4-fluorofenil)-4-[4-(2-metoxipirimidinil)]isoxazol y se agitó durante 26 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de la reacción que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (disolvente de desarrollo, cloroformo) para dar 0,019 (rendimiento: 46%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,58(s, 1H), 8,22(d, J=5,5Hz, 1H), 7,52-7,43(m, 5H), 7,38(t, J=7,3Hz, 2H), 7,31(t, J=7,3Hz, 1H), 7,20(t, J=8,6Hz, 2H), 4,04(s, 3H), 3,92(s, 2H),

Masa, m/e= 404(M⁺), 270(base).

Ejemplo 313

4-[4-(2-amino)pirimidinil]-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

a: Síntesis de 2-[1-(2, 5-dimetilpirrolil)]-4-metilpirimidina

- 5 Una mezcla de 10,28 g de 2-amino-4-metilpirimidina y 12,90 g de acetoniil acetona se agitó a 200°C durante 8 horas. Después del enfriamiento, se añadió éter al residuo y se filtró el sólido. El residuo se lavó posteriormente con éter. Se combinaron el filtrado y el lavado, del que se destiló el disolvente a presión reducida. Al sólido filtrado se añadieron 8,02 g de acetoniil acetona y se agitó a 200°C durante 3 horas. Después de enfriar el sistema, se añadió éter al residuo y se filtró el sólido y se lavó con éter. Se combinaron el filtrado y el lavado, de lo que se destiló el disolvente a presión reducida. Los dos residuos se combinaron, se disolvieron en cloroformo y se purificaron por
- 10 cromatografía en columna de 150 g de gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo = 5:1 - 10:1) para dar 6,97 g (rendimiento: 40%) del compuesto del título como una sustancia aceitosa de color amarillo pálido.

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,59(d, J=4,8Hz, 1H), 7,03(d, J=4,8Hz, 1H), 5,88(s, 2H), 2,55(s, 3H), 2,32(s, 6H).

b: Síntesis de 4-(2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil)acetonitrilo

- 15 Una mezcla de 8,18 g de 2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]-4-metilpirimidina y 22,83 g de t-butoxibisdimetilaminometano se agitó a 110°C durante 45 minutos. La solución de la reacción se enfrió, y de la misma se destiló t-butoxibisdimetilaminometano a presión reducida. Al residuo se añadieron 150 ml de agua y 12,36 g de ácido hidroxilamin-4-sulfónico y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de la reacción se alcalinizó por adición de hidrógeno carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló del mismo a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna de 120 g de gel de sílice (eluyente, hexano:acetato de etilo = 4:1 - 2:1) para dar 1,923 g (rendimiento: 21%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.
- 20

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,79(d, J=5,3Hz, 1H), 7,28(d, J=5,3Hz, 1H), 5,91(s, 2H), 3,92(s, 2H), 2,38(s, 6H).

- 25 c: Síntesis de 5-amino-4-(4-[2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil])-3-(4-fluorofenil)isoxazol

- A 10 ml de una solución metanólica que contenía 0,12 g de metóxido de sodio, se añadieron 10 ml de una solución en THF que contenía 0,38 g de 4-(2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil)acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadieron 10 ml de una solución metanólica que contenía 0,31 g de cloruro de 4-fluorobenzhidroximoilo bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de una hora a temperatura ambiente. De la solución de la reacción se destiló el disolvente a presión reducida, y al residuo se añadió agua, seguido por extracción con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se decoloró con carbón activado y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 25 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para dar 0,21 g (rendimiento: 35%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.
- 30

- 35 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,38(d, J=5,5Hz, 1H), 7,70-7,10(m, 4H), 6,85-6,65(bs, 2H), 6,60(d, J=5,5Hz, 1H), 5,91(s, 2H), 2,30(s, 6H).

Masa, m/e: 349(M⁺, base).

d: Síntesis de 4-(4-[2-(1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil))-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

- 40 En 5 ml de THF se disolvieron 0,058 g de imidazol y 0,261 g de DBU, y se añadió 0,121 g de cloruro de fenilacetilo a la solución de THF bajo enfriamiento con hielo y agitación, seguido por agitación de 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 5 ml de una solución en THF que contenía 0,06 g de 5-amino-4-(4-[2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil])-3-(4-fluorofenil)isoxazol y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de la reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 10 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para dar 0,066g (rendimiento: 82%) del compuesto del título como un cristal incoloro.
- 45

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,32(s, 1H), 8,49(d, J=5,3Hz, 1H), 7,53(dd, J=5,3Hz, 9,0Hz, 2H), 7,25-7,15(m, 5H), 7,07-7,02(m, 2H), 6,67(d, J=5,3Hz, 1H), 6,05(s, 2H), 3,73(s, 2H), 2,34(s, 6H).

Masa, m/e: 467(M⁺), 91(base).

- 50 e: Síntesis de 4-[4-(2-aminopirimidinil))-3-(4-fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

Se añadieron unas pocas gotas de agua a una mezcla de 0,05 g de 4-(4-[2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil])-3-(4-

fluorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol, 1 ml de TFA y 1 ml de benceno, y se agitó durante toda una noche a 40°C. Se añadió agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo. Después de alcalinizar la solución de la reacción con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (disolvente de desarrollo, cloroformo:metanol = 50:1) y se lavó con éter-hexano para dar 0,020 g (rendimiento: 48%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,16(s, 1H), 7,96(d, J=5,2Hz, 1H), 7,52-7,38(m, 7H), 7,17(t, J=8,7Hz, 2H), 6,06(d, J=5,2Hz, 1H), 4,35-4,20(bs, 2H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 389(M⁺), 255(base).

10 Ejemplo 314

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

a: Síntesis de 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-(2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)])pirimidinil)-3-(4-fluorofenil)isoxazol

A 10 ml de una solución en THF que contenía 0,195 g de ácido 2'-clorofenilacético, se añadió 0,186 g de CDI y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 10 ml de una solución en THF que contenía 0,347 g de DBU y 0,2 g de 5-amino-4-(4-{2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil})-3-(4-fluorofenil)isoxazol y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. De la solución de la reacción se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 20 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para dar 0,248 g (rendimiento: 86%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,13(s, 1H), 8,49(d, J=5,4Hz, 1H), 7,53(dd, J=5,2Hz, 8,7Hz, 2H), 7,30-7,07(m, 6H), 6,68(d, J=5,4Hz, 1H), 5,97(s, 2H), 3,92(s, 2H), 2,31(s, 6H).

Masa, m/e: 501(M⁺), 94(base).

b: Síntesis de 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol

Se añadieron unas pocas gotas de agua a una mezcla de 0,2 g de 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-{2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil})-3-(4-fluorofenil)isoxazol, 2 ml de TFA y 2 ml de benceno, seguido por agitación de 4 horas a 50°C. Después de añadir agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, la solución de THF se alcalinizó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto clorofórmico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 10 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol = 50:1) y se lavó con éter para dar 0,083 g (rendimiento: 49%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,17(s, 1H), 8,00(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,45(m, 4H), 7,40-7,34(m, 2H), 7,23-7,16(m, 2H), 6,11(d, J=5,4Hz, 1H), 4,66-4,56(bs, 2H), 4,09(s, 2H).

35 Masa, m/e: 423(M⁺), 255(base).

De aquí en adelante los compuestos de los Ejemplos 315 - 317 se prepararon en forma similar al Ejemplo 314.

Ejemplo 315

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol

a: 5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-4-(4-{2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]pirimidinil})-3-(4-fluorofenil)isoxazol

40 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,12(s, 1H), 8,51(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54(dd, J=5,4Hz, 8,8Hz, 2H), 7,28-7,21(m, 4H), 7,13(dd, J=7,5Hz, 8,8Hz, 1H), 6,70(d, J=5,4Hz, 1H), 5,94(s, 2H), 4,22(s, 2H), 2,32(s, 6H).

Masa, m/e= 535(M⁺), 94(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-[(2,6-diclorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)isoxazol

45 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,25-11,10(bs, 1H), 8,03(d, J=5,4Hz, 1H), 7,49(dd, J=5,2Hz, 8,7Hz, 2H), 7,42(d, J=7,9Hz, 2H), 7,28(d, J=7,9Hz, 1H), 7,19(t, J=8,7Hz, 2H), 6,13(d, J=5,4Hz, 1H), 4,90-4,75(bs, 2H), 4,38(s, 2H).

Masa, m/e: 457(M⁺), 255(base).

Ejemplo 316

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

a: 4-(4-[2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]]pirimidinil)-3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10,89(s, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51(dd, J=5,0Hz, 8,9Hz, 2H), 7,26-7,15(m, 3H), 7,00(dd, J=1,5Hz, 7,3Hz, 1H), 6,79-6,72(m, 2H), 6,65(d, J=5,4Hz, 1H), 5,97(s, 2H), 3,76(s, 2H), 3,67(s, 3H), 2,31(s, 6H).

Masa, m/e: 497(M^+), 91(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-fluorofenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,09(s, 1H), 7,95(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48-7,36(m, 4H), 7,16(t, J=8,6Hz, 2H), 7,05(t, J=7,3Hz, 1H), 7,00(d, J=8,1Hz, 1H), 6,05(d, J=5,4Hz, 1H), 4,37(bs, 2H), 3,88(s, 2H), 3,84(s, 3H).

10 Masa, m/e: 419(M^+), 148(base).

Ejemplo 317

3-(4-fluorofenil)-5-(2-fenilpropionilamino)-4-[4-(2-aminopirimidinil)]isoxazol

a: 4-(4-[2-[1-(2,5-dimetilpirrolil)]]pirimidinil)-3-(4-fluorofenil)-5-(2-fenilpropionilamino)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,30(s, 1H), 8,46(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,48(m, 2H), 7,25-7,12(m, 5H), 7,02-6,97(m, 2H), 6,65(d, J=5,4Hz, 1H), 6,07(s, 2H), 3,66(q, J=7,0Hz, 1H), 2,30(s, 6H), 1,54(d, J=7,0Hz, 3H).

Masa, m/e: 481(M^+), 105(base).

b: 3-(4-fluorofenil)-5-(2-fenilpropionilamino)-4-[4-(2-aminopirimidinil)]isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,21(s, 1H), 7,96(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50-7,37(m, 7H), 7,17(t, J=8,7Hz, 2H), 6,06(d, J=5,4Hz, 1H), 4,33(s, 2H), 3,95(q, J=6,9Hz, 1H), 1,63(d, J=6,9Hz, 3H).

20 Masa, m/e: 403(M^+), 255(base).

Ejemplo 318

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

a: Síntesis de 2-(di-t-butoxicarbonilamino)-4-metilpirimidina

25 A 200 ml de una solución en acetonitrilo que contenía 9,15 g de 2-amino-4-metilpirimidina, se añadieron 40,26 g de -dicarbonato de di-t-butilo, 18,65 g de trietilamina y 1,02 g de DMAP y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio al 10% y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter para dar 15,35 g (rendimiento: 59%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,59(d, J=5,1Hz, 1H), 7,06(d, J=5,1Hz, 1H), 2,54(s, 3H), 1,45(s, 18H).

b: Síntesis de 4-(2-di-t-butoxicarbonilaminopirimidinil)acetonitrilo

35 Una mezcla de 15,34 g de 2-(di-t-butoxicarbonilamino)-4-metilpirimidina y 25,91 g de t-butoxibisdimetilaminometano se agitó durante 40 minutos a 110°C. La solución de la reacción se enfrió y de la misma se destiló t-butoxibisdimetilaminometano a presión reducida. Al residuo se añadieron 150 ml de agua y 16,83 g de ácido hidroxilamin-O-sulfónico, y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La solución de la reacción se alcalinizó por adición de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía en columna de 120 g de gel de sílice (eluyente, cloroformo: metanol 50:1) para dar 5,27 g (rendimiento: 32%) del compuesto del título como un cristal amarillo.

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,80(d, J=5,1Hz, 1H), 7,37(d, J=5,1Hz, 1H), 3,92(s, 2H), 1,48(s, 18H).

c: Síntesis de 5-amino-3-(4-clorofenil)-4-[4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]]isoxazol

45 A 10 ml de una solución metanólica que contenía 0,136 g de metóxido de sodio, se añadieron 10 ml de una solución en THF que contenía 0,7 g de 4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]acetonitrilo y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 10 ml de una solución metanólica que contenía 0,439 g de cloruro de 4-clorobenzhidroximoilo bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación de 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo. De allí el sólido

precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, se disolvió en cloroformo-metanol, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se decoloró con NORIT y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se lavó con éter-hexano para dar 0,444 g (rendimiento: 43%) del compuesto del título como un cristal amarillo pálido.

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,21(d, J=5,6Hz, 1H), 7,48(s, 4H), 7,07(bs, 2H), 6,44(d, J=5,6Hz, 1H), 1,53(s, 18H).

Masa, m/e: 487(M^+), 57(base).

d: Síntesis de 3-(4-clorofenil)-4-{4-[2-(di-tbutoxicarbonilamino)pirimidinil]}-5-(fenilacetilamino)isoxazol

En 5 ml de THF se disolvieron 0,042 g de imidazol y 0,187 g de DBU, y a la solución en THF se añadieron 0,095 g de cloruro de fenilacetilo bajo enfriamiento con hielo, seguido por 40 minutos de agitación a temperatura ambiente. Después se añadieron 5 ml de una solución en THF que contenía 0,1 g de 5-amino-3-(4-clorofenil)-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}isoxazol y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se liberó del disolvente mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (disolvente de desarrollo, cloroformo) y se lavó con éter-hexano para dar 0,095 g (rendimiento: 77%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(s, 1H), 8,29(d, J=5,4Hz, 1H), 7,50-7,24(m, 9H), 6,52(d, J=5,4Hz, 1H), 4,05(s, 2H), 1,57(s, 18H).

Masa, m/e: 605(M^+ -91), 57(base).

e: Síntesis de 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-clorofenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

20 A 0,093 g de 3-(4-clorofenil)-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}-5-(fenilacetilamino)isoxazol, se añadió 0,5 ml de TFA y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de la reacción solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recuperó mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo se lavó con éter para dar 0,080 g (rendimiento: 90%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,51(s, 1H), 7,97(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,38(m, 9H), 6,07(d, J=5,4Hz, 1H), 4,30(bs, 2H), 3,97(s, 2H).

Masa, m/e: 405(M^+), 270(base).

Ejemplo 319

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

30 A: Síntesis de 3-(4-clorofenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}isoxazol

A 5 ml de una solución en THF que contenía 0,094 g de ácido 2'-clorofenilacético, se añadió 0,09 g de CDI y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron 5 ml de una solución en THF que contenía 0,188 g de DBU y 0,09 g de 5-amino-3-(4-clorofenil)-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}isoxazol y se agitó a 60°C durante 3,5 horas. El disolvente se destiló de la solución de la reacción a presión reducida y se añadió agua al residuo que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (disolvente de desarrollo, cloroformo) para dar 0,088 g (rendimiento: 75%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,76(s, 1H), 8,30(d, J=5,4Hz, 1H), 7,48(dd, J=8,8Hz, 12,3Hz, 4H), 7,41-7,35(m, 2H), 7,27-7,23(m, 2H), 6,54(d, J=5,4Hz, 1H), 4,22(s, 2H), 1,55(s, 18H).

40 Masa, m/e: 514(M^+ -125), 57(base).

b: Síntesis de 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-clorofenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]isoxazol

A 0,086 g de 3-(4-clorofenil)-5-[(2-clorofenil)-acetilamino]-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}isoxazol, se añadió 0,5 ml de TFA y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de la reacción solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, y el sólido precipitado se recuperó mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se lavó con éter para dar 0,043 g (rendimiento: 73%) del compuesto del título como un cristal incoloro.

45 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,05(s, 1H), 7,92(d, J=5,4Hz, 1H), 7,55-7,35(m, 8H), 6,13(d, J=5,4Hz, 1H), 4,08(s, 2H), 2,55(bs, 2H).

Masa, m/e: 439(M^+), 271(base)

Los compuestos de los Ejemplos 320 - 326 se sintetizaron en forma similar a los Ejemplos 318 y 319.

Ejemplo 320

4-4-(2-aminopirimidinil)] 3-(4-clorofenil)-5-[3-metoxifenil]acetilamino]isoxazol

a: 3-(4-clorofenil)-4-{4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

5 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,61(s, 1H), 8,28(d, J=5,4Hz, 1H), 7,47(dd, J=8,7Hz, 14,8Hz, 4H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,00-6,94(m, 2H), 6,81(dd, J=2,3Hz, 8,1Hz, 1H), 6,52(d, J=5,4Hz, 1H), 4,03(s, 2H), 3,79(s, 3H), 1,57(s, 18H).

Masa, m/e: 514(M^+ -121), 56(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-clorofenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

10 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10,77(s, 1H), 7,71(d, J=6,4Hz, 1H), 7,50(d, J=8,5Hz, 2H), 7,46-7,37(m, 3H), 7,02-6,94(m, 3H), 6,16(d, J=6,5Hz, 1H), 3,94(s, 2H), 3,84(s, 3H), 3,60(bs, 2H).

Masa, m/e: 435(M^+), 271(base).

Ejemplo 321

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-(fenilacetilamino)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)isoxazol

a: 5-amino-4-{4{2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}-3-(4-fluoro-3-metilfenil)isoxazol

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8,20(d, J=5,4Hz, 1H), 7,39-7,34(m, 1H), 7,33-7,27(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 7,03(bs, 2H), 6,47(d, J=5,4Hz, 1H), 2,33(s, 3H), 1,53(s, 18H).

Masa, m/e: 485(M^+), 57(base).

b: 4-[4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)isoxazol

20 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,60(s, 1H), 8,28(d, J=5,4Hz, 1H), 7,42-7,24(m, 7H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,54(d, J=5,4Hz, 1H), 4,05(s, 2H), 2,32(d, J=1,9Hz, 3H), 1,57(s, 18H).

Masa, m/e: 512(M^+ -91), 57(base).

c: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-(fenilacetilamino)-3-(4-fluoro-3-metilfenil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,16(s, 1H), 7,95(d, J=5,4Hz, 1H), 7,51-7,38(m, 5H), 7,34-7,29(m, 1H), 7,27-7,20(m, 1H), 7,09(t, J=8,9Hz, 1H), 6,09(d, J=5,4Hz, 1H), 4,36(bs, 2H), 3,98(s, 2H), 2,31(d, J=1,9Hz, 3H).

25 Masa, m/e: 403(M^+), 269(base).

Ejemplo 322

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

a: 4-[4-12-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(2-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

30 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,74(s, 1H), 8,29(d, J=5,4Hz, 1H), 7,41-7,35(m, 3H), 7,31-7,21(m, 3H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,56(d, J=5,4Hz, 1H), 4,22(s, 2H), 2,32(s, 3H), 1,55(s, 18H).

Masa, m/e: 512(M^+ -125), 57(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)isoxazol

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,03(s, 1H), 7,88(d, J=5,8Hz, 1H), 7,55-7,46(m, 2H), 7,42-7,36(m, 2H), 7,34-7,30(m, 1H), 7,27-7,21(m, 1H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 6,16(d, J=5,8Hz, 1H), 4,09(s, 2H), 2,48(bs, 2H), 2,32(d, J=1,5Hz, 3H).

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

Ejemplo 323

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

a: 4-[4-2(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]}-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

40 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11,60(s, 1H), 8,27(d, J=5,4Hz, 1H), 7A0-7,20(m, 3H), 7,12(t, J=8,9Hz, 1H), 7,02-6,94(m, 2H), 6,81(dd, J=1,7Hz, 8,3Hz, 1H), 6,54(d, J=5,4Hz, 1H), 4,03(s, 2H), 3,79(s, 3H), 2,32(s, 3H), 1,57(s, 18H).

Masa, m/e: 512(M⁺-121), 57(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 10,75(s, 1H), 7,68(d, J=6,6Hz, 1H), 7,43(t, J=7,9Hz, 1H), 7,31-7,18(m, 2H), 7,14(t, J=8,7Hz, 1H), 7,02-6,93(m, 3H), 6,19(d, J=6,6Hz, 1H), 3,95(s, 2H), 3,85(s, 3H), 2,32(s, 3H).

5 Masa, m/e: 433(M⁺), 269(base).

Ejemplo 324

4-(4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-(fenilacetilamino]isoxazol

a: 5-amino-3-(3-benciloxifenil)-4-(4-(2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil)]isoxazol

10 ¹H-RMN(CDCl₃)δ: 8,17(d, J=5,6Hz, 1H), 7,45-7,27(m, 7H), 7,11-7,05(m, 4H), 6,19(d, J=5,6Hz, 1H), 5,07(s, 2H), 1,51(s, 18H).

Masa, m/e: 459(M⁺-1), 91(base).

b: 3-(3-benciloxifenil)-4-[4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]]-5-(fenilacetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,73(s, 1H), 8,24(d, J=5,4Hz, 1H), 7,44-7,30(m, 12H), 7,11-7,07(m, 2H), 6,30(d, J=5,4Hz, 1H), 5,07(s, 2H), 4,07(s, 2H), 1,56(s, 18H).

15 Masa, m/e: 677(M⁺-175), 59(base).

c: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-(fenilacetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,23(s, 1H), 7,90(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,28(m, 12H), 7,10-7,02(m, 2H), 5,87(d, J=5,4Hz, 1H), 5,05(s, 2H), 4,43(bs, 2H), 3,99(s, 2H).

Masa, m/e: 476(M⁺-1), 91(base).

20 Ejemplo 325

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]isoxazol

a: 3-(3-benciloxifenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-[4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,87(s, 1H), 8,24(d, J=5,4Hz, 1H), 7,43-7,20(m, 11H), 7,12-7,07(m, 2H), 6,31(d, J=5,4Hz, 1H), 5,08(s, 2H), 4,24(s, 2H), 1,54(s, 18H).

25 Masa, m/e: 536(M⁺-175), 91(base).

b: 4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,26(bs, 1H), 7,95(d, J=5,4Hz, 1H), 7,54-7,48(m, 2H), 7,43-7,29(m, 9H), 7,10-7,03(m, 2H), 5,91(d, 5J=5,4Hz, 1H), 5,06(s, 2H), 4,69(bs, 2H), 4,10(s, 2H).

Masa, m/e: 393(M⁺-102), 91(base).

30 Ejemplo 326

4-[4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-[3-metoxifenil]acetilamino]isoxazol

a: 3-(3-benciloxifenil)-4-[4-[2-(di-t-butoxicarbonilamino)pirimidinil]]-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,73(s, 1H), 8,23(d, J=5,4Hz, 1H), 7,44-7,20(m, 8H), 7,12-7,04(m, 2H), 7,04-6,95(m, 2H), 6,84-6,79(m, 1H), 6,30(d, J=5,4Hz, 1H), 5,07(s, 2H), 4,05(s, 2H), 3,79(s, 3H), 1,56(s, 18H).

35 Masa, m/e: 541(M⁺-166), 91(base).

b: 4 [4-(2-aminopirimidinil)]-3-(3-benciloxifenil)-5-[(3-metoxifenil)acetilamino]isoxazol

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 11,22(s, 1H), 7,93(d, J=5,4Hz, 1H), 7,43-7,29(m, 8H), 7,10-6,90(m, 5H), 5,87(d, J=5,4Hz, 1H), 5,05(s, 2H), 4,49(bs, 2H), 3,94(s, 2H), 3,83(s, 3H).

Masa, m/e: 420(M⁺-87), 91(base).

40 Ejemplo de Preparación 1

ES 2 375 633 T3

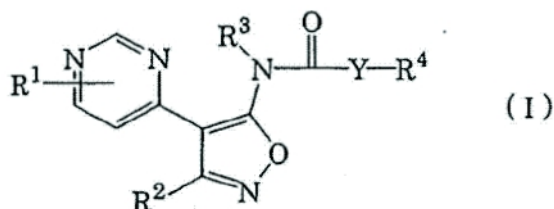
Comprimido:

	mg/Comprimido
Principio activo	5,0
Almidón	10,0
Lactosa	73,0
Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
Talco	1,0
Estearato de magnesio	1,0
	100,0

5 El principio activo se pulverizó hasta un tamaño de partícula no mayor que 70 μm , y al que se añadieron almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezcló completamente. Se añadió almidón al diez (10)% a la mezcla, se mezcló mediante agitación y se granuló. Después del secado, los gránulos se recubrieron hasta alrededor de 1000 μm . Mezclando talco y estearato de magnesio con la misma, la mezcla se convirtió en comprimidos.

REIVINDICACIONES

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



en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno, alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, fenil alquilamino inferior, acilamino, halógeno, alcoxi inferior, alquiltio inferior o alquilsulfinilo inferior,
- R^2 representa arilo o heteroarilo no sustituido, o arilo o heteroarilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, alquilenodioxi inferior y benciloxi,
- R^3 representa hidrógeno o alquilo inferior,
- 10 R^4 representa fenilo sustituido o no sustituido, o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, e
- Y representa $-(CH_2)_n-$, $-CO-$, $-CH(CH_3)-$, $-O-$, $-NH-$,



siendo n un número entero de valor 0-3,

- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el término "inferior" significa que los grupos con este prefijo poseen cada uno un número de carbonos no mayor que 6.

2. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 representa hidrógeno, amino, alquilamino inferior o di-alquilamino inferior.
3. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en los que R^2 significa fenilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y alquilenodioxi inferior.
- 20 4. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R^2 es 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo o 2,3-metilendioxfenilo.
5. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R^3 representa hidrógeno.
- 25 6. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^4 representa fenilo sustituido o no sustituido.
7. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que R^4 representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior.
- 30 8. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 7, en los que R^4 es fenilo no sustituido, 2-halofenilo, 2,6-dihalofenilo, 2-alquilfenilo inferior, 3-alquilfenilo inferior, 3-alcoxfenilo inferior o 2,5-di-alquilfenilo inferior.
9. Derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que Y significa $-CH_2-$.
- 35

10. Un derivado de isoxazol en conformidad con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,

- 3-(4-clorofenil)-5-[(2-clorofenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,4-difluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 3-(2,4-difluorofenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(2,3-metilendioxifenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5-[(2-clorofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5-[(2-bromofenil)acetilamino]-3-(3-metilfenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 3-(3-metilfenil)-5-[(2-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 3-(3-metilfenil)-5-[(3-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 10 3-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-(fenilacetilamino)-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 5- [(3-metoxifenil)acetilamino] -3-(3-metil-4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol y
 3-(3-metil-4-fluorofenil)-5-[(2-metilfenil)acetilamino]-4-(4-pirimidinil)isoxazol,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Inhibidores de p38MAPquinasa caracterizados por contener los derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10.
12. Medicamentos que contienen los derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10.
13. Agentes de tratamiento para enfermedades relacionadas con el factor α de necrosis tumoral, enfermedades relacionadas con la interleuquina-1, enfermedades relacionadas con la interleuquina-6, enfermedades relacionadas con la interleuquina-8 o enfermedades relacionadas con la ciclooxigenasa-II, que se caracterizan porque contienen como principio activo los derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10.
14. Agentes de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 13, en los que las enfermedades relacionadas con el factor α de necrosis tumoral, las enfermedades relacionadas con la interleuquina-1, las enfermedades relacionadas con la interleuquina-6, las enfermedades relacionadas con la interleuquina-8 o las enfermedades relacionadas con la ciclooxigenasa-II son inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, osteoartritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastritis, poliposis colónica, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, asma, bronquitis, asma bronquial, rinitis alérgica, ARDS, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad isquémica cardíaca, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hipertensión, angina, enfermedad de Alzheimer, lesión por reperfusión, angeítis, enfermedad cerebrovascular, meningitis, esclerosis múltiple, osteoporosis, esclerosis ósea, Síndrome de Behcet, metástasis ósea, mieloma múltiple, enfermedad infecciosa aguda, shock séptico, sepsis, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, DIC, psoriasis, dermatitis atópica, cirrosis, fibrosis renal, caquexia, SIDA, cáncer, enfermedad autoinmune, diabetes, enfermedad de Castleman, nefritis mesangial, endometriosis y parto de pretérmino.
15. Los derivados de isoxazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades relacionadas con el factor α de necrosis tumoral, enfermedades relacionadas con la interleuquina-1, enfermedades relacionadas con la interleuquina-6, enfermedades relacionadas con la interleuquina-8 o enfermedades relacionadas con la ciclooxigenasa-II.