

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 103**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006 E 06835537 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1971600**

54 Título: **Derivados de isoxazol y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**30.12.2005 KR 20050135247**

**27.12.2006 KR 20060135390**

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

**27.12.2013**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)**  
**99 Seorin-dong Jongro-gu**  
**Seoul 110-110, KR**

72 Inventor/es:

**CHO, JEONG WOO;**  
**CHOI, SANG RAK;**  
**HWANG, SUN GWAN;**  
**CHO, KYUNG CHUL;**  
**BAE, SUNG JIN y**  
**KOO, TAE SUNG**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 436 103 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazol y uso de los mismos

5 [0001] La presente invención se refiere a derivados de isoxazol que actúan como agonistas con efectos activadores de la transmisión de señal Wnt/ $\beta$ -catenina.

[Antecedentes de la técnica]

10 [0002] Las proteínas Wnt (pronunciado "wint") son una familia de glicoproteínas secretoras, ricas en cisteína, de aproximadamente 40 kDa, y se sabe que están involucradas en varios procesos del desarrollo celular incluyendo la polaridad celular (Moon RT et al., Science, 2002; Reya T y Clevers H, Nature, 2005). En seres humanos, se han confirmado 19 proteínas Wnt y se conocen 10 proteínas frizzled como receptores Wnt y 2 correceptores (LPR 5 y 6) (He XC et al., Nat Genet., 2004; Tamai K et al., Mol Cell, 2004; Tamai K et al., Nature, 2000).

15 [0003] La señalización Wnt típica induce estabilización y acumulación de  $\beta$ -catenina citoplásmica a través de la regulación del complejo de proteína quinasa, la translocación de  $\beta$ -catenina en el núcleo donde ésta actúa como un activador de transcripción. Esta actividad de transcripción se ha confirmado que está causada por factores de transcripción en el grupo de los Lefl/Tcf (Moon RT et al., Science, 2002; Reya T y Clevers H, Nature, 2005; Wodarz A y Nusse R, Annu Rev Cell Dev Biol., 1998).

20 [0004] En ausencia de una señal Wnt, la  $\beta$ -catenina es fosforilada por el complejo GSK-3 $\beta$  (glucógeno sintasa quinasa 3 $\beta$ ), que se compone de las proteínas quinasas, GSK-3 $\beta$  y caseína quinasa I (CKI), axina, proteína Dsh (dishevelled) y APC (Adenomatous Polyposis Coli). La fosforilación de  $\beta$ -catenina conduce a la producción de la unidad DpSGXXpS (donde pS significa serina fosforilada y X es un aminoácido cualquiera), que se reconoce por la  $\beta$ -TrCP que contiene la caja F que es un tipo de ubiquitina ligasa E3/SCF. Después de ser ubiquitinada, la  $\beta$ -catenina sufre degradación proteosómica, de este modo la actividad transcripcional mediante Lefl/Tcf es inhibida (Hart M et al., Curr Biol., 1999; Winston JT et al., Curr Biol., 1999).

30 [0005] Mientras tanto, cuando las proteínas Wnt enlazan con los receptores frizzled y el correceptor LRP5, la actividad del complejo GSK-3 $\beta$  pierde su capacidad para inducir la fosforilación de  $\beta$ -catenina, dando como resultado la promoción de la transcripción de genes diana por asociación con proteínas Lefl/Tcf (Reya T y Clevers H, Nature, 2005; Tamai K et al., Mol Cell, 2004; Westendorf JJ et al., Gene, 2004)

35 [0006] La mutación de las proteínas implicadas en el sistema de transducción de señales Wnt está estrechamente correlacionada con varias enfermedades humanas tales como anomalías en el desarrollo, morfogénesis del folículo capilar, diferenciación de células madre y proliferación celular y, particularmente, se cree también que está relacionada con oncogénesis, como cáncer colorrectal y leucemia (Taipale et al., Nature, 2001). Además, se ha informado de que el sistema de transducción de señales Wnt juega un papel crucial en la diferenciación y desarrollo de células nerviosas en el sistema nervioso central, sugiriendo una relación entre las proteínas Wnt y la incidencia de varias enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades neurodegenerativas y depresión. Particularmente, se ha encontrado también que la señalización Wnt está relacionada con enfermedades resultantes de anomalías en células nerviosas, tales como daño cerebral, enfermedad de Parkinson, apoplejía, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. De este modo, tratar estas enfermedades requiere la sustitución por células nerviosas sanas que operen con normalidad y, como alternativa, fue sugerido el control de la señalización Wnt (Dieter-Chichung Lie et al., Nature, 2005).

50 [0007] Además, según la investigación reciente, se ha encontrado que las proteínas Wnt están involucradas significativamente en la diferenciación de células madre adultas en adipocitos u osteoblastos. En primer lugar, se ha encontrado que personas con LRP5 no funcional, un correceptor Wnt, sufren una reducción anormal significativa en la densidad ósea (Boyden LM et al., N Engl J Med., 2002; Gong Y et al., Cell, 2001). A partir de estudios con ratones transgénicos Wnt10b, los cuales fueron manipulados para ser altamente expresados específicamente en células adiposas y de la médula ósea, se observó que había incrementado notablemente la densidad ósea, mientras que había disminuido la obesidad e intolerancia a la glucosa debidas a una alta ingestión adiposa (Longo KA et al., J Biol Chem., 2004; Bennett CN et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2005). También, en caso de la sobreexpresión de Wnt10b en células madre adultas, se encontró que el nivel de marcadores específicos de osteoblastos había aumentado (Bennett CN et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2005). En cambio, en ratones Wnt10b-knockout se midieron niveles significativamente disminuidos de osteoblastos y densidad ósea.

60 [0008] Adicionalmente, a través del modelo de ratones knockout se informa de que la  $\beta$ -catenina misma juega un papel esencial en la adquisición posnatal de hueso (Holmen et al., J Biol Chem., 2005).

65 [0009] Mientras la  $\beta$ -catenina activada establemente actúa para aumentar la expresión de la fosfatasa alcalina específica de hueso, un marcador de fase temprana de la diferenciación de osteoblastos, no tiene efecto en la expresión de la osteocalcina, un marcador de fase tardía de la diferenciación de osteoblastos (Vinals F et al., FEBS Lett., 2002). Por otra parte, la Lefl y la  $\beta$ -catenina pueden inhibir la activación transcripcional dependiente de la Runx2 (Kahler RA y

Westendorf JJ, J Biol Chem., 2003). Mientras la señalización Wnt10b, transducida a lo largo de las típicas vías Wnt, tiene un mecanismo de señal que es dependiente de la Wnt/GSK-3 $\beta$  pero independiente de la  $\beta$ -catenina, en la regulación de la producción de osteoblastos y adipocitos (Vinals F et al., FEBS Lett., 2002; Kahler RA and Westendorf JJ, J Biol Chem., 2003). Por lo tanto, se ha sugerido que existen mecanismos independientes de la  $\beta$ -catenina.

[0010] Basándose en la importancia de las vías de transducción de señales Wnt anteriormente mencionadas, las moléculas de señalización Wnt se consideran dianas para la selección de fármacos con el objetivo de desarrollar medicamentos para curar enfermedades relacionadas con las Wnt, tales como cáncer de mama, cáncer colorrectal, enfermedades metabólicas de los huesos, obesidad, etc. Se han hecho esfuerzos exhaustivos para encontrar reguladores nuevos, tanto activadores como inhibidores, y desarrollarlos como medicamentos.

[0011] También, recientemente, se ha informado de que la vía de señalización Wnt juega un papel importante en el mantenimiento, diferenciación y proliferación de células madre (Reya T et al., Nature., 2003; Trowbridge JJ et al., Nature Med., 2006 ). De este modo, una investigación exhaustiva se ha dirigido al desarrollo de promotores para la regeneración de tejidos, control de pérdida capilar, hematopoyesis y estimulación del crecimiento, mantenimiento y diferenciación de células madre.

[0012] En tiempos modernos, las enfermedades óseas están creciendo debido a factores socioambientales y genéticos, particularmente debido al aumento de la población de personas mayores. Generalmente, las enfermedades óseas ocurren y se desarrollan sin síntomas especiales, y empeoran rápidamente con la edad. Aunque hasta ahora se han desarrollado muchos fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas, la mayor parte de éstos principalmente pretende aliviar el dolor o retrasar la reducción de densidad ósea. No son eficaces como medicación curativa que pretenda incrementar la densidad ósea de pacientes que sufren osteoporosis. Otros fármacos se presentan normalmente en forma de inyecciones y se informa de que producen efectos secundarios tras la administración de los mismos a largo plazo.

[0013] Por lo tanto, hay una necesidad de fármacos nuevos que traten eficazmente las enfermedades óseas sin los problemas anteriormente mencionados.

[Divulgación]

[Problema técnico]

[0014] Para resolver el problema anterior, inventores actuales han llevado a cabo una investigación profunda e intensiva, que ha resultado en la síntesis de derivados de isoxazol, el cual se representa por la siguiente Fórmula Química 1, y de sales derivadas farmacéuticamente útiles de los mismos, que pueden actuar como agonistas de la transducción de señales Wnt/ $\beta$ -catenina. Y los inventores encontraron que los derivados de isoxazol son eficaces en osteoblastogénesis y útiles para la prevención y tratamiento de varias enfermedades óseas, incluyendo osteoporosis.

[0015] Los derivados de isoxazol han sido descritos en la técnica anterior.

[0016] WO 2002/022610 se refiere a ciertos grupos de derivados de isoxazol que tendrían actividad inhibitoria de proteína quinasa, especialmente actividad inhibitoria de ERK. Se sugiere que los compuestos son útiles para tratar enfermedades en mamíferos que son aliviadas por un inhibidor de proteína quinasa, particularmente enfermedades tales como cáncer, trastornos inflamatorios, restenosis y enfermedad cardiovascular.

[0017] WO 2003/013517 se refiere a ciertos derivados de aminoisoxazol útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas a una actividad de proteína quinasa alterada.

[0018] La actividad agonística de derivados de isoxazol en la transducción de señales Wnt/ $\beta$ -catenina no ha sido descrita en la técnica anterior.

[Solución Técnica]

[0019] Según un aspecto de la presente invención, para lograr el objetivo anterior, ésta proporciona ciertos derivados de isoxazol y sales farmacéuticamente útiles de los mismos, que pueden activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, tal y como se define en las reivindicaciones.

[0020] Según otro aspecto de la presente invención para lograr el objetivo anterior, ésta proporciona una composición que incluye un derivado de isoxazol como sustancia activa para el uso del mismo en el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones, tal y como se define en las reivindicaciones.

[Descripción de las figuras]

[0021]

FIG. 1 es un diagrama que muestra una estructura de gen diseñada para determinar el efecto de la actividad transcripcional de  $\beta$ -catenina.

5 FIG. 2 es un diagrama conceptual que ilustra un sistema de selección celular adaptado para determinar el efecto de la actividad transcripcional de  $\beta$ -catenina.

FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra un resultado del efecto del sistema de selección de la FIG. 2 obtenido aplicando cloruro de litio, un agonista bien conocido de la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

10 FIG. 4 muestra el resultado de pruebas Western blot que utilizan un anticuerpo humano de anti- $\beta$ -catenina para la acumulación de  $\beta$ -catenina en la célula, en el caso de tratar varias concentraciones de los derivados de isoxazol de la presente invención para células HEK293.

15 FIG. 5 es un gráfico de barras que muestra actividades de la fosfatasa alcalina (FAL), que es el indicador que refleja la tasa de diferenciación de la célula en osteoblastos, en comparación con el grupo no tratado con derivados de isoxazol, en el caso de varias concentraciones de derivados de isoxazol de la presente invención para células madre de osteoblastos ST-2.

20 FIG. 6 muestra los niveles de depósito de  $Ca^{++}$ , que es el indicador resultante que refleja la tasa de diferenciación de la célula en osteoblastos, en comparación con el grupo no tratado con derivados de isoxazol, en el caso de varias concentraciones de derivados de isoxazol de la presente invención para células madre de osteoblastos ST-2.

25 FIG. 7 es un gráfico de barras para confirmar el efecto preventivo de la presente invención sobre la osteoporosis, que muestra el resultado analizado a través de absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), el cual parece no haber hecho desaparecer la densidad mineral ósea (BMD) en el grupo de prueba utilizando ratones con ovariectomía, alimentados luego con el derivado de isoxazol (1) de la presente invención durante dos semanas en comparación con el grupo de contraste.

30 FIG. 8 es un gráfico de barras para confirmar el efecto del tratamiento de la presente invención para la osteoporosis, que muestra el resultado analizado a través de micro-CT el cual parece haber incrementado el volumen óseo (BV/TV) en el grupo de prueba usando ratones con ovariectomía, alimentados luego con el derivado de isoxazol (1) de la presente invención como pienso sólido durante 4 semanas para inducirles osteoporosis y luego alimentados con el derivado (1) durante 4 semanas más comparándolos con el grupo de contraste tratado sin derivado (1).

35 [Mejor Modo]

[0022] Una descripción detallada de la presente invención comienza con la definición de diferentes términos usados en la presente invención de la siguiente manera:

40 a) Grupo alquilo: se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, en el cual uno o más hidrógenos se pueden sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino hasta el mayor número posible, sin tener en cuenta el orden y el tipo de los mismos.

45 b) Grupo cicloalquilo: se refiere a un compuesto de hidrocarburos de anillo no aromático, policíclico o monocíclico, tanto saturado como parcialmente insaturado, que consiste en elementos constituyentes de 3 a 12 anillos con 0 a 5 heteroátomos en ellos, tales como oxígeno, azufre, nitrógeno, etc. Puede ser un compuesto de un único anillo de 3 a 12 lados o un compuesto de anillo fusionado, en el cual uno o más hidrógenos se pueden sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino hasta el mayor número posible, sin tener en cuenta el orden y el tipo de los mismos. Ejemplos concretos del grupo cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, morfínilo, homomorfínilo, tiomorfínilo, homotiomorfínilo, tiomorfínil S-óxido, tiomorfínil S,S-dióxido, piperidínilo, homopiperidínilo, piperacínilo, homopiperacínilo, pirrolidínilo, pirrolínilo, tetrahidropiránilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo y dihidropiránilo.

50 c) Grupo arilo: se refiere a un grupo que incluye un hidrocarburo de anillo aromático o fusionado que consiste en 5 a 15 elementos de anillo y un grupo heteroaromático con 0 a 5 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno, en el que uno o más hidrógenos se pueden sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino y combinaciones de éstos hasta el mayor número posible, sin tener en cuenta el orden y el tipo de los mismos. Un ejemplo concreto del grupo arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoleínilo, benzotienilo, indolilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo,

5 benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, carbazolilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahydrofuranilo, isobenzotetrahydrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahydrofuanilo, benzotetrahydrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihydrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihydrobenzisotioipiranilo, benzopiranilo, benzotioipiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahydroquinolinil-N-óxido, dihydroquinolinil, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocoumarinilo, dihydroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil-N-óxido, pirimidinil-N-óxido, pirazinil-N-óxido, quinoleinil-N-óxido, indolil-N-óxido, indolinil-N-óxido, pirazinil-N-óxido, isoquinolil-N-óxido, quinazolinil-N-óxido, quinoxalinil-N-óxido, ftalazinil-N-óxido, imidazolinil-N-óxido, isoxazolil-N-óxido, oxazolil-N-óxido, tiazolil-N-óxido, indolizinil-N-óxido, indazolil-N-óxido, benzotiazolil-N-óxido, benzimidazolil-N-óxido, pirrolil-N-óxido, oxadiazolil-N-óxido, tiadiazolil-N-óxido, triazolil-N-óxido y tetrazolil-N-óxido.

15 d) Halo: generalmente se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0023] Por conveniencia en la explicación, los términos usados en la presente invención serán usados en las formas abreviadas definidas a continuación.

20 - N,N-dimetilformamida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico : DMF

- tetrahydrofurano: THF

- 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida: EDC

25 - hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol: HOBt

- 1,1'-carbonildiimidazol: CDI

- difenil-fosforil-azida: DPPA

30 - trietilamina: TEA

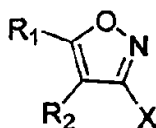
- metilo: Me

35 - etilo: Et

[0024] De ahora en adelante, la presente invención se describirá con mayor detalle.

40 [0025] Según la presente invención, derivados de isoxazol, representados por la siguiente Fórmula Química 1, pueden activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

**Fórmula química 1**



donde,

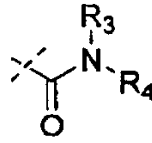
45  $R_1$  es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, o guanidino y preferiblemente un grupo arilo;

50  $R_2$  es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alquilo sustituido con grupo arilo, acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, o guanidino y preferiblemente hidrógeno,

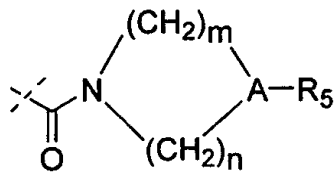
$R_1$  y  $R_2$  juntos pueden formar un anillo de un grupo arilo; y

X es un sustituyente representado por las siguientes Fórmulas Químicas 2 a 6.

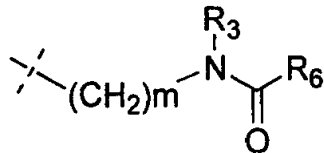
**Fórmula Química 2**



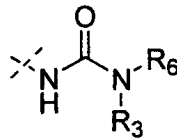
**Fórmula química 3**



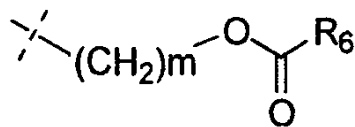
**Fórmula química 4**



**Fórmula química 5**



**Fórmula química 6**



5

[0026] En las Fórmulas Químicas 2 a 6,

m es 0,1 1 ó 2,

10

n es 0,1 1 ó 2,

A es C o N,

15

R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo alquilo sustituido con grupo arilo y preferiblemente hidrógeno,

20

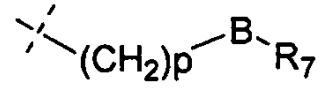
R<sub>4</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, con preferencia para un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, o se puede seleccionar de un grupo que consiste en compuestos representados por las siguientes Fórmulas Químicas 7 a 16,

R<sub>5</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un cicloalquilo, un grupo arilo o

un grupo alquilo sustituido por un arilo y preferiblemente un grupo arilo,

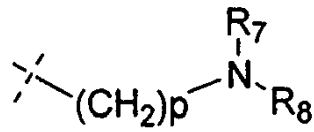
R<sub>6</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alquilo sustituido por un arilo, o un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 17.

**Fórmula química 7**

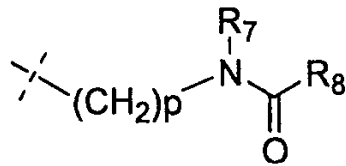


5

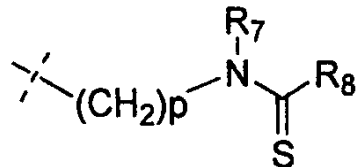
**Fórmula química 8**



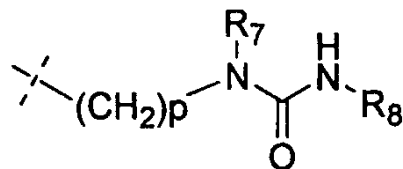
**Fórmula química 9**



**Fórmula química 10**

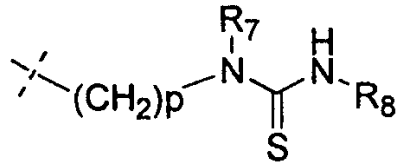


**Fórmula química 11**

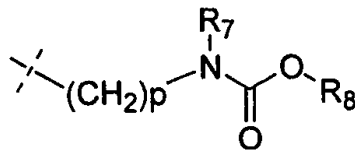


10

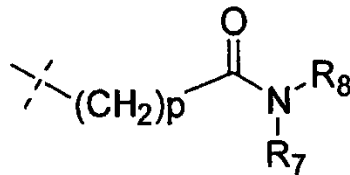
**Fórmula química 12**



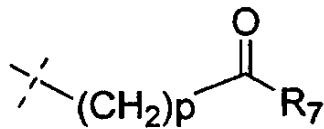
**Fórmula química 13**



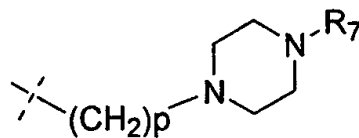
**Fórmula química 14**



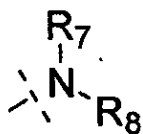
**Fórmula química 15**



**Fórmula química 16**



**Fórmula química 17**



[0027] En las Fórmulas Químicas 7 a 17,

p es 1, 2,3 ó 4,

B es O, S, SO, S(=O)<sub>2</sub>, o NR<sub>8</sub> S(=O)<sub>2</sub>,



R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo alquilo sustituido por un arilo,

5 R<sub>8</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo alquilo sustituido por un arilo.

10 [0028] Además de los compuestos representados por la Fórmula Química 1, sales de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptables e isómeros estereoquímicos de las mismas están en la categoría de los derivados de isoxazol de la presente invención. En tanto que ésta mantenga la actividad del compuesto padre en los sujetos administrados con ella sin efectos no deseables, cualquier sal está dentro del ámbito de la presente invención y ninguna limitación particular es impuesta sobre la misma. Las sales pueden ser sales orgánicas o inorgánicas. Son preferibles las sales de ácido acético, nítrico, aspártico, sulfónico, sulfúrico, maleico, glutámico, fórmico, succínico, fosfórico, ftálico, tánico, tartárico, bromhídrico, propiónico, benzenosulfónico, benzoico, esteárico, esilo, láctico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, oxálico, butírico, edetato cálcico, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, toluenosulfónico, edisílico, esílico, fumárico, glucéptico, pamoico, glucónico, glicóllarsanílico, metilnítrico, poligalacturónico, hexilresorcinoico, malónico, hidrabámico, clorhídrico, yodhídrico hidroxinaftoico, isetiónico, lactobiónico, mandélico, estólico, metilsulfúrico, múxico, napsílico, mucónico, p-nitrometanosulfónico, hexámico, pantoténico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, salicílico, sulfámico, sulfanílico, metanosulfónico o teóclico.

20 [0029] También, la forma de sal básica puede incluir, por ejemplo, sal amónica, sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo tales como litio, sodio, potasio, magnesio y sales de calcio, sales de base orgánicas, tales como bezatina, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina y aminoácidos, tales como arginina y lisina.

25 [0030] Mientras tanto, la forma de sal se puede convertir en formas libres mediante el tratamiento con bases o ácidos adecuados.

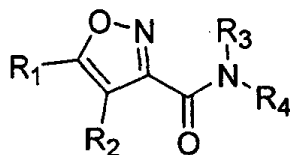
30 [0031] El término "sal de adición" como se utiliza en este caso quiere decir sales que incluyen solvatos que los compuestos de Fórmula Química 1 o sales derivadas de ellos puedan formar. Los solvatos se pueden ejemplificar con hidratos y alcoholatos.

35 [0032] Tal y como se utiliza en este caso, el término "isómeros estereoquímicos de compuestos de Fórmula Química 1" se refiere a todas las formas posibles que los compuestos de Fórmula Química 1 pueden tener. A menos que se especifique o se mencione de otra manera, los nombres químicos de los compuestos de Fórmula Química 1 indican mezclas de todos los isómeros estereoquímicos posibles, incluyendo todos los diastereómeros y enantiómeros de estructuras moleculares básicas.

40 [0033] Particularmente, cada centro quiral puede tener tanto configuración S como R, y los sustituyentes de radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener una configuración cis o trans. Compuestos con enlaces dobles pueden tener estereoquímica E o Z, si ésta se presenta. Se pretende que todos los isómeros estereoquímicos de los compuestos representados por la Fórmula Química 1 sean incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

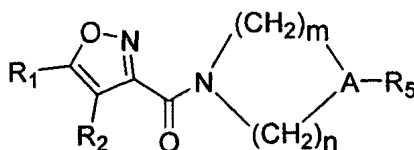
[0034] De acuerdo con la definición de la Fórmula Química 1, un derivado de isoxazol preferido según la presente invención puede ser un compuesto representado por cualquiera de las siguientes Fórmulas Químicas 18 a 22.

**Fórmula química 18**

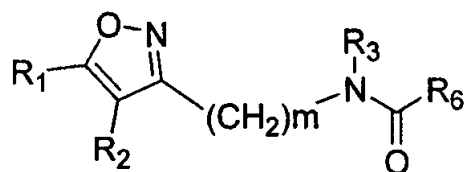


45

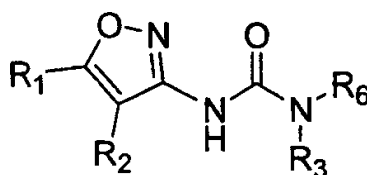
**Fórmula química 19**



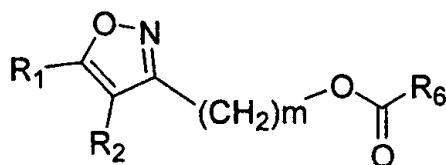
Fórmula química 20



Fórmula química 21



Fórmula química 22



5 [0035] En las Fórmulas Químicas 18 a 22, m, n, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno iguales a como se definieron para la Fórmula Química 1.

[0036] Más ejemplos preferidos de los derivados de isoxazol según la presente invención incluyen los siguientes derivados (1) a (254).

- 10 Derivado (1): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (2): (2-hidroxi-fenil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (3): (2-amino-fenil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (4): bencilamida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 15 Derivado (5): fenetil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (6): (3-fenil-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (7): (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (8): (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (9): (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 20 Derivado (10): [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (11): [2-(piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (12): [2-(piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (13): [2-(o-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (14): [2-(m-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 25 Derivado (15): [2-(p-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (16): [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (17): [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (18): [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (19): [2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 30 Derivado (20): [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (21): [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (22): [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (23): [2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (24): [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 35 Derivado (25): [2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (26): [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (27): [2-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

- Derivado (28): [2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (29): (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (30): [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (31): metil-éster del ácido 4-{2-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-benzoico  
 5 Derivado (32): ácido 4-{2-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-benzoico  
 Derivado (33): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (34): (4-imidazol-1-il-butil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (35): [2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (36): [2-(5-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 10 Derivado (37): [2-(4-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (38): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (39): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (40): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (41): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 15 Derivado (42): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (43): (2-tetrazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (44): [3-(2-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (45): [3-(2-etil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (46): [3-(2-isopropil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 20 Derivado (47): [3-(2-fenil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (48): (3-pirazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (49): (3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (50): (3-[1,2,3]triazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (51): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 25 Derivado (52): (3-tetrazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (53): (3-tetrazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (54): [3-(2-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (55): [3-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (56): [3-(4-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 30 Derivado (57): [3-(5-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (58): metil-éster del ácido 1-{3-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-carboxílico  
 Derivado (59): ácido 1-{3-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-carboxílico  
 Derivado (60): [3-(4-bromo-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (61): metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 35 Derivado (62): (3-imidazol-1-il-propil)-metil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (63): etil-(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (64): bencil-(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (65): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-4-metil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (66): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 4-etil-5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 40 Derivado (67): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 4-bencil-5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (68): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (69): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (70): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (71): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 45 Derivado (72): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (73): [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (74): [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (75): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (76): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 50 Derivado (77): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (78): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-o-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (79): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (80): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-p-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (81): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 55 Derivado (82): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (83): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (84): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (85): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (86): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 60 Derivado (87): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (88): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (89): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (90): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (91): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 65 Derivado (92): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (93): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico



- Derivado (160): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (161): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (162): (3-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (163): (2-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 5 Derivado (164): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (165): (3-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (166): (2-[1,2,4]-triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (167): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ter-butil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (168): (3-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ter-butil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 10 Derivado (169): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (170): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (171): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (172): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (173): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico  
 15 Derivado (174): (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (175): (2-morfolín-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (176): (2-piperacin-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (177): [2-(4-metil-piperacin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (178): [2-(4-acetil-piperacin-1-il)-etil]-amida del ácido 3-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 20 Derivado (179): {2-[4-(4-fluorofenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (180): {2-[4-(4-nitrofenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (181): {2-[4-(4-metoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (182): [2-(4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (183): {2-[4-(4-metilfenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 25 Derivado (184): {2-[4-(4-clorofenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (185): {2-[4-(3-metoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (186): {2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (187): {2-[4-(2,4-dimetoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (188): {2-[4-(3,5-dimetoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 30 Derivado (189): {2-[4-(3-metoxi-piridin-2-il)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (190): {2-[4-(3-metil-piridin-2-il)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (191): {2-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (192): [2-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (193): {2-[4-(2-metoxifenil)-piperacin-1-il]-etil}-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 35 Derivado (194): [2-(4-fenil-piperacin-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (195): (2-fenilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (196): (2-difenilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (197): (2-benzilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (198): [2-(4-cloro-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 40 Derivado (199): [2-(4-isopropil-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (200): [2-(4-metoxi-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (201): (3-fenilamino-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (202): [2-(metil-fenil-amino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (203): [3-(metil-fenil-amino)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 45 Derivado (204): [2-(piridin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (205): (2-oxo-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (206): (3-oxo-3-fenil-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (207): fenilcarbamoilmetil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (208): (piridin-2-ilcarbamoilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 50 Derivado (209): (2-fenilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (210): (2-benzoilamino-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (211): [2-(3-fenil-ureido)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (212): [2-(3-fenil-tioureido)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (213): fenil-éster del ácido {2-[(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-carbámico  
 55 Derivado (214): (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (215): (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (216): [2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (217): [2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (218): (2-fenilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 60 Derivado (219): (2-benzenosulfonil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (220): (2-fenilsulfamoil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 Derivado (221): (4-piridin-2-il-piperacin-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 Derivado (222): (4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 Derivado (223): (4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 65 Derivado (224): (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-metanona  
 Derivado (225): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilamida

- Derivado (226): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida  
 Derivado (227): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-il-acrilamida  
 Derivado (228): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-propionamida  
 Derivado (229): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-il-propionamida  
 5 Derivado (230): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-il-propionamida  
 Derivado (231): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-2-piridin-4-il-acetamida  
 Derivado (232): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-fenil-propionamida  
 Derivado (233): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-acetamida  
 Derivado (234): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-piridin-4-il-acetamida  
 10 Derivado (235): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-2-il-acrilamida  
 Derivado (236): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-3-il-acrilamida  
 Derivado (237): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-4-il-acrilamida  
 Derivado (238): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-2-il-propionamida  
 Derivado (239): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-3-il-propionamida  
 15 Derivado (240): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-4-il-propionamida  
 Derivado (241): 1-bencil-3-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 Derivado (242): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea  
 Derivado (243): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-ilmetil-urea  
 Derivado (244): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-urea  
 20 Derivado (245): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea  
 Derivado (246): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-ilmetil-urea  
 Derivado (247): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-urea  
 Derivado (248): 1-piridin-2-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 Derivado (249): 1-piridin-3-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 25 Derivado (250): 1-piridin-4-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 Derivado (251): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido imidazol-1-carboxílico  
 Derivado (252): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-acetil-piperacin-1-carboxílico  
 Derivado (253): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-metil-piperacin-1-carboxílico  
 Derivado (254): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico

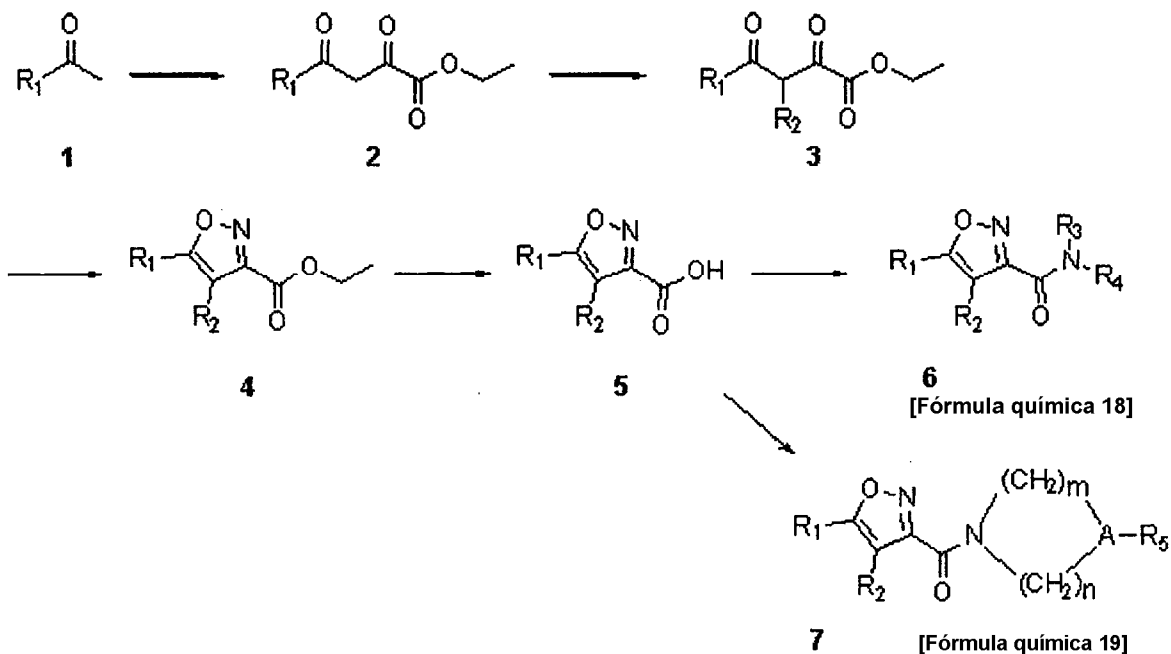
30

[0037] Se reconoce que basándose en el método de la presente invención, aquellos con habilidades en la técnica pueden fácilmente preparar derivados de isoxazol de Fórmula Química 1 usando compuestos bien conocidos o compuestos fácilmente obtenibles a partir de éstos. Por lo tanto, las siguientes explicaciones del método no son más que técnicas ilustrativas en las que el orden del proceso se puede cambiar opcionalmente, y de esta forma no están pensadas para limitar la presente invención.

35

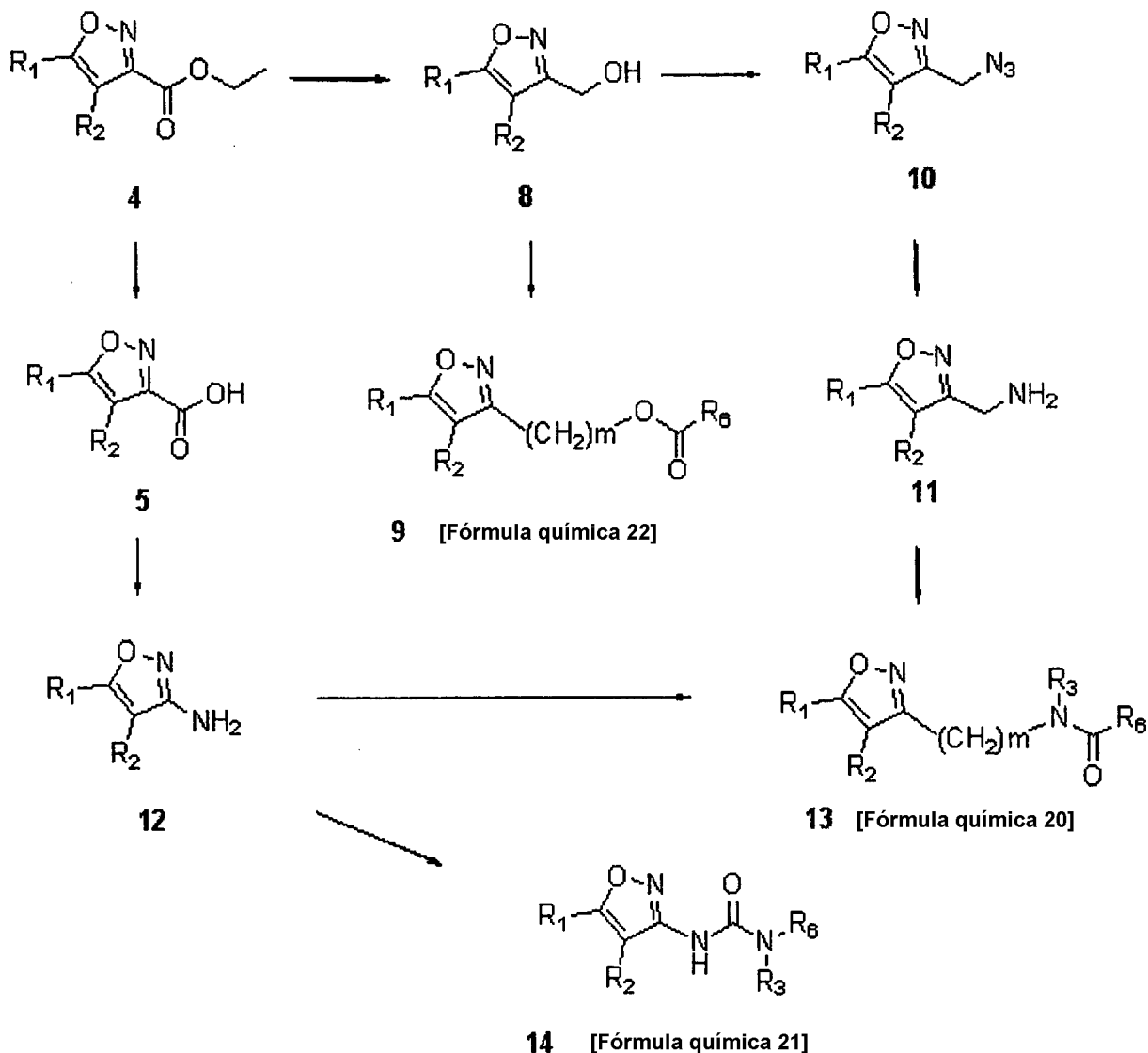
[0038] En primer lugar, los procesos generales para la síntesis del sustituyente, los derivados de isoxazol de Fórmula Química 1, en los que X se representa con las Fórmulas Químicas 2 ó 3 (esto es, los derivados de isoxazol de Fórmula Química 18 ó 19) se muestran en la siguiente fórmula de reacción 1.

Fórmula de reacción 1



- [0039] Una materia prima 1, disponible comercialmente, es tratada, preferiblemente con etóxido de sodio 1,0 M en etanol absoluto y luego se hace reaccionar con oxalato dietílico para producir un intermedio 2. En DMF, el intermedio 2 se hace reaccionar con haluro de alquilo en presencia de hidruro sódico para dar un intermedio 3 que tiene un grupo alquilo. Posteriormente, el intermedio 3 produce un isoxazol intermedio 4 usando hidroxilamina en etanol absoluto. Este intermedio 4 se convierte en un intermedio de ácido carboxílico 5, preferiblemente utilizando hidróxido de litio 1N en THF y metanol. Finalmente, el intermedio 5 se hace reaccionar con una amina escogida para sintetizar un compuesto 6 (representado por la Fórmula Química 18) ó 7 (representado por la Fórmula Química 19) de isoxazol.
- 10 [0040] A continuación, los procesos generales para la síntesis del sustituyente, los derivados de isoxazol de Fórmula Química 1, en los que X es representado por las Fórmulas Químicas 4, 5 ó 6, esto es, los compuestos de Fórmula Química 20, 21 ó 22, se muestran en la siguiente fórmula de reacción 2.

## Fórmula de reacción 2



[0041] Los productos intermedios 4 y 5 se pueden obtener como se describe en la fórmula de reacción 1, posteriormente, la reacción del intermedio 5 con DPPA produce una amina intermedia 12, que luego se hace reaccionar con un ácido carboxílico escogido para sintetizar un compuesto final de isoxazol 13 (que corresponde a la Fórmula Química 20). En otra vía de reacción, el intermedio 4 se convierte en un intermedio alcohólico 8 en presencia de borohidruro de sodio en etanol. Este intermedio alcohólico 8 es luego tratado con cloruro de sulfonilmetano y trietilamina, seguido de una reacción con azida sódica para obtener un intermedio 10. Después, el intermedio 10 se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio para dar una amina intermedia 11, que se hace reaccionar con un ácido carboxílico escogido para producir un compuesto final de isoxazol 13 (que corresponde a la Fórmula Química 20).

[0042] El intermedio 12 se puede hacer reaccionar con CDI y una amina escogida para producir un compuesto final de isoxazol 14 (que corresponde a la Fórmula Química 21).

[0043] Mientras tanto, el intermedio 8 se puede también hacer reaccionar con CDI y una amina deseada para producir un compuesto final de isoxazol 9 (que corresponde a la Fórmula Química 22).

[0044] Tal y como será entendido a partir de los ejemplos experimentales, descritos más adelante, los compuestos de Fórmula Química 1 tienen la capacidad de activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina. Según otro aspecto, por lo tanto, la presente invención pertenece a una composición capaz de activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de isoxazol representado por la Fórmula Química 1 o una sal



farmacéuticamente aceptable de éste y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 [0045] Para la preparación del compuesto farmacéutico anterior, una dosis puede estar formada por el derivado de isoxazol de Fórmula Química 1, sirviendo como principio activo, que se mezcla en una proporción adecuada con un portador seleccionado, dependiendo de la forma de dosificación.

10 [0046] Esto es, de acuerdo con las vías de administración, la sustancia activa se puede formular en agente oral, parenteral, inyección y agentes transdérmicos. Preferiblemente, las formas unidosis se producen con vistas a la facilidad de administración y uniformidad de la dosis.

15 [0047] Una forma de dosificación oral de los derivados de isoxazol se puede preparar con portadores de fármacos convencionales. Por ejemplo, agua, glicol, aceite, y/o alcohol se pueden utilizar como portadores en líquidos ingeribles por vía oral, tales como suspensiones, jarabes y elixires. En cuanto a formas sólidas ingeridas por vía oral, tales como polvos, píldoras, cápsulas y tabletas, se pueden preparar con portadores tales como almidón, azúcar, caolín, lubricantes, ligantes y/o desintegrantes. Teniendo en cuenta la facilidad de administración, tabletas y cápsulas son las más convenientes. Tabletetas y píldoras son preparadas preferiblemente como preparados con recubrimiento entérico.

20 [0048] Normalmente, las formas de dosificación parenterales comprenden agua esterilizada como portador y, opcionalmente, otro componente como un ayudante de disolución.

25 [0049] Preparados para inyección, tales como suspensiones acuosas o de aceite para inyección esterilizada, se pueden realizar usando agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes suspensores apropiados, de acuerdo a técnicas conocidas. Los disolventes que se pueden usar incluyen agua, solución de Ringer y solución de NaCl isotónico. Aceite fijador esterilizado se usa normalmente también como disolvente o medio de suspensión. Aceites fijadores no irritantes, incluyendo mono- o diglicéridos, se pueden utilizar para este propósito. También, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en los preparados de inyección.

30 [0050] Para los preparados transdérmicos, promotores de penetración apropiados y/o agentes humectantes se pueden utilizar en combinación con aditivos no irritantes. Cualquier cosa se puede utilizar como aditivo si es útil para promover la liberación del principio activo a través de la piel o para preparar una composición deseada, sin limitaciones particulares impuestas sobre ésta. Los preparados transdérmicos se pueden administrar en varias formas de parches, cremas o pomadas.

35 [0051] Mientras tanto, para prevenir la rápida eliminación *in vivo* de los principios activos según la presente invención, las composiciones de los mismos se pueden formular en formas de liberación prolongada. A este respecto, por ejemplo, implantes, sistemas de liberación microencapsulados y polímeros biodegradables/biocompatibles se pueden utilizar como portadores.

40 [0052] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal y como se utiliza en este caso significa una cantidad de sustancia activa que es eficaz para aliviar o reducir los síntomas de las enfermedades por tratar o para inhibir o retrasar la aparición de marcadores clínicos o síntomas de las enfermedades a prevenir. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser empíricamente determinada probando el compuesto correspondiente contra la enfermedad en sistemas de modelos *in vivo* o *in vitro*.

45 [0053] Cuando la sustancia activa según la presente invención, esto es, un derivado de isoxazol de Fórmula Química 1, se administra para un fin clínico, la dosis diaria total preferida para ser administrada a un huésped, tanto si es de una sola vez o en múltiples dosis, es del orden de 0,1 mg a 10 mg por kg de peso corporal. No obstante, el nivel de dosificación específica para pacientes específicos puede variar dependiendo del compuesto específico que se debe usar, peso corporal, sexo, estado de salud, dieta, tiempo de administración, método de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos y gravedad de la enfermedad.

50 [0054] Opcionalmente, los derivados de isoxazol de Fórmula Química 1 se pueden formular en forma de profármacos.

55 [0055] La composición para activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina según la presente invención puede comprender adicionalmente otros aditivos, los cuales no tienen ningún efecto inhibitorio en, o tienen un efecto suplementario en, la actividad de los principios activos y se pueden formular en varias formas.

60 [0056] Según otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de isoxazol de Fórmula Química 1 como un ingrediente eficaz para activar la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina para regular la diferenciación de células madre, por lo cual la composición es eficaz en el tratamiento y prevención de enfermedades relevantes para la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina.

[0057] Ejemplos de las enfermedades pueden incluir osteoporosis y osteoartropatía.

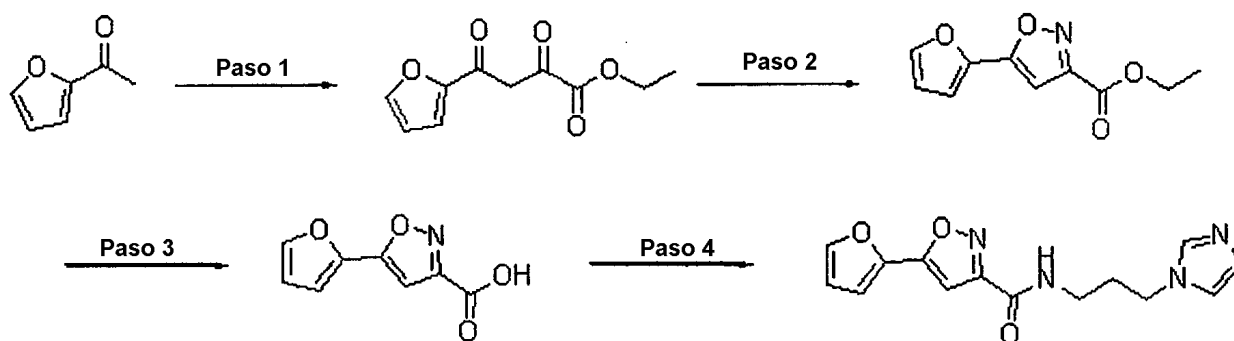
65 [Modo de la invención]

[0058] Una mejor comprensión de la presente invención se puede obtener a la luz de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar, pero no se deben interpretar como limitación a la presente invención.

5 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1: preparación de (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

10 [0059] La (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico se preparó a través de la vía representada en la siguiente fórmula de reacción 3. Esta vía de reacción se describirá con más detalle de acuerdo con los siguientes pasos del proceso.

### Fórmula de reacción 3



1) Paso 1: preparación de etil-éster del ácido 4-furan-2-il-2,4-dioxo-butil

15 [0060] Se añadió lentamente 2-acetilfuran a una solución de etóxido de sodio (6,81 g) disuelto en etanol absoluto (200 ml) a 0°C (5,01 ml). Esta solución se agitó a 0°C durante 2 horas antes de que el dietil-éster del ácido oxálico (9,30 ml) se añadiera lentamente a la misma. Después de agitar durante 18 horas, la reacción fue terminada con HCl 1N. La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida para eliminar el etanol, seguido por la extracción con cloruro de metileno. El estrato orgánico fue desecado en sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado *in vacuo* para producir 10,0 g de etil-éster del ácido 4-furan-2-il-2,4-dioxo-butírico. Este concentrado se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

[0061] RMN-<sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ (ppm)= 8,02-7,99(m, 1H); 7,62-7,55(m, 1H); 6,98-6,94(m, 1H); 6,83-6,77(m, 1H); 4,40(q, 2H); 1,38(t, 3H)

25 2) Paso 2: preparación de etil-éster del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

30 [0062] Después de que una suspensión de 10,0 g de etil-éster del ácido 4-furan-2-il-2,4-dioxo-butírico preparado antes e hidrócloruro de hidroxilamina fuera agitada a 85°C durante 2 horas, el disolvente fue retirado bajo presión reducida. El concentrado se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y agua destilada, seguido de la separación del estrato orgánico. El estrato orgánico fue desecado en sulfato de sodio anhidro, filtrado a través de una capa de gel de sílice, y concentrado *in vacuo* para producir un rendimiento de 8,01 g de etil-éster del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico (rendimiento: 77%). El concentrado se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35 [0063] RMN-<sup>1</sup>H(acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ (ppm)= 7,90-7,86(m, 1H); 7,20(d, 1H); 7,00(s, 1H); 6,77-6,73(m, 1H); 4,45(q, 2H); 1,41(t, 3H)

3) Paso 3: preparación de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

40 [0064] 4,14 g de etil-éster del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico fueron disueltos en 130 ml de THF y 25 ml de metanol antes de la adición lenta de 80 ml de hidróxido de litio 1N acuoso. El agitado durante 15 horas fue seguido de la eliminación del THF y el metanol bajo presión reducida. El residuo fue acidificado con HCl 1N para producir un precipitado que fue luego filtrado, lavado con agua destilada y secado para producir 3,22 g de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico como sólido blanco (rendimiento: 90 %).

45 [0065] RMN-<sup>1</sup>H(acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ (ppm)= 7,90-7,86(m, 1H); 7,19(d, 1H); 7,00(s, 1H); 6,77-6,73(m, 1H)

4) Paso 3: preparación de (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico (Derivado (1))

[0066] A una solución de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico (7 mg) y 3-imidazol-1-il-propil amina (0,005 ml) en

DMF se añadieron 8 mg de HOBt, 9 mg de EDC y 0,014 ml de TEA. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la solución de reacción fue concentrada *in vacuo*. El concentrado obtenido fue purificado mediante HPLC preparativa para producir 4 mg de (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico (rendimiento: 35 %).

5

[0067] RMN-<sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ (ppm)= 8,16(bs, 1H); 7,86-7,84(m, 1H); 7,65-7,61(m, 1H); 7,19-7,12(m, 2H); 6,97-6,89(m, 2H); 6,78-6,71(m, 1H); 4,18(t, 2H); 3,48(q, 2H); 2,24-2,07(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 286,11 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup> = 287

10

[0068] A partir de materias primas adecuadas, los siguientes derivados (2) a (224) fueron preparados en procesos similares a los utilizados para el derivado de isoxazol (1) y los resultados se muestran en las tablas 1 a 29 a continuación.

TABLA 1

15

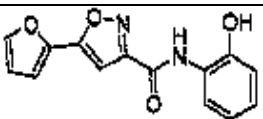
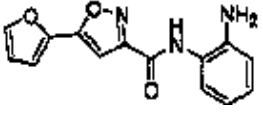
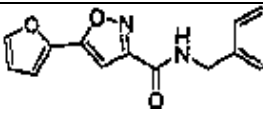
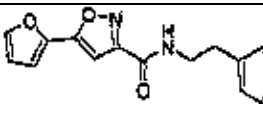
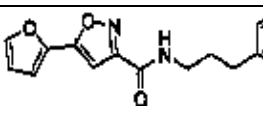
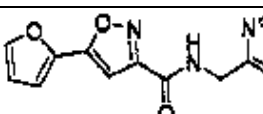
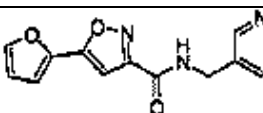
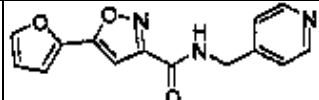
Nº Comp.	Estructura	Resultados
2		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,75(bs, 1H); 8,04-7,90(m, 2H); 7,33-7,21(m, 2H); 7,08-6,72(m, 5H) Masa Exacta (calc.): 270,06 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 271
3		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,02-7,98(m, 1H); 7,75(bs, 1H); 7,34-7,16(m, 3H); 7,06-6,96(m, 1H); 6,65-6,54(m, 1H); 4,99(s, 2H) Masa Exacta (calc.): 269,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 270
4		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,47(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,47-7,24(m, 5H); 7,22-7,14(m, 1H); 6,96(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 4,64(d, 2H) Masa Exacta (calc.): 268,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 269
5		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,98(bs, 1H); 7,89-7,85(m, 1H); 7,39-7,13(m, 6H); 6,92(s, 1H); 6,77-6,71(m, 1H); 3,69(q, 2H); 2,99(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 282,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 283
6		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15-7,83(m, 2H); 7,35-7,10(m, 6H); 6,92(s, 1H); 6,77-6,70(m, 1H); 3,49(q, 2H); 2,78(t, 2H); 2,10-1,90(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 296,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297
7		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,62-8,52(m, 2H); 7,90-7,75(m, 2H); 7,49-7,42(m, 1H); 7,36-7,26(m, 1H); 7,21-7,17(m, 1H); 6,98(s, 1H); 6,78-6,72(m, 1H); 4,75(d, 2H) Masa Exacta (calc.): 269,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 270
8		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,69-8,48(m, 3H); 7,89-7,80(m, 2H); 7,41-7,32(m, 1H); 7,19-7,15(m, 1H); 6,96(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 4,68(d, 2H) Masa Exacta (calc.): 269,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 270

TABLA 2

9		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,67(bs, 1H); 8,59-8,52(m, 2H); 7,90-7,86(m, 1H); 7,41-7,35(m, 2H); 7,20-7,15(m, 1H); 6,98(s, 1H); 6,75-6,70(m, 1H); 4,69(d, 2H)
---	---	--

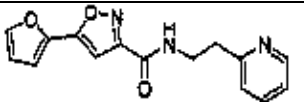
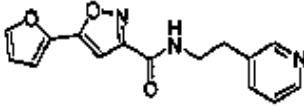
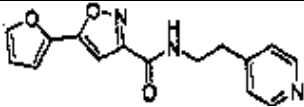
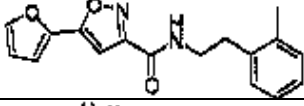
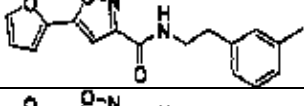
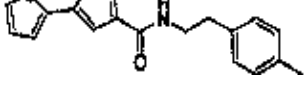
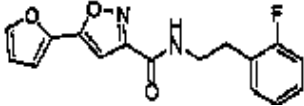
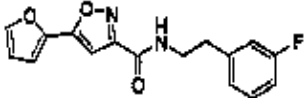
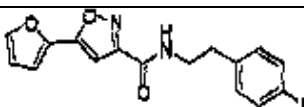
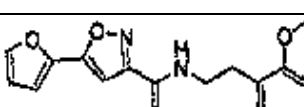
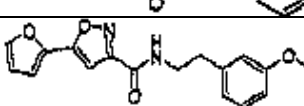
		Masa Exacta (calc.): 269,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 270
10		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,78-8,06(m, 2H); 8,00-7,53(m, 2H); 7,50-6,60(m, 5H); 3,83(q, 2H); 3,14(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 283,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
11		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,56-8,42(m, 2H); 8,09(bs, 1H); 7,88-7,84(m, 1H); 7,75-7,67(m, 1H); 7,35-7,26(m, 1H); 7,18-7,13(m, 1H); 6,91(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 3,73(q, 2H); 3,02(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 283,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
12		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,53-8,48(m, 2H); 8,05(bs, 1H); 7,88-7,83(m, 1H); 7,33-7,25(m, 2H); 7,17-7,14(m, 1H); 6,91(s, 1H); 6,75-6,70(m, 1H); 3,75(q, 2H); 3,02(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 283,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
13		Masa Exacta (calc.): 296,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297
14		Masa Exacta (calc.): 296,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297
15		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,01-7,90(m, 1H); 7,88-7,85(m, 1H); 7,22-7,10(m, 5H); 6,92(s, 1H); 6,75-6,72(m, 1H); 3,65(q, 2H); 2,93(t, 2H); 2,31(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 296,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297
16		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,05(bs, 1H); 7,87-7,84(m, 1H); 7,43-7,23(m, 2H); 7,19-7,06(m, 3H); 6,74(s, 1H); 6,75-6,71(m, 1H); 3,71(q, 2H); 3,04(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301

TABLA 3

17		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,99(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,43-7,30(m, 1H); 7,19-6,95(m, 4H); 6,91(s, 1H); 6,77-6,70(m, 1H); 3,71(q, 2H); 3,04(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
18		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,98(bs, 1H); 7,87-7,84(m, 1H); 7,41-7,28(m, 2H); 7,18-7,02(m, 3H); 6,91(s, 1H); 6,75-6,70(m, 1H); 3,68(q, 2H); 2,98(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
19		Masa Exacta (calc.): 312,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313
20		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,01-7,80(m, 2H); 7,29-7,14(m, 2H); 6,92-6,71(m, 5H); 3,80(s, 3H); 3,69(q, 2H); 2,96(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 312,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313

21		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,96-7,82(m, 2H); 7,26-7,14(m, 3H); 6,94-6,85(m, 3H); 6,75-6,71(m, 1H); 3,79(s, 3H); 3,64(q, 2H); 2,91(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 312,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313
22		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,04-7,78(m, 2H); 7,18-7,08(m, 3H); 6,91(s, 1H); 6,84-6,72(m, 3H); 3,62(q, 2H); 2,87(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 298,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 299
23		RMN- <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,26(bs, 1H); 7,97(bs, 1H); 7,89-7,85(m, 1H); 7,21-7,11(m, 2H); 6,92(s, 1H); 6,82-6,65(m, 4H); 3,72-3,60(m, 2H); 2,94(t, J=4,80, 2H) Masa Exacta (calc.): 298,30 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 299

TABLA 4

24		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,02(bs, 1H); 7,88-7,85(m, 1H); 7,36-7,26(m, 4H); 7,18-7,14(m, 1H); 6,91(s, 1H); 6,78-6,72(m, 1H); 3,68(q, 2H); 2,99(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 316,06 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 317
25		Masa Exacta (calc.): 360,01 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 361
26		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,88-7,84(m, 2H); 7,17-7,13(m, 1H); 7,03-6,96(m, 2H); 6,91(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 6,67-6,60(m, 1H); 3,59(q, 2H); 2,80(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 297,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
27		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,26-8,19(m, 1H); 8,08(bs, 1H); 7,88-7,84(m, 1H); 7,66-7,57(m, 2H); 7,18-7,14(m, 1H); 6,90(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 3,78(q, 2H); 3,17(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 327,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 328
28		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,01-7,87(m, 4H); 7,18-7,14(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,81-6,58(m, 4H); 3,63(q, 2H); 2,82(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 314,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
29		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,01-7,82(m, 2H); 7,18-7,14(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,86-6,71(m, 4H); 5,98(s, 2H); 3,65(q, 2H); 2,90(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 326,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
30		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,99-7,80(m, 2H); 7,18-7,14(m, 1H); 6,94-6,78(m, 4H); 6,74-6,71(m, 1H); 3,82(s, 3H); 3,79(s, 3H); 3,66(q, 2H); 2,91(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 342,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 343
31		Masa Exacta (calc.): 340,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 341

TABLA 5

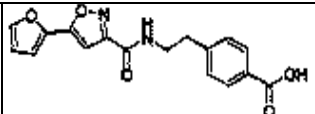
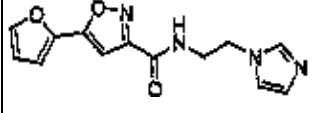
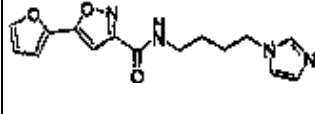
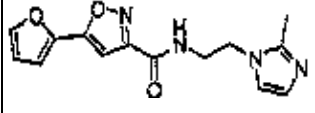
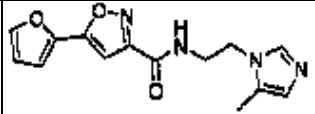
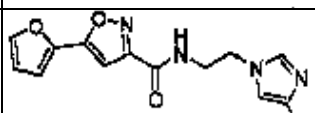
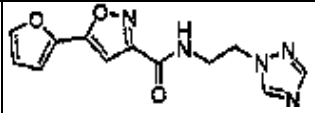
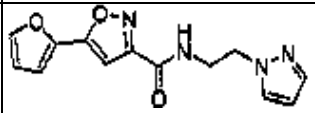
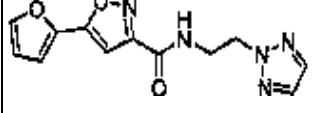
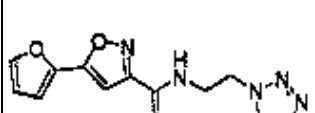
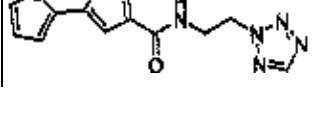
32		Masa Exacta (calc.): 326,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
33		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,20(bs, 1H); 7,91-7,84(m, 1H); 7,63-7,54(m, 1H); 7,22-7,12(m, 2H); 6,98-6,88(m, 2H); 6,78-6,70(m, 1H); 4,34(t, 2H); 3,82(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 272,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 273
34		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,06(bs, 1H); 7,88-7,83(m, 1H); 7,62-7,55(m, 1H); 7,18-7,07(m, 2H); 6,80-6,89(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,77-6,70(m, 1H); 4,16(t, 2H); 3,46(q, 2H); 2,11-1,82(m, 2H); 1,79-1,58(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
35		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,25(bs, 1H); 7,88-7,85(m, 1H); 7,18-7,16(m, 1H); 7,02-6,97(m, 1H); 6,93(s, 1H); 6,76-6,71(m, 2H); 4,21(t, 2H); 3,77(q, 2H); 2,34(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 286,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287
36		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,22(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,45-7,38(m, 1H); 7,19-7,13(m, 1H); 6,93(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 6,65-6,61(m, 1H); 4,24(t, 2H); 3,74(q, 2H); 2,25(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 286,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287
37		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,22(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,45-7,38(m, 1H); 7,19-7,13(m, 1H); 6,93(s, 1H); 6,86-6,82(m, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 4,24(t, 2H); 3,74(q, 2H); 2,10(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 286,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287

TABLA 6

38		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,40(s, 1H); 8,20(bs, 1H); 7,91-7,83(m, 2H); 7,18-7,16(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 4,54(t, 2H); 3,90(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 273,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 274
39		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,14(bs, 1H); 7,89-7,85(m, 1H); 7,71-7,66(m, 1H); 7,49-7,44(m, 1H); 7,19-7,14(m, 1H); 6,93(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 6,28-6,22(m, 1H); 4,45(t, J=5,80, 2H); 3,92-3,81(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 272,26 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 273
40		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,13(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,71(s, 2H); 7,19-7,14(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 4,74(t, J=5,80, 2H); 4,01-3,90(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 273,25 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 274
41		RMN- <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,20(bs, 1H); 8,03s, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,67(s, 1H); 7,19-7,14(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 4,74(t, J=5,80, 2H); 4,01-3,91(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 273,25 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 274
42		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,74(s, 1H); 8,24(bs, 1H); 7,89-7,85(m, 1H); 7,19-7,14(m, 1H); 6,91(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 5,02(t, J=5,80, 2H); 4,25-3,99(m, 2H)

ES 2 436 103 T3

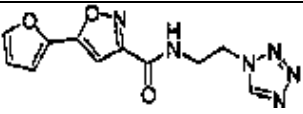
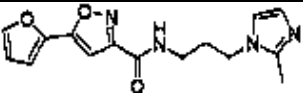
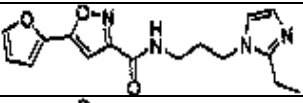
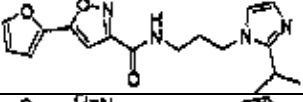
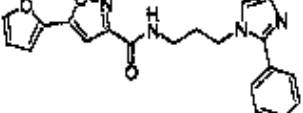
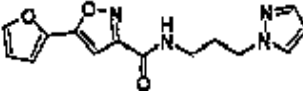
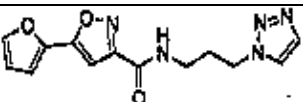
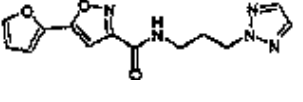
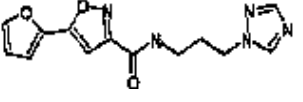
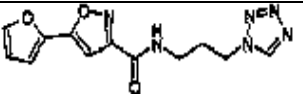
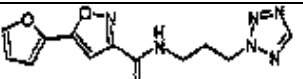
		Masa Exacta (calc.): 274,24 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 275
43		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,41(s, 1H); 9,04(t, J=5,40, 1H); 8,01-7,94(m, 1H); 7,38-7,23(m, 1H); 7,03(s, 1H); 6,78-6,72(m, 1H); 4,66(t, J=5,40, 2H); 3,72(q, J=5,40, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 274,24 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 275

TABLA 7

44		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 7,89-7,80(m, 1H); 7,19-7,14(m, 1H); 7,10-7,04(m, 1H); 6,94(s, 1H); 6,79-6,71(m, 2H); 4,06(t, J=6,00, 2H); 3,57-3,43(m, 2H); 2,33(s, 3H); 2,19-2,07(m, 2H)
45		Masa Exacta (calc.): 314,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
46		Masa Exacta (calc.): 328,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 329
47		Masa Exacta (calc.): 362,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 363
48		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,08(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1H); 7,74-7,67(m, 1H); 7,47-7,42(m, 1H); 7,19-7,14(m, 1H); 6,93(s, 1H); 6,76-6,71(m, 1H); 6,26-6,22(m, 1H); 4,30(t, J=7,00, 2H); 3,52-3,40(m, 2H); 2,27-2,11(m, 2H)
49		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,92(bs, 1H); 8,16-8,12(m, 1H); 7,987-94(m, 1H); 7,71-7,67(m, 1H); 7,25-7,20(m, 1H); 7,04(s, 1H); 6,79-6,71(m, 1H); 4,41 (t, J=6,00, 2H); 3,27-3,21(m, 2H); 2,14-2,02(m, 2H)
50		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,00-8,95(m, 1H); 7,98(s, 1H); 7,77(s, 1H); 7,23(m, 1H); 7,04(s, 1H); 6,74(m, 1H); 4,47(t, 2H); 3,29-3,25(m, 2H); 2,20-2,05(m, 2H)
51		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,00-8,95(m, 1H); 8,51(s, 1H); 7,97(m, 2H); 7,24(m, 1H); 7,06(s, 1H); 6,75(m, 1H); 4,23(t, 2H); 3,30-3,20(m, 2H); 2,10-2,04(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 287,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 288

5 TABLA 8

52		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,39(s, 1H); 9,00-8,95(m, 1H); 7,97(s, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,05(s, 1H); 6,74(m, 1H); 4,50(t, 2H); 3,29-3,25(m, 2H); 2,15-2,08(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 288,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 289
53		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,96(m, 2M, 7,97(s, 1H); 7,24(s, 1H); 7,06(s, 1H); 6,80-6,70(m, 1H); 4,80-4,64 (m 2H); 3,29-3,25(m, 2H);

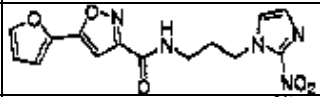
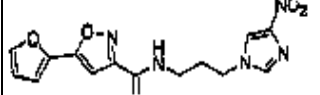
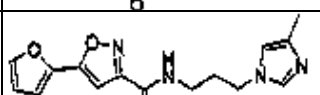
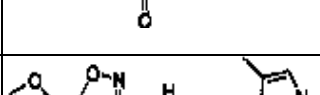
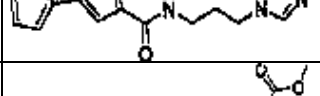
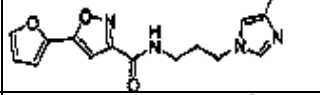
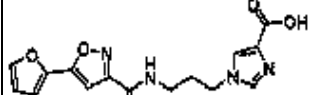
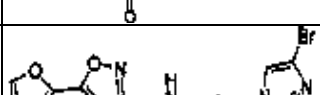
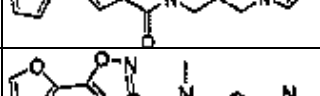
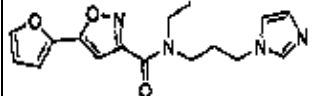
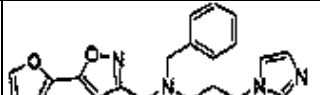
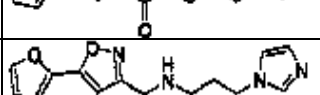

		2,22-2,05(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 288,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 289
54		Masa Exacta (calc.): 331,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332
55		Masa Exacta (calc.): 331,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332
56		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,18(bs, 1H); 7,89-7,84(m, 1 H); 7,19-7,14(m, 1H); 7,09-7,04(m, 1H); 6,94(s, 1H); 6,79-6,71(m, 2H); 4,06(t, J=7,40, 2H); 3,57-3,43(m, 2H); 2,32(s, 3H); 2,21-2,07(m, 2H); Masa Exacta (calc.): 300,32 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
57		Masa Exacta (calc.): 300,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
58		Masa Exacta (calc.): 344,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 345
59		Masa Exacta (calc.): 330,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 331
60		Masa Exacta (calc.): 364,02 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 365
61		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,58-8,43(m, 1H); 7,88-7,84(m, 1H); 7,78-7,63(m, 1H); 7,39-7,12(m, 3H); 6,82-6,58(m, 2H); 4,06-3,90(m, 2H); 3,21-3,05(m, 5H) Masa Exacta (calc.): 297,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
62		Masa Exacta (calc.): 300,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301

TABLA 9

63		Masa Exacta (calc.): 314,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
64		Masa Exacta (calc.): 376,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 377
65		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,06(bs, 1H); 7,88-7,85(m, 1H); 7,64-7,60(m, 1H); 7,19-7,17(m, 1H); 7,06-7,02(m 1H); 6,95(s, 1H); 6,75-6,69(m, 1H); 4,18(t, 2H); 3,47(q, 2H); 2,45(s, 3H); 2,24-2,01(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
66		Masa Exacta (calc.): 314,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315



67		Masa Exacta (calc.): 376,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 377
68		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,17(bs, 1H); 8,01-7,92(m, 2H); 7,69-7,53(m, 4H); 7,24-7,17(m, 2H); 7,01-6,73(m, 1H); 4,19(t, 2H); 3,47(q, 2H); 2,24-2,06(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 296,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297
69		RMN(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 7,99-7,91(m, 2H); 7,62-7,50(m, 4H); 7,19-7,12(m, 2H); 6,93-6,86(m, 1H); 4,34(t, J=5,80, 2H); 3,87-3,77(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 282,30 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 283
70		Masa Exacta (calc.): 293,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 294
71		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,57-8,44(m, 2H); 8,14- 7,88(m, 3H); 7,76-7,52(m, 4H); 7,36-7,27(m, 2H); 7,17(s, 1H); 3,73(q, 2H); 3,02(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 293,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 294

TABLA 10

72		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,58-8,43(m, 2H); 8,19-7,84(m, 3H); 7,64-7,49(m, 3H); 7,37-7,15(m, 2H); 7,17(s, 1H); 3,76(q, 2H); 3,01(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 293,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 294
73		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,21(bs, 1H); 8,10- 7,88(m, 3H); 7,63-7,51(m, 3H); 7,19-7,08(m, 3H); 6,86-6,77(m, 2H); 3,63(q, 2H); 2,92(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 308,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 309
74		Masa Exacta (calc.): 307,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 308
75		Masa Exacta (calc.): 297,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 398
76		Masa Exacta (calc.): 297,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 398
77		Masa Exacta (calc.): 297,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
78		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,12(bs, 1H); 7,83-7,76(m, 1H); 7,66-7,62(m, 1H); 7,48-7,36(m, 3H); 7,22-7,18(m, 1H); 7,01-6,93(m, 2H); 4,19(t, 2H); 3,50(q, 2H); 2,56(s, 3H); 2,25-2,13(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 310,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 311
79		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 7,82-7,62(m, 3H); 7,52-7,34(m, 2H); 7,23-7,15(m, 2H); 6,98-6,74(m, 1H); 4,19(t, 2H); 3,49(q, 2H); 2,45(s, 3H); 2,43-2,05(m, 2H)

		Masa Exacta (calc.): 310,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 311
80		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,10(bs, 1H); 7,88-7,81(m, 2H); 7,66-7,62(m, 1H); 7,45-7,36(m, 2H); 7,22-7,17(m, 1H); 7,11(s, 1H); 6,95-6,40(m, 1H); 4,18(t, 2H); 3,48(q, 2H); 2,43(s, 3H); 2,25-2,03(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 310,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 311

TABLA 11

81		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,25-7,96(m, 2H); 7,72-7,35(m, 4H); 7,26-6,91(m, 3H); 4,20(t, 2H); 3,50(q, 2H); 2,24-2,07(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 314,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
82		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,26-7,06(m, 1H); 7,9-7,54(m, 4H); 7,44-7,12(m, 3H); RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,06-6,76(m, 1H); 4,20(t, 2H); 3,50(q, 2H); 2,24-2,07(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 314,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 31
83		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,21-7,95(m, 2H); 7,67-7,58(m, 1H); 7,44-7,28(m, 2H); 7,24-7,12(m, 1H); 6,94(s, 1H); 4,17(t, 2H); 3,48(q, 2H); 2,23-2,06(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 314,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
84		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,97-8,92(m, 1H); 8,51(s, 1H); 8,02-7,95 (m, 3H); 7,43-7,34(m, 3H); 4,21(t, 2H); 3,29-3,22(m, 2H); 2,02(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 315,11LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 316
85		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,26(bs, 1H); 8,07-7,96(m, 1H); 7,72-7,35(m, 4H); 7,19-7,04(m, 2H); 6,92(s, 1H); 4,35(t, J=6,00, 2H); 3,88-3,76(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 300,29 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
86		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 8,09-7,96(m, 2H); 7,57(s, 1H); 7,44-7,30(m, 2H); 7,19-7,08(m, 2H); 6,92(s, 1H); 4,34(t, J=5,80, 2H); 3,88-3,75(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 300,29 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
87		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,95(m, 1H); 7,99(m, 2H); 7,70(s, 1H); 7,44-7,34(m, 4H); 6,22(m, 1H); 4,31(t, 2H); 3,65(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 300,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301

5 TABLA 12

88		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,43(m, 1H); 8,20(br, 1H); 8,06-7,99(m, 2H); 7,91(m, 1H); 7,41-7,33(2H, m), 7,17(m, 1H); 4,55(m, 2H); 3,93(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 301,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 302
89		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,95(br, 1H); 8,05-7,95(m, 2H); 7,78(s, 2H); 7,50-7,34(m, 3H); 4,61 (t, 2H); 3,78-3,62(m, 2H)

		Masa Exacta (calc.): 301,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 302
90		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,95(m, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,00-7,96(m, 2H); 7,71(s, 1H); 7,45-7,34(m, 3H); 4,59(t, 2H); 3,78-3,62(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 301,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 302
91		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,96(m,2H);8,02-7,94(m,2H); 7,45-7,33 (m, 3H); 4,90(t, 2H); 3,85-3,73(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 302,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 303
92		Masa Exacta (calc.): 311,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
93		Masa Exacta (calc.): 311,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
94		Masa Exacta (calc.): 311,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
95		Masa Exacta (calc.): 311,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
96		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,90(m, 1H); 8,49(s, 1H); 7,95-7,91(m, 3H); 7,62-7,58(m, 2H); 7,39(s, 1H); 4,20 (t, 2H); 3,29-3,25(m, 2H); 2,05-1,98(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 331,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332
97		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,95-8,84(m, 1H); 8,46(s, 1H); 7,95-7,91 (m, 3H); 7,62-7,58(m, 2H); 7,36(s, 1H); 4,36(m, 2H); 3,66(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 317,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 318

TABLA 13

98		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz): δ(ppm)= 9,00(t, 1H); 7,97(m, 2H); 7,66(m, 2H); 7,44(s, 1H); 7,22(s, 1H); 6,90(s, 1H) 4,03(t, 2H); 3,31 (q, 2H); 2,00(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 330,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 331
99		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,27-7,81(m, 2H); 7,77-7,42(m, 2H); 7,40-6,82(m, 5H); 4,11(t, 2H); 4,05(s, 3H); 3,48(q, 2H); 2,23-2,02(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 326,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
100		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,23(bs, 1H); 7,79-6,89(m, 8H); 4,24(t, 2H); 3,91(s, 3H); 3,47(q, 2H); 2,39-2,12(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 326,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
101		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,32-7,42(m, 4H); 7,38-6,90(m, 5H); 4,19(t, 2H); 3,96(s, 3H); 3,46(q, 2H); 2,39-2,02(m, 2H)

		Masa Exacta (calc.): 326,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
102		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,52-8,44(m, 2H); 7,89-7,79(m, 2H); 7,39-7,33(m, 2H); 7,15-7,05(m, 3H); 6,99(s, 1H); 3,88(s, 3H); 3,76-3,67(m, 2H); 3,02(t, J=7,40, 2H) Masa Exacta (calc.): 323,35 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 324
103		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,59-8,53(m, 2H); 7,47-7,17(m, 6H); 7,08-6,99(m, 1H); 6,97(s, 1H); 3,89(s, 3H); 3,83-3,71(m, 2H); 2,98(t, J=6,80, 2H) Masa Exacta (calc.): 323,35 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 324
104		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,56(d, J=5,80, 2H); 7,95(d, J=7,40, 1H); 7,46-7,40(m, 1H); 7,29-6,95(m, 6H); 3,98(s, 3H); 3,83-3,71(m, 2H); 2,98(t, J=6,80, 2H) Masa Exacta (calc.): 323,35 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 324
105		Masa Exacta (calc.): 312,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313

TABLA 14

106		Masa Exacta (calc.): 312,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313
107		Masa Exacta (calc.): 312,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313
108		Masa Exacta (calc.): 309,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 310
109		Masa Exacta (calc.): 309,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 310
110		Masa Exacta (calc.): 309,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 310
111		Masa Exacta (calc.): 309,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 310
112		Masa Exacta (calc.): 341,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342
113		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,19-8,96(m, 2H); 7,85-7,54(m, 5H); 7,19(s, 1H); 6,96-6,88(m, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,42(q, 2H); 2,21-2,06(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 341,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342
114		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,50-8,05(m, 5H); 7,66-7,45(m, 2H); 7,21-7,17(m, 1H); 6,94(s, 1H); 4,19(t, 2H); 3,49(q, 2H); 2,22-2,00(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 341,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342

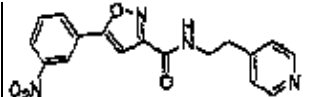
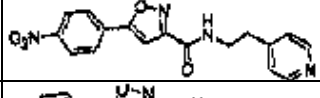
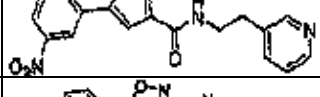
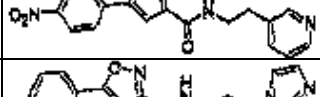
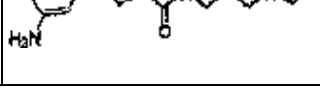
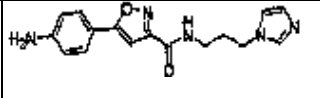
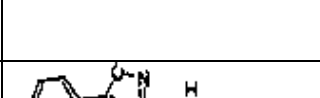
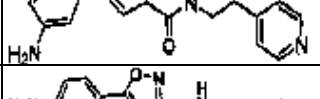
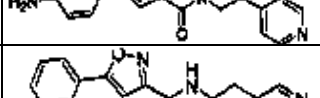
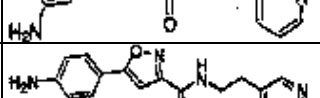
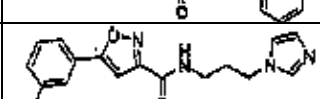
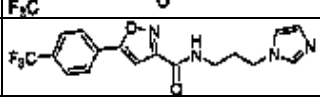
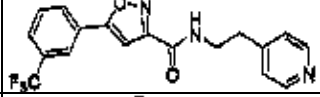
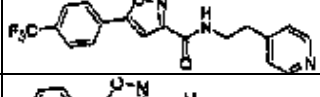
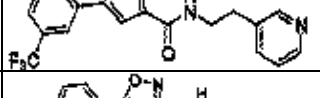
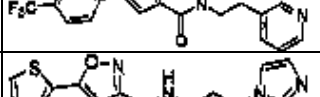
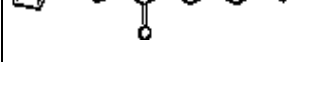
115		Masa Exacta (calc.): 338,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 339
116		Masa Exacta (calc.): 338,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 339
117		Masa Exacta (calc.): 338,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 339
118		Masa Exacta (calc.): 338,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 339
119		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,76-7,65(m, 1H); 7,55-6,95(m, 6H); 6,78-6,56(m, 2H); 4,15(t, 2H); 3,23(q, 2H); 2,35-2,20(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 311,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312

TABLA 15

120		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,64-7,56(m, 1H); 7,35-7,26(m, 1H); 7,18-7,02(m, 3H); 6,92(s, 1H); 6,74-6,56(m, 3H); 4,09(t, 2H); 3,21(q, 2H); 2,22-1,99(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 311,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
121		Masa Exacta (calc.): 308,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 309
122		Masa Exacta (calc.): 308,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 309
123		Masa Exacta (calc.): 308,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 309
124		Masa Exacta (calc.): 308,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 309
125		Masa Exacta (calc.): 364,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 365
126		Masa Exacta (calc.): 364,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 365
127		Masa Exacta (calc.): 361,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 362
128		Masa Exacta (calc.): 361,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 362
129		Masa Exacta (calc.): 361,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 362
130		Masa Exacta (calc.): 361,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 362
131		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,13(bs, 1H); 7,84-7,66(m, 2H); 7,66-7,61 (m, 1H); 7,32-7,26(m, 1H); 7,21-7,18(m, 1H); 7,03(s, 1H); 6,77-6,72(m, 1H); 4,18(t, 2H); 3,48(q, 2H); 2,24-2,06(m, 2H)

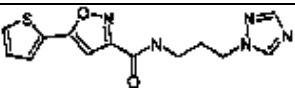
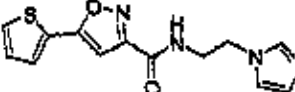
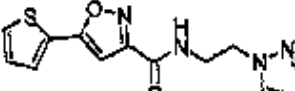
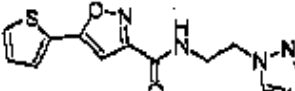
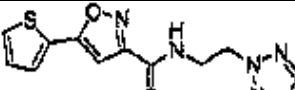
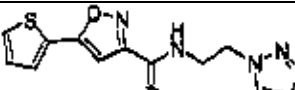
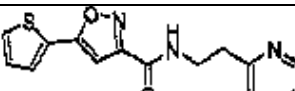
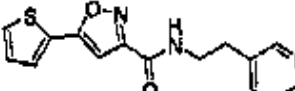
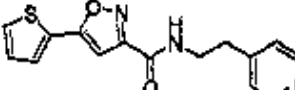
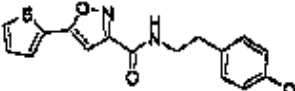
		Masa Exacta (calc.): 302,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 303
132		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,91(m, 1H); 8,52(s, 1H); 7,97(s, 1H); 7,83(m, 1H); 7,79(m, 1H); 7,29-7,25(m, 1H); 7,19(s, 1H); 4,23(t, 2H); 3,29-3,23 (m, 2H); 2,07-2,00(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 303,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 304

TABLA 16

133		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 7,86-7,76(m, 2H); 7,57(s, 1H); 7,32-7,25(m, 1H); 7,16-7,12(m, 1H); 7,01(s, 1H); 6,93-6,89(m, 1H); 4,33(t, J=5,80,2H); 3,88-3,76(m,2H)
		Masa Exacta (calc.): 288,33 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 289
134		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,10(bs, 1H); 7,86-7,76(m, 2H); 7,72-7,66(m, 1H); 7,49-7,46(m, 1H); 7,33-7,26(m, 1H); 7,02(s, 1H); 6,27-6,23(m, 1H); 4,44(t, J=5,80, 2H); 3,92-3,81(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 288,33 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 289
135		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,40(s, 1H); 8,18(bs, 1H); 7,90(s, 1H); 7,84-7,76(m, 2H); 7,32-7,26(m, 1H); 7,01(s, 1H); 4,54(t, J=5,40, 2H); 3,96-3,83(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 289,32 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 290
136		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,10(bs, 1H); 7,85-7,76(m, 2H); 7,71(s, 2H); 7,32-7,26(m, 1H); 7,02(s, 1H); 4,74(t, J=5,80, 2H); 4,04-3,90(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 289,32 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/c (M+1) <sup>+</sup> : 290
137		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,19(bs, 1H); 8,03(s, 1H); 7,84-7,76(m, 2H); 7,67(s, 1H); 7,32-7,26(m, 1H); 7,01(s, 1H); 4,74(t, J=5,40, 2H); 4,01-3,88(m, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 289,32 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 290
138		Masa Exacta (calc.): 299,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300
139		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,53-8,42(m, 2H); 8,07(as, 1H); 7,83- 7,68(m, 3H); 7,35-7,25(m, 2H); 7,00(s, 1H); 3,73(q, 2H); 3,01(t, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 299,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300

5

TABLA 17

140		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,53-8,43(m, 2H); 8,08(bs, 1H); 7,84- 7,53(m, 2H); 7,38-7,11(m, 3H); 7,01(s, 1H); 3,74(q, 2H); 3,02(t, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 299,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300
141		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,21(bs, 1H); 7,91(bs, 1H); 7,82-7,76(m, 2H); 7,31-7,26(m, 1H); 7,15-7,11(m,2H); 7,01(s, 1H); 6,84-6,78(m, 2H); 3,62(q, 2H); 2,87(t, 2H)
		Masa Exacta (calc.): 314,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315

142		Masa Exacta (calc.): 313,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 314
143		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15(bs, 1H); 7,94-7,72(m, 1H); 7,65-7,58(m, 1H); 7,39-7,21(m, 2H); 7,16-7,01(m, 2H); 4,23(t, 2H); 3,46(q, 2H); 2,27-2,12(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 379,99 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 381
144		Masa Exacta (calc.): 347,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 348
145		Masa Exacta (calc.): 316,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 317
146		Masa Exacta (calc.): 300,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
147		Masa Exacta (calc.): 331,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332
148		Masa Exacta (calc.): 301,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 302
149		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz): δ(ppm)= 8,86(t, 1H); 7,66(s, 1H); 7,22(s, 1H); 7,08(m, 1H); 6,90(m, 2H); 6,75(m, 1H); 6,18(m, 1H); 4,03(t, 2H); 3,85(s, 3H); 3,23(q, 2H); 1,96(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 299,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300

TABLA 18

150		RMN- <sup>1</sup> H(Acetona-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,41(s, 1H); 8,00(br, 1H); 7,88(s, 1H); 6,99(m, 1H); 6,75(m, 2H); 6,18(m, 1H); 4,36(t, 2H); 3,92(s, 3H); 3,47(q, 2H); 2,22(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 300,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
151		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,87(m, 1H); 8,48(s, 1H); 7,97(s, 1H); 7,07(m, 1H); 6,90(s, 1H); 6,73(m, 1H); 6,16(m, 1H); 4,37(t, 2H); 3,83(s, 3H); 3,66(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 286,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287
152		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,89(m, 1H); 8,45(s, 1H); 7,90(m, 1H); 7,66(m, 1H); 7,21(s, 1H); 7,10(s, 1H); 7,03(m, 1H); 6,90(s, 1H); 4,02(t, 2H); 3,24(q, 2H); 1,97(quinteto, 2H) Masa Exacta (calc.): 286,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287
153		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,91(m, 1H); 8,54(s, 1H); 8,46(s, 1H); 7,98(s, 1H); 7,90(m, 1H); 7,10(s, 1H); 7,03(m, 1H); 4,24(t, 2H); 3,26(q, 2H); 2,05(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 287,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 288
154		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,91(m, 1H); 8,49(s, 1H); 8,45(s, 1H); 7,97(s, 1H); 7,90(m, 1H); 7,07(s, 1H); 7,03(m, 1H); 4,34(t, 2H); 3,67(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 273,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 274
155		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,90(m, 1H); 8,54(s, 1H); 8,27(m,

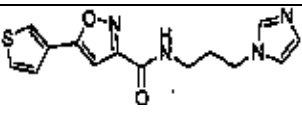
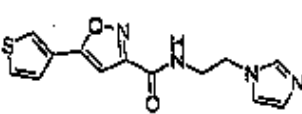
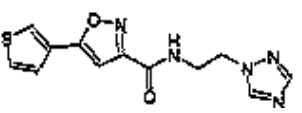
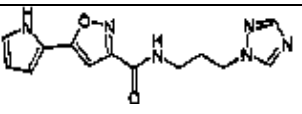
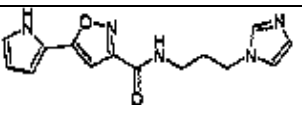
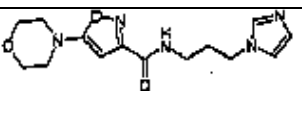
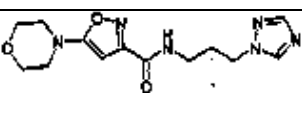
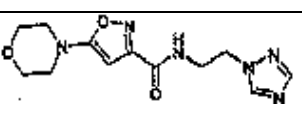
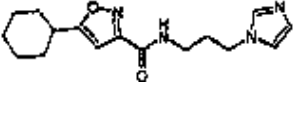
		1H); 7,98(s, 1H); 7,79(m, 1H); 7,64(m, 1H); 7,20(s, 1H); 4,23(t, 2H); 3,24(q, 2H); 2,06(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 303,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 304
156		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,80(dd, 1H); 7,54(s, 1H); 7,38-7,45(m, 3H); 7,07(s, 1H); 6,97(s, 1H); 6,81(s, 1H); 4,05(t, 2H); 3,47(q, 2H); 2,13(td, 2H) Masa Exacta (calc.): 302,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 303

TABLA 19

157		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,83(s, 1H); 7,51(s, 1H); 7,43(bs, 2H), 7,31(bs, 1H); 7,09(s, 1H); 6,97(s, 1H); 6,81(s, 1H); 4,23(t, 2H); 3,79(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 288,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 289
158		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz): δ(ppm)= 8,92(m, 1H); 8,50(s, 1H); 8,26(m, 1H); 7,98(s, 1H); 7,78(m, 1H); 7,64(m, 1H); 7,18(s, 1H); 4,39(t, 2H); 3,67(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 289,06 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 290
159		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz): δ(ppm)= 8,85(m, 1H); 8,54(s, 1H); 7,98(s, 1H); 7,08(m, 1H); 6,84(s, 1H); 6,75(m, 1H); 6,23(m, 1H); 4,22(t, 2H); 3,26(q, 2H); 2,05(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 286,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 287
160		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz): δ(ppm)= 8,85(m, 1H); 7,66(s, 1H); 7,22(s, 1H); 7,08(m, 1H); 6,90(s, 1H); 6,75(s, 1H); 6,74(m, 1H); 6,23(m, 1H); 4,00(t, 2H); 3,22(q, 2H); 1,95(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 285,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 286
161		RMN- <sup>1</sup> H(Acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,75(br, 1H); 7,62(s, 1H); 7,17(m, 1H); 6,93(1H); 5,55(s, 1H); 4,14(t, 2H); 3,78(m, 4H); 3,43-3,36(m, 6H); 2,11(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 305,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 306
162		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,60(m, 1H); 8,52(s, 1H); 7,97(s, 1H); 5,65(s, 1H); 4,19(t, 2H); 3,69(m, 4H); 3,19(m, 2H); 2,00(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 306,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 307
163		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,61(m, 1H); 8,45(s, 1H); 7,96(s, 1H); 5,62(s, 1H); 4,35(m, 2H); 3,69(m, 4H); 3,61(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 292,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 293

5

TABLA 20

164		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,90(m, 1H); 7,68(s, 1H); 7,22(s, 1H); 6,91(s, 1H); 6,54(s, 1H); 4,00(t, 2H); 3,20(m, 2H); 2,95(m, 1H); 2,00-1,20(m, 10H)
-----	---	--



ES 2 436 103 T3

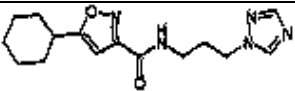
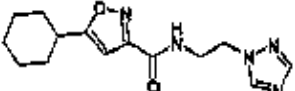
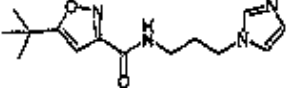
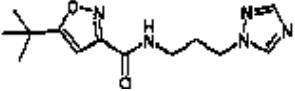
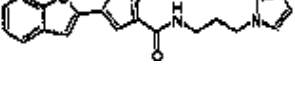
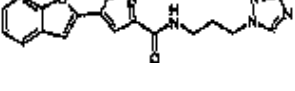
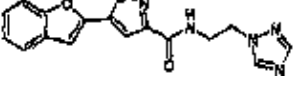
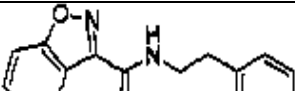
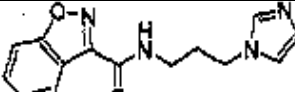
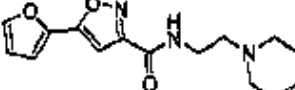
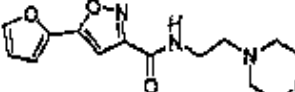
		Masa Exacta (calc.): 302,17 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 303
165		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,80(m, 1H); 8,53(s, 1H); 7,98(s, 1H); 6,54(s, 1H); 4,22(t, 2H); 3,20(m, 2H); 2,86(m, 1H); 2,05-1,21(m, 10H) Masa Exacta (calc.): 303,17 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 304
166		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,90(m, 1H); 8,48(s, 1H); 7,97(s, 1H); 6,51(s, 1H); 4,40(t, 2H); 3,89(m, 2H); 2,86(m, 1H); 2,05-1,21(m, 10H) Masa Exacta (calc.): 289,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> :290
167		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,80(m, 1H); 7,64(s, 1H); 7,20(s, 1H); 6,88(s, 1H); 6,54(s, 1H); 4,00(t, 2H); 3,18(m, 2H); 1,93(m, 2H); 1,30(s, 9H) Masa Exacta (calc.): 276,16 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 277
168		RMN- <sup>1</sup> H(Acetona-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,39(s, 1H); 7,90(br, 1H); 7,87(s, 1H); 6,43(s, 1H); 4,34(t, 2H); 3,43(m, 2H); 2,19(m, 2H); 1,37(s, 9H) Masa Exacta (calc.): 277,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 278
169		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 9,01(m, 1H); 7,80(d, 1H); 7,78(m, 2H); 7,74(s, 1H); 7,49(m, 1H); 7,35(m, 3H); 7,21(s, 1H); 6,89(s, 1H); 4,02(t, sH); 3,25(q, 2H); 1,97(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 336,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 337
170		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 9,03(t, 1H); 8,55(s, 1H); 7,99(s, 1H); 7,81(d, 1H); 7,80(m, 2H); 7,50(t, 1H); 7,36(m, 2H); 4,24(t, 2H); 3,27(q, 2H); 2,06(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 337,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 338

TABLA 21

171		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 9,04(t, 1H); 8,50(s, 1H); 7,98(s, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,78(m, 2H); 7,48(t, 1H); 7,37(m, 1H); 7,31(s, 1H); 4,39(t, 2H); 3,68(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 323,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 324
172		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,15- 7,84(m, 3H); 7,66-7,49(m, 3H); 7,35-7,15(m, 3H); 3,75(q, 2H); 3,05(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 267,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 268
173		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,17(bs, 1H); 8,01-7,92(m, 2H); 7,69-7,17(m, 4H); 7,01-6,73(m, 1H); 4,21(t, 2H); 3,45(q, 2H); 2,20-2,05(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 270,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 271
174		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,90-7,75(m, 2H); 7,24-7,15(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 3,75-3,52(m, 6H); 2,68-2,42(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 289,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 290
175		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,90-7,75(m, 2H); 7,24-7,15(m, 1H); 6,92(s, 1H); 6,76-6,72(m, 1H); 3,61-3,45(m, 2H); 2,62-2,42(m, 6H); 1,65-1,39(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 291,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 292

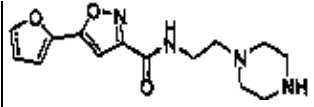
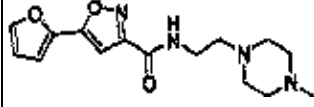
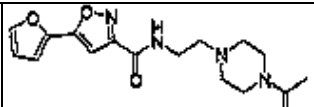
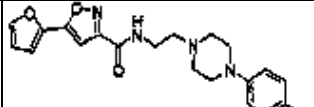
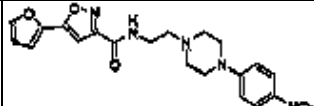
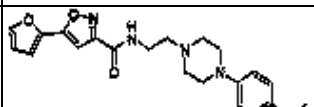
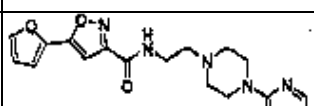
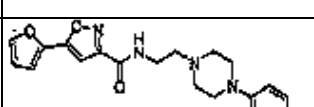
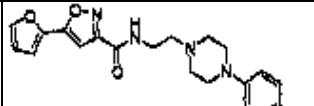
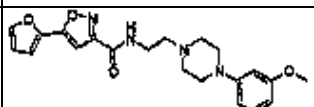
176		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(s, 1H); 7,31(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,80(d, 1H); 6,57(q, 1H); 3,84-3,95(m, 2H); 3,60(q, 1H); 3,39(t, 1H); 2,85(s, 1H); 2,57-2,70(m, 3H); 2,38(6, 1H) Masa Exacta (calc.): 290,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 291
177		RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,35(bs, 1H); 6,95(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,59(q, 1H); 3,76(q, 1H); 3,51-3,65(m, 3H); 2,48-2,55(m, 8H); 2,32(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 304,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 305

TABLA 22

178		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,32(bs, 1H); 6,95(q, 1H); 6,86(s, 1H); 6,56(t, 1H); 3,85(t, 1H); 3,48-3,68(m, 5H); 2,62(t, 2H); 2,50(q, 4H); 2,10(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 332,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 333
179		RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(s, 1H); 7,36(bs, 1H); 6,88-6,98(m, 5H); 6,57(q, 1H); 3,62(q, 2H); 3,16(t, 4H); 2,68-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 384,16 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 385
180		RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,17(s, 1H); 8,12(s, 1H); 7,59(d, 1H); 7,34(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,88(d, 2H); 6,82(s, 1H); 6,08(q, 1H); 3,63(q, 2H); 3,47(t, 4H); 2,68(t, 6H) Masa Exacta (calc.): 411,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 412
181		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(s, 1H); 7,38(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,89(d, 3H); 6,83(s, 1H); 6,57(q, 1H); 3,79(s, 3H); 3,61(q, 2H); 3,14(t, 4H); 2,65-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 396,18 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 397
182		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,20(d, 1H); 7,58(s, 1H); 7,49(t, 1H); 7,44(bs, 1H); 6,95(d, 1H); 6,87(s, 1H); 6,61-6,68(m, 2H); 6,56(q, 1H); 3,56-3,66(m, 6H); 2,61-2,69(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 367,16 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 368
183		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(d, 1H); 7,39(bs, 1H); 7,03(d, 2H); 6,97(d, 1H); 6,88(s, 1H); 6,85(d, 2H); 6,56(q, 1H); 3,61(q, 2H); 3,17-3,21(m, 4H); 2,64-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 380,18 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 381

5 TABLA 23

184		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,37(bs, 1H); 7,20-7,24(m, 2H); 6,96(d, 1H); 6,88(s, 1H); 6,83(s, 1H); 6,56(q, 1H); 3,61(q, 2H); 3,18-3,23(m, 4H); 2,66-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 400,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 401
185		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(d, 1H); 7,39(bs, 1H); 7,18(t, 1H); 6,95(d, 1H); 6,87(s, 1H); 6,53-6,57(m, 2H); 6,47(d, 1H); 6,41(s, 1H); 3,80(d, 3H); 3,61(q, 2H); 3,21-3,26(m, 4H); 2,64-2,69(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 396,18 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 397

186		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7.(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,91(s, 1H); 6,87(s, 1H); 6,57(q, 1H); 6,41-6,48(m, 2H); 3,85(s, 3H); 3,79(s, 3H); 3,60(q, 2H); 3,05(bs, 4H); 2,65-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 426,19 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 427
187		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(s, 1H); 7,40(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,91(s, 1H); 6,87(s, 1H); 6,57(q, 1H); 6,41-6,48(m, 2H); 3,85(s, 3H); 3,79(s, 3H); 3,60(q, 2H); 3,05(bs, 4H); 2,65-2,71(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 426,19 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 427
188		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,58(d, 1H); 7,35(bs, 1H); 6,95(q, 1H); 6,87(d, 1H); 6,57(q, 1H); 6,11(q, 2H); 6,04(q, 1H); 3,79(s, 6H); 3,61(q, 2H); 3,23(t, 4H); 2,64-2,69(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 426,19 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 427
189		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,86(dd, 1H); 7,55(d, 1H); 7,46(bs, 1H); 7,00(q, 1H); 6,93(d, 1H); 6,79-6,87(m, 2H); 6,53(d, 1H); 6,79-6,87(m, 2H); 6,53(q, 1H); 3,83(s, 3H); 3,59(q, 2H); 3,41-3,43(m, 4H); 2,63-2,72(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 397,18 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 398

TABLA 24

190		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,16(dd, 1H); 7,75(d, 1H); 7,38-7,42(m, 2H); 6,95(d, 1H); 6,82-6,86(m, 2H); 6,55(q, 1H); 3,61(q, 2H); 3,21(t, 4H); 2,65-2,70(m, 6H); 2,27(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 381,81 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 382
191		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,42(d, 1H); 7,86(dd, 1H); 7,58(d, 1H); 7,41(bs, 1H); 6,94-7,01(m, 2H); 6,86(d, 1H); 6,56(q, 1H); 3,60(t, 2H); 3,35(t, 4H); 2,64-2,70(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 435,15 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 436
192		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,31(dd, 2H); 7,59(d, 1H); 7,40(bs, 1H); 6,96(d, 1H); 6,88(s, 1H); 6,57(q, 1H); 6,50(t, 1H); 3,87(t, 4H); 3,62(q, 2H); 2,66(t, 2H); 2,58(t, 4H) Masa Exacta (calc.): 368,16 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 369
193		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(s, 1H); 7,38(bs, 1H); 6,84-7,06(m, 6H); 6,56(q, 1H); 3,88(s, 3H); 3,63(q, 2H); 3,17(bs, 4H); 2,69-2,78(m, 6H) Masa Exacta (calc.): 396,18 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 397
194		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59 (s, 1H); 7,25-7,33 (m, 4H); 6,93-6,97(m, 4H); 6,88(s, 1H); 6,57(q, 1H); 3,61(q, 2H); 3,25(t, 4H); 2,65-2,5 (m, 6H) Masa Exacta (calc.): 366,17 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 367
195		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,59(t, 1H); 7,17-7,28(m, 3H); 6,96(d, 1H); 6,88(s, 1H); 6,75(t, 1H); 6,69(dd, 1H); 6,58(dd, 1H); 4,04(bs, 1H); 3,73(q, 2H); 3,43(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 297,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
196		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,57(d, 1H); 7,39(bs, 1H); 7,21-

		7,36(m, 9H); 6,92(d, 1H); 6,86(d, 2H); 6,55(q, 1H); 4,14(q, 2H); 3,92(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 373,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 374
--	--	--

TABLA 25

197		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(d, 1H); 7,31-7,34(m, 5H); 7,25(s, 1H); 6,96(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,56(q, 1H); 3,83(s, 2H); 3,68(q, 2H); 2,89(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 311,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> :312
198		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,11-7,14(m, 3H); 6,96(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,56-6,58(m, 3H); 4,07(bs, 1H); 3,70(q, 2H); 3,38(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 331,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332
199		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(d, 1H); 7,11(bs, 1H); 7,06(d, 2H); 6,95(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,62(d, 2H); 6,56(q, 1H); 3,70(q, 2H); 3,40(t, 2H); 2,81 (dt, 1H); 2,26(d, 6H) Masa Exacta (calc.): 339,16 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 340
200		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,12(bs, 1H); 6,95(s, 1H); 6,86(s, 1H); 6,78-6,81(m, 2H); 6,65(q, 1H); 6,62(d, 1H); 6,55(d, 1H); 3,89(s, 3H); 3,71(q, 2H); 3,37(t, 2H) Masa Exacta (calc.): 327,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 328
201		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,19(q, 2H); 7,02(bs, 1H); 6,95(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,17(dd, 2H); 6,57(d, 1H); 6,56(s, 1H); 3,60(q, 2H); 3,26(t, 2H); 1,94(dt, 2H); 1,63(bs, 1H) Masa Exacta (calc.): 311,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
202		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,58(s, 1H); 7,24-7,27(m, 1H); 7,01(bs, 1H); 6,95(d, 1H); 6,86(s, 1H); 6,79(d, 2H); 6,74(t, 1H); 6,56(d, 1H); 3,67(t, 2H); 3,59(t, 2H); 3,00(s, 3H) Masa Exacta (calc.): 311,13 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312

5

TABLA 26

203		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,60(s, 1H); 7,26(t, 2H); 7,05(bs, 1H); 6,97(d, 1H); 6,88(s, 1H); 6,71-6,79(m, 3H); 6,58(q, 1H); 3,50(dt, 4H); 2,97(s, 3H); 2,05(dt, 2H) Masa Exacta (calc.): 325,14 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 326
204		RMN- <sup>1</sup> H(Acetona-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,35(bs, 1H); 8,01(d, 2H); 7,81(s, 1H); 7,21(bs, 1H); 7,13(d, 1H); 6,86-6,91(m, 2H); 6,69(s, 1H); 3,67(dd, 2H); 3,15(bs, 1H); 2,05(d, 2H) Masa Exacta (calc.): 298,11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 299
205		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,09(t, J=5,80, 1H); 8,15-7,99(m, 3H); 7,78-7,52(m, 3H); 7,38-7,25(m, 1H); 7,13(s, 1H); 6,85-6,76(m, 1H); 4,82(d, J=6,00, 2H) Masa Exacta (calc.): 296,28 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 297

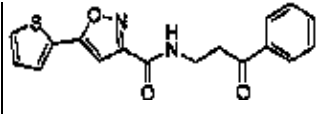
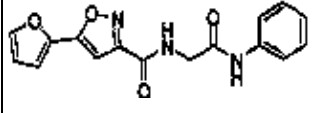
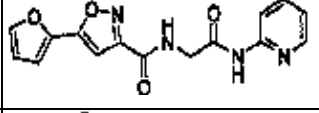
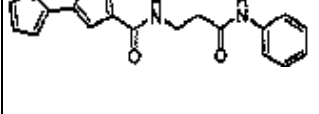
206		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,98-7,95(m, 2H); 7,60-7,44(m, 6H); 7,13-7,11(m, 1H); 6,79(s, 1H); 3,92-3,85(m, 2H); 3,35(t, J=5,85, 2H) Masa Exacta (calc.): 326,37 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 327
207		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 10,08(s, 1H); 9,19-8,99(m, 1H); 8,01(s, 1H); 7,62-6,99(m, 7H); 6,83-6,75(m, 1H); 4,08(d, J=6,40, 2H) Masa Exacta (calc.): 311,30 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 312
208		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 10,66(s, 1H); 9,07(t, 1H); 8,33(d, 1H), 8,07(s, 1H); 8,02(d, 1H); 7,79(t, 1H); 7,27(d, 1H); 7,11(t, 2H); 6,77(t, 1H); 3,36(s, 2H)
209		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,99(s, 1H); 8,88(t, J=5,65, 1H); 7,89-7,86(m, 1H); 7,81-7,78(m, 1H); 7,60(d, J=7,65, 2H); 7,32-7,25(m, 3H); 7,20(s, 1H); 7,06-7,01 (m, 1H); 3,59-3,53(m, 2H); 2,65(t, J=7,10, 2H) Masa Exacta (calc.): 341,39 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342

TABLA 27

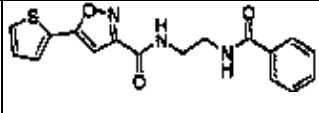
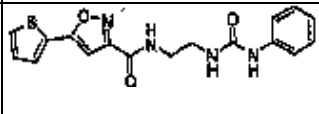
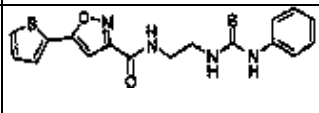
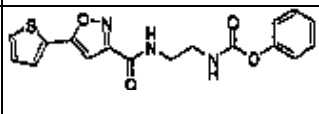
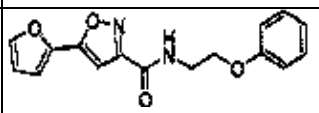
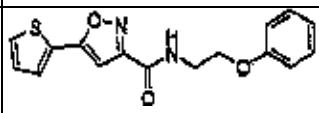
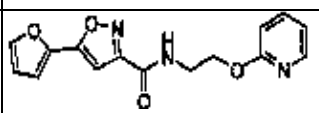
210		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,96-8,90(m, 1H); 8,63-8,56(m, 1H); 7,89-7,79(m, 4H); 7,55-7,43(m, 3H); 7,30-7,25(m, 1H); 7,20(s, 1H); 3,52-3,42(m, 4H) Masa Exacta (calc.): 341,39 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342
211		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,87(t, J=5,40, 1H); 8,54(s, 1H); 7,89-7,86(m, 1H); 7,81-7,78(m, 1H); 7,39(d, J=7,70, 2H); 7,29-7,18(m, 4H); 6,91-6,86(m, 1H); 6,28(t, J=5,70, 1H); 3,39-3,28(m, 4H) Masa Exacta (calc.): 356,40 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 357
212		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 9,73(s, 1H); 8,30-8,11(m, 1H); 7,90-7,78(m, 2H); 7,36-7,00(m, 6H); 6,93-6,86(m, 1H); 6,50-6,35(m, 1H); 3,40-3,25(m, 4H) Masa Exacta (calc.): 372,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 373
213		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,89-8,84(m, 1H); 7,88-7,79(m, 2H); 7,36-7,11 (m, 6H); 6,92-6,86(m, 1H); 6,30-6,18(m, 1H); 3,43-3,30(m, 4H) Masa Exacta (calc.): 357,08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 358
214		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,36(s, 1H); 7,80(q, 1H); 7,63-7,65(m, 2H); 7,51(d, 2H); 7,18-7,22(m, 3H); 6,93(q, 1H); 6,71(d, 1H); 1,99(d, 4H) Masa Exacta (calc.): 298,10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 299
215		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 7,54(s, 1H); 7,48(d, 1H); 7,28-7,31(m, 3H); 7,14(t, 1H); 6,92(d, 1H); 6,93-6,99(m, 2H); 6,82(s, 1H); 4,15(t, 2H); 3,88(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 314,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 315
216		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,18(dd, 1H); 7,76(bs, 1H); 7,59(t, 1H); 6,89-6,95(m, 2H); 6,86(s, 1H); 6,78(d, 1H); 6,55(s, 1H); 4,54(t, 2H); 3,67(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 299,09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300

TABLA 28

217		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,18(d, 1H); 7,76(bs, 1H); 7,60(t, 1H); 7,54(s, 1H); 7,48(d, 1H); 7,14(t, 1H); 6,91(t, 1H); 6,79(t, 1H); 4,54(t, 2H); 3,87(q, 2H) Masa Exacta (calc.): 315,07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 316
218		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 9,02(m, 1H); 7,89(m, 1H); 7,82(m, 1H); 7,42(m, 2H); 7,34(m, 2H); 7,28(m, 2H); 7,21(m, 2H); 3,47(m, 2H); 3,15(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 330,05 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 331
219		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 8,79(m, 1H); 7,91(m, 1H); 7,86(m, 1H); 7,78(m, 1H); 7,71(m, 1H); 7,64(m, 2H); 7,25(m, 1H); 7,11(s, 1H); 3,60(m, 2H); 3,55(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 362,04 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 363
220		RMN- <sup>1</sup> H(DMSO-d <sub>6</sub> , 500MHz), δ(ppm)= 9,89(s, 1H); 8,80(m, 1H); 7,88(m, 1H); 7,80(m, 1H); 7,33(t, 2H); 7,28(t, 1H); 7,23(m, 2H); 7,16(s, 1H); 7,12(t, 2H); 3,65(m, 2H); 3,36(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 377,05 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 378
221		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,24-8,16(m, 1H); 7,86-7,74(m, 2H); 7,64-7,54(m, 1H); 7,34-7,26(m, 1H); 6,97(s, 1H); 6,92-6,85(m, 1H); 6,74-6,66(m, 1H); 3,99-3,62(m, 8H) Masa Exacta (calc.): 340,41 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 341
222		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8,46-8,35(m, 2H); 7,86-7,74(m, 2H); 7,34-7,26(m, 1H); 6,98(s, 1H); 6,70-6,63(m, 1H); 3,99-3,81(m, 8H) Masa Exacta (calc.): 341,39 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 342
223		RMN- <sup>1</sup> H(acetona-d <sub>6</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7,84-7,73(m, 2H); 7,32-7,25(m, 1H); 6,91(s, 1H); 3,45-3,07(m, 2H); 2,65-2,52(m, 5H); 2,46-2,29(m, 1H); 2,12-1,88(m, 2H); 1,81-1,68(m, 5H); 1,65-1,44(m, 2H) Masa Exacta (calc.): 331,44 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 332

TABLA 29

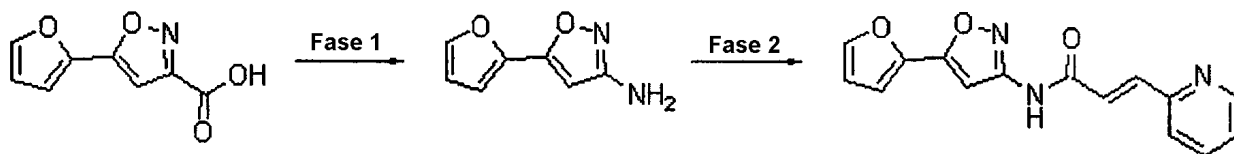
224		Masa Exacta (calc.): 312,12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 313
-----	--	--

5

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2: N-(5-furan-2-ylisoxazol-3-yl)-3-piridin-2-yl-acrilamida (derivado (225))

[0069] El derivado de isoxazol fue preparado a través de las vías de reacción de la siguiente fórmula de reacción 4.

## Fórmula de reacción 4



1) Paso 1: preparación de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilamina

5 [0070] A una solución de 2,0 g de ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico y 6,2 ml de TEA en benceno se añadieron 3,61 ml de DPPA a temperatura ambiente. Después de refluir durante 1,5 horas, se añadieron 30 ml de agua destilada y luego la solución resultante se hizo refluir durante 30 min más. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el concentrado fue purificado por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 0,6 g de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilamina (rendimiento: 40%).

10 [0071] RMN (acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): $\delta$ (ppm)= 7,75-7,73(m, 1H); 6,91-6,88(m, 1H); 6,66-6,61(m, 1H); 6,15(s, 1H); 5,18(br s, 2H)

2) Paso 2: preparación de N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilamida

15 [0072] A una solución de 6 mg de ácido 3-piridin-2-il-acrílico y 6 mg de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilamina en DMF fueron se añadieron 8 mg de HOBt, 9 mg de EDC y 0,014 ml de TEA. La solución de reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, seguida de concentración bajo presión reducida. El concentrado fue purificado mediante HPLC preparativa para proporcionar 4 mg de N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilamida (rendimiento: 36 %).

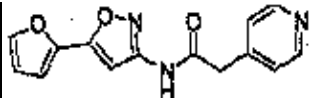
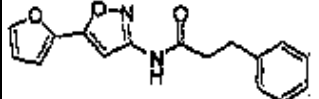
20 [0073] RMN(acetona-d<sub>6</sub>,200MHz): $\delta$ (ppm)= 8,71~8,63(m, 1H); 7,94-7,61(m, 4H); 7,46~7,36(m, 1H); 7,20~6,88(m, 3H); 6,66~6,61(m, 1H); 6,16(s, 1H); masa exacta (calc.): 281,08 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup>= 282

[0074] A partir de materias primas adecuadas, los siguientes derivados (226) a (232) fueron preparados en procesos similares a los utilizados para el derivado de isoxazol (225) y los resultados se muestran en la tabla 30 a continuación.

25

TABLA 30

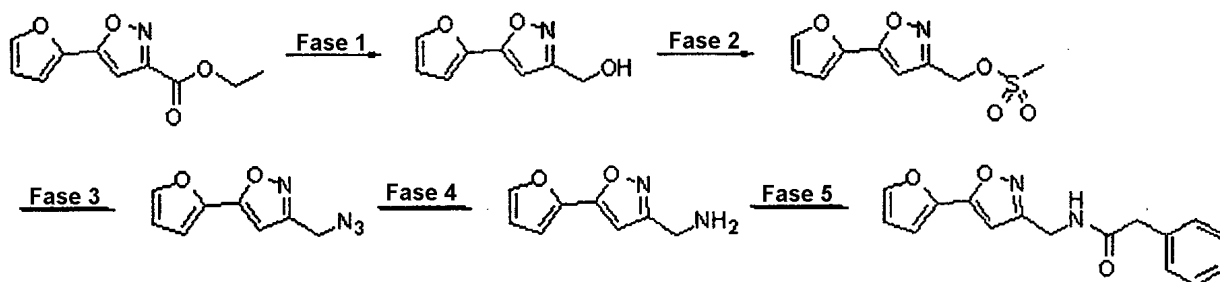
Nº Comp.	Estructura	Resultados
226		Masa Exacta (calc.): 281.08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 282
227		Masa Exacta (calc.): 281.08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 282
228		Masa Exacta (calc.): 283.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
229		Masa Exacta (calc.): 283.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
230		Masa Exacta (calc.): 283.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284

231		Masa Exacta (calc.): 269.08 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 270
232		Masa Exacta (calc.): 282.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 283

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3: preparación de N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-acetamida (derivado (233))

5 [0075] El derivado de isoxazol fue preparado a través de las vías de reacción de la siguiente fórmula de reacción 5.

**Fórmula de reacción 5**



1) Paso 1: preparación de (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metanol

10 [0076] A una solución de 2,00 g de etil-éster del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico en el etanol absoluto se añadieron 548 mg de borohidruro de sodio a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas la reacción fue enfriada añadiendo agua destilada. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida y extraída con cloruro de metileno. El estrato orgánico fue desecado en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada *in vacuo* para producir 1,41 g de (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metanol (rendimiento: 88%). Este concentrado fue usado en el

15

[0077] RMN(acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ(ppm)=7,82-7,78(m, 1H); 7,05-7,00(m, 1H); 6,71-6,63(m, 2H); 4,71(s, 2H)

2) Paso 2: preparación de ácido metanosulfónico 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster

20 [0078] A una solución de 1,41 g de (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metanol y 1,77 ml de TEA en 45 ml de cloruro de metileno se añadieron lentamente 0,73 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, la solución de reacción fue lavada con agua y HCl 1N, desecada con sulfato de sodio anhidro, filtrada *in vacuo* y concentrada para proporcionar 10,0 g de ácido metanosulfónico 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster. Este concentrado fue usado para el

25

[0079] RMN (acetona-4, 200 MHz): δ(ppm)= 7,86-7,84(m, 1H); 7,15-7,19(m, 1H); 6,85(s, 1H); 6,74-6,71(m, 1H); 5,43(s, 2H); 3,26(s, 3H)

3) Paso 3: preparación de 3-azidometil-5-furan-2-il-isoxazol

30

[0080] A una solución de 2,21 g de ácido sulfónico de metano 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster en 45 ml de DMF se añadieron 0,61 g de azida sódica. Después de agitar durante 15 horas, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno y agua destilada, y el estrato orgánico fue separado. El estrato orgánico fue desecado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado *in vacuo* y concentrado para producir 1,50 g de 3-azidometil-5-furan-2-il-isoxazol. Este concentrado fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

35

[0081] RMN(acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz):δ(ppm)= 7,85-7,83(m, 1H); 7,12-7,08(m, 1H); 6,77(s, 1H); 6,74-6,70(m, 1H); 4,62(s, 2H)

4) Paso 4: preparación de C-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metilamina

40

[0082] Una solución de 1,50 g de 3-azidometil-5-furan-2-il-isoxazol y 600 mg de paladio al 5 % en 50ml de metanol fue agitada durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno y después filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar 821 mg de C-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metilamina (rendimiento del paso 3: 59%). Este concentrado fue

45

usado en el paso siguiente sin purificación adicional.



[0083] RMN(CD<sub>3</sub>OD, 200MHz): δ(ppm)= 7,84-7,81(m, 1H); 7,12-7,08(m, 1H); 6,75(s, 1H); 6,72-6,70(m, 1H); 4,91(s, 2H)

5) Paso 5: preparación de N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-acetamida

[0084] A una solución de 7 mg de ácido fenilacético y 5 mg de C-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metilamina en DMF se añadieron 8 mg de HOBt, 9 mg de EDC y 0,02 ml de TEA. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla reactiva fue concentrada al vacío.

El concentrado fue purificado mediante HPLC preparativa para producir 4 mg del derivado de isoxazol (rendimiento: 35 %).

[0085] RMN(acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz):δ(ppm)= 7,83-7,79(m, 1H); 7,20-6,80(m, 7H); 6,74(s, 1H); 6,71-6,68(m, 1H); 4,51(s, 2H); 3,62(s, 2H); masa exacta (calc.): 282,10 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup>= 283

15 [0086] A partir de materias primas adecuadas, los siguientes derivados (234) a (240) fueron preparados en procesos similares a los utilizados para el derivado de isoxazol (233) y los resultados se muestran en la tabla 31 a continuación.

**TABLA 31**

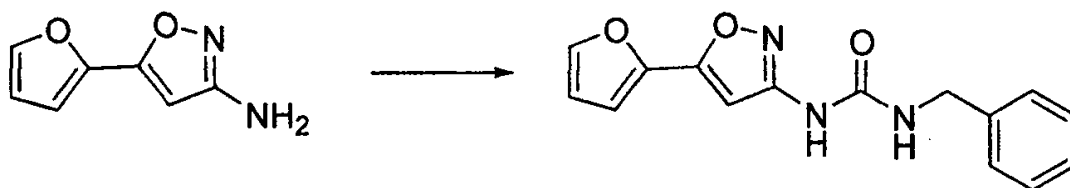
Nº Comp.	Estructura	Resultados
234		Masa Exacta (calc.): 283.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 284
235		Masa Exacta (calc.): 295.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 296
236		Masa Exacta (calc.): 295.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 296
237		Masa Exacta (calc.): 295.10 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 296
238		Masa Exacta (calc.): 297.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
239		Masa Exacta (calc.): 297.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298
240		Masa Exacta (calc.): 297.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 298

20

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4: preparación de 1-bencil-3-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-urea (derivado (241))

[0087] El derivado de isoxazol fue preparado a través de las vías de reacción de la siguiente fórmula de reacción 6.

## Fórmula de reacción 6



5

[0088] A una solución de 9 mg de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilamina en 0,5 ml de cloruro de metileno se añadieron 10 mg de CDI y 0,008 ml de TEA. Después agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron 6 mg de benzilamina. La solución resultante se hizo después refluir durante 18 horas. La mezcla de reacción fue lavada con HCl 1N y agua, desecada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El concentrado fue purificado mediante HPLC preparativa para producir 8 mg del compuesto del título (rendimiento: 45%).

10

[0089] RMN-<sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ (ppm)= 8,47(bs, 1H); 7,79-7,70(m, 1H); 7,50-6,60(m, 7H); 6,15(s, 1 H); 5,80-5,711(m, 2H); 4,62(d, 2H); masa exacta (calc.): 283,10 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup>= 284

[0090] A partir de materias primas adecuadas, los siguientes derivados (242) a (250) fueron preparados en procesos similares a los utilizados para el derivado de isoxazol (241) y los resultados se muestran en la tabla 32 a continuación.

TABLA 32

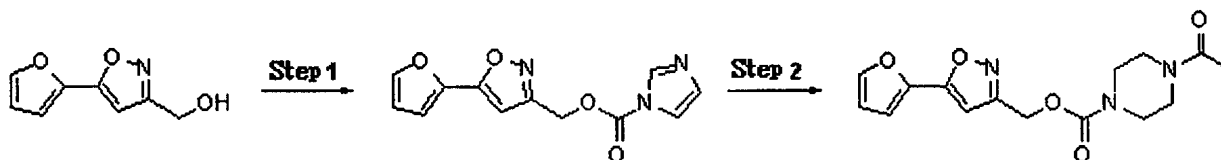
Nº Comp.	Estructura	Resultados
242		Masa Exacta (calc.): 284.09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 285
243		Masa Exacta (calc.): 284.09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 285
244		Masa Exacta (calc.): 284.09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 285
245		Masa Exacta (calc.): 294.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 295
246		Masa Exacta (calc.): 294.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 295
247		Masa Exacta (calc.): 294.11 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 295
248		Masa Exacta (calc.): 300.07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
249		Masa Exacta (calc.): 300.07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301
250		Masa Exacta (calc.): 300.07 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 301

15

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5: preparación de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido imidazol-1-carboxílico (derivado (251)) y 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-acetil-piperacín-1-carboxílico (derivado (252))

[0091] El derivado de isoxazol fue preparado a través de las vías de reacción de la siguiente fórmula de reacción 7.

**Fórmula de reacción 7**



1) Paso 1: preparación de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster de ácido imidazol-1-carboxílico (derivado (251))

[0092] A una solución 200 mg de (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-metanol en 6 ml de cloruro de metileno se añadieron 216 mg de CDI. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla reactiva fue concentrada bajo presión reducida. El concentrado fue purificado por cromatografía en columna para producir 282 mg del compuesto del título (rendimiento: 90 %).

[0093] RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ(ppm)= 8,19(s, 1H); 7,58(s, 1H); 7,47(s, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,97(d, 1H); 6,56- 6,58(m, 2H); 5,54(d, 1H); Masa Exacta (calc.): 259,06 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup>= 260

2) Preparación de paso 2: de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-acetil-piperacín-1-carboxílico (derivado (252))

[0094] A una solución de 30 mg de 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido imidazol-1-carboxílico en 1 ml de cloruro de metileno se añadieron 16 mg de 1-piperacín-1-il-etanona. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla reactiva fue concentrada bajo presión reducida. El concentrado fue purificado por cromatografía en columna para producir 30 mg del compuesto del título (rendimiento: 79%).

[0095] RMN-<sup>1</sup>H(CDC<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>, 200MHz): δ(ppm)= 7,54(d, 1H); 6,92(d, 1H); 6,54(q, 1H); 6,50(s, 1H); 5,25(s, 2H); 3,61(bs, 4H); 3,51(bs, 4H); 2,12(s, 3H)); masa exacta (calc.): 319,12 LC-MS (ESI<sup>+</sup>) m/e (M+1)<sup>+</sup>= 320

[0096] A partir de materias primas adecuadas, los siguientes derivados (253) a (254) fueron preparados en procesos similares a los utilizados para el derivado de isoxazol (252) y los resultados se muestran en la tabla 33 a continuación.

TABLA 33

Nº Comp.	Estructura	Resultados
253		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 7.55(s, 1H); 6.93(d, 1H); 6.55(q, 1H); 6.52(s, 1H); 5.23(d, 2H); 3.55(t, 4H); 2.39(bs, 4H); 2.32(d, 3H) Masa Exacta (calc.): 291.12 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 292
254		RMN- <sup>1</sup> H(CDCl <sub>3</sub> , 200MHz): δ(ppm)= 8.58(dd, 2H); 7.56(t, 1H); 7.23(d, 1H), 6.92(d, 1H); 6.55(q, 1H); 6.51(s, 1H); 5.46(bs, 1H); 5.26(s, 1H); 4.44(d, 2H) Masa Exacta (calc.): 299.09 LC-MS (ESI <sup>+</sup> ) m/e (M+1) <sup>+</sup> : 300

[0097] Los compuestos sintetizados en los ejemplos de preparación según la presente invención fueron ensayados para la actividad de señalización Wnt/β-catenina.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1: Evaluación del activador de cepas de células que usan la señalización Wnt/β-catenina

(1) Construcción de un sistema para la evaluación del efecto del compuesto en líneas celulares que usan la señalización Wnt/β-catenina

[0098] Para medir la actividad *in vitro* de los compuestos de la presente invención, se usaron dos líneas celulares de cáncer en humanos, HEK293 y SW480, que tienen la señalización Wnt intacta y muestran mutación del gen APC en la vía de señalización Wnt, respectivamente.

[0099] Para evaluar la actividad de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina en las líneas celulares cancerosas, un gen como el ilustrado en la FIG. 1 que tiene centros de unión de  $\beta$ -catenina en la proteína de control transcripcional Tcf/Lef (5 centros de TCF, 5X TCF) y que tiene luciferasa de luciérnaga como proteína marcadora verificable de la actividad de 5X TCF, se introdujo en las células. El tratamiento con G418 dirigió a los anticuerpos monoclonales de las líneas celulares, en los cuales los genes se expresaban permanentemente, para construir un sistema de selección de agonista Wnt basado en células. Posteriormente, como se ilustra en la FIG. 2, usando este sistema se llevó a cabo la selección basada en células para identificar indirectamente la actividad de  $\beta$ -catenina mediante el análisis cuantitativo de luciferasa expresada. A fin de comparar con la actividad de los derivados de isoxazol como agonistas Wnt, se usó cloruro de litio, que actúa como un control positivo del sistema de selección de agonistas Wnt basado en células, para determinar el nivel de expresión de la luciferasa y los resultados se muestran en la FIG. 3.

(2) Ensayo de la actividad de los derivados de isoxazol en la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina

[0100] Las líneas celulares, en las que un sistema de selección de agonistas Wnt fue construido, se cultivaron en un medio RPMI 1640 suplementados con penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml) y suero fetal de bovino al 5% inactivado por calor, bajo condiciones de cultivo estándar (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, 100% humedad relativa). El tratamiento con tripsina y la disociación con una pipeta dieron como resultado una suspensión unicelular. La suspensión fue diluida con el mismo medio para ajustar el recuento de células a 8,000-15,000 células por pocillo y se llevó a una placa de microtitulación con 96 pocillos. Después de ser incubadas durante 24 horas, las células fueron tratadas con varias concentraciones de los derivados de isoxazol sintetizadas en los ejemplos de preparación. La incubación durante 24 horas adicionales fue seguida del análisis cuantitativo de la actividad de luciferasa usando un Kit de Ensayo de Luciferasa (Promega; EE.UU.) según el protocolo descrito en el manual proporcionado por el fabricante. Los datos de las actividades de los derivados de isoxazol así sintetizados se muestran en las tablas 34 a 43, y se expresan como porcentajes relativos a la actividad del control positivo de LiCl (20mM), un agonista bien conocido de señalización Wnt.

TABLA 34

<Efecto de los compuestos en la actividad de $\beta$ -catenina en la línea celular HEK293>		
Compuestos	HEK293 (TCF-FL)	
	Actividad Max.(%)	Conc. ( $\mu$ M)
Control(LiCl)	100	20000
Derivado (1)	70	60
Derivado (2)	<20	30
Derivado (3)	<20	30
Derivado (4)	<20	30
Derivado (5)	<20	30
Derivado (6)	<20	30

TABLA 35

Derivado (7)	<20	30
Derivado (8)	<20	30
Derivado (9)	<20	30
Derivado (10)	32	120
Derivado (11)	61	30
Derivado (12)	109	60
Derivado (15)	<20	30
Derivado (16)	<20	30
Derivado (17)	<20	30
Derivado (18)	<20	30

ES 2 436 103 T3

Derivado (20)	<20	30
Derivado (21)	23	30
Derivado (22)	<20	30
Derivado (23)	<20	30
Derivado (25)	<20	30
Derivado (26)	<20	30
Derivado (27)	<20	30
Derivado (28)	<20	30
Derivado (29)	<20	30
Derivado (32)	52	120
Derivado (33)	37	15
Derivado (34)	44	120
Derivado (35)	35	120
Derivado (36)	71	120
Derivado (37)	44	120
Derivado (49)	<20	30
Derivado (53)	<20	30
Derivado (56)	58	15
Derivado (58)	<20	30
Derivado (59)	<20	30
Derivado (60)	<20	30
Derivado (65)	<20	30
Derivado (66)	<20	30
Derivado (67)	<20	30
Derivado (68)	47	30
Derivado (69)	<20	30
Derivado (70)	51	60
Derivado (75)	<20	30

TABLA 36

Derivado (76)	<20	30
Derivado (77)	<20	30
Derivado (85)	<20	30
Derivado (86)	<20	30
Derivado (87)	<20	30
Derivado (56)	<20	30
Derivado (57)	<20	30
Derivado (104)	35	30

ES 2 436 103 T3

Derivado (106)	29	7.5
Derivado (107)	28	30
Derivado (108)	<20	30
Derivado (110)	<20	30
Derivado (119)	<20	30
Derivado (120)	31	120
Derivado (75)	<20	30
Derivado (76)	<20	30
Derivado (77)	<20	30
Derivado (78)	42	120
Derivado (79)	48	10
Derivado (80)	58	120
Derivado (81)	869	120
Derivado (82)	67	120
Derivado (83)	1049	120
Derivado (84)	907	30
Derivado (85)	<20	30
Derivado (86)	<20	30
Derivado (87)	<20	30
Derivado (88)	600	120
Derivado (89)	132	30
Derivado (90)	92	30
Derivado (91)	103	30
Derivado (96)	80	120
Derivado (97)	53	10
Derivado (98)	54	120
Derivado (99)	37	120
Derivado (100)	59	120
Derivado (101)	205	120
Derivado (102)	73	120

TABLA 37

Derivado (103)	42	10
Derivado (104)	884	60
Derivado (106)	277	30
Derivado (107)	584	60
Derivado (108)	600	15
Derivado (110)	<20	30

Derivado (112)	51	120
Derivado (113)	46	120
Derivado (114)	31	1
Derivado (119)	43	120
Derivado (120)	246	120

TABLA 38

<Efecto de los compuestos en la actividad de $\beta$ -catenina en la línea celular SW480>		
Compuestos	SW480 (TCF-FL)	
	Actividad Max. (%)	Con. ( $\mu$ M)
Control(LiCl)	100	20000
Derivado (1)	957	120
Derivado (2)	<20	30
Derivado (3)	331	40
Derivado (4)	<20	30
Derivado (5)	148	30
Derivado (6)	322	60
Derivado (7)	<20	30
Derivado (8)	<20	30
Derivado (9)	<20	30
Derivado (10)	1079	120
Derivado (11)	625	60
Derivado (12)	1696	60
Derivado (15)	<20	30
Derivado (16)	327	30
Derivado (17)	200	60
Derivado (18)	149	15
Derivado (20)	528	60
Derivado (21)	287	30

5

TABLA 39

Derivado (22)	1226	30
Derivado (23)	<20	30
Derivado (25)	223	120
Derivado (26)	<20	30
Derivado (27)	<20	30
Derivado (28)	<20	30
Derivado (29)	<20	30

ES 2 436 103 T3

Derivado (32)	789	120
Derivado (33)	580	120
Derivado (34)	120	120
Derivado (35)	130	120
Derivado (36)	283	120
Derivado (37)	296	120
Derivado (38)	551	10
Derivado (39)	344	30
Derivado (40)	896	30
Derivado (41)	676	30
Derivado (42)	1192	120
Derivado (43)	357	120
Derivado (44)	657	120
Derivado (48)	1047	30
Derivado (49)	<20	30
Derivado (50)	1016	120
Derivado (51)	1146	120
Derivado (52)	1030	30
Derivado (53)	<20	30
Derivado (56)	650	600
Derivado (57)	<20	30
Derivado (58)	270	30
Derivado (59)	592	60
Derivado (60)	196	30
Derivado (61)	56	120
Derivado (65)	<20	30
Derivado (66)	<20	30
Derivado (67)	<20	30
Derivado (68)	486	60
Derivado (69)	<20	30
Derivado (70)	789	120

TABLA 40

Derivado (71)	919	30
Derivado (72)	1321	120
Derivado (73)	853	30
Derivado (75)	<20	30
Derivado (76)	<20	30



ES 2 436 103 T3

Derivado (77)	<20	30
Derivado (78)	42	120
Derivado (79)	48	10
Derivado (80)	58	120
Derivado (81)	869	120
Derivado (82)	67	120
Derivado (83)	1049	120
Derivado (84)	907	30
Derivado (85)	<20	30
Derivado (86)	<20	30
Derivado (87)	<20	30
Derivado (88)	600	120
Derivado (89)	132	30
Derivado (90)	92	30
Derivado (91)	103	30
Derivado (96)	80	120
Derivado (97)	53	10
Derivado (98)	54	120
Derivado (99)	37	120
Derivado (100)	59	120
Derivado (101)	205	120
Derivado (102)	73	120
Derivado (103)	42	10
Derivado (104)	884	60
Derivado (106)	277	30
Derivado (107)	584	60
Derivado (108)	600	15
Derivado (110)	<20	30
Derivado (112)	51	120
Derivado (113)	46	120
Derivado (114)	31	1
Derivado (119)	43	120
Derivado (120)	246	120

TABLA 41

Derivado (131)	1168	120
Derivado (132)	1490	120
Derivado (133)	1136	30
Derivado (134)	1493	10

ES 2 436 103 T3

Derivado (135)	945	120
Derivado (136)	837	1
Derivado (137)	1139	30
Derivado (139)	922	30
Derivado (140)	1091	30
Derivado (141)	519	120
Derivado (143)	93	120
Derivado (149)	70	30
Derivado (150)	78	30
Derivado (151)	41	30
Derivado (152)	374	120
Derivado (153)	304	10
Derivado (154)	113	120
Derivado (155)	1060	30
Derivado (156)	1287	120
Derivado (157)	871	30
Derivado (158)	414	120
Derivado (159)	128	30
Derivado (160)	146	120
Derivado (161)	33	120
Derivado (162)	30	10
Derivado (163)	34	120
Derivado (164)	55	120
Derivado (165)	45	30
Derivado (166)	61	30
Derivado (167)	37	120
Derivado (168)	40	10
Derivado (169)	43	1
Derivado (170)	46	30
Derivado (171)	43	120
Derivado (174)	79	120
Derivado (175)	383	1
Derivado (176)	93	30
Derivado (177)	582	30

TABLA 42

Derivado (178)	301	120
Derivado (179)	73	10
Derivado (180)	45	120

ES 2 436 103 T3

Derivado (181)	73	1
Derivado (182)	413	30
Derivado (183)	114	120
Derivado (184)	70	30
Derivado (185)	810	30
Derivado (186)	553	30
Derivado (187)	179	120
Derivado (188)	200	1
Derivado (189)	238	30
Derivado (190)	372	120
Derivado (191)	91	30
Derivado (192)	137	30
Derivado (193)	382	30
Derivado (195)	84	1
Derivado (196)	35	30
Derivado (197)	84	120
Derivado (198)	50	30
Derivado (199)	45	30
Derivado (200)	106	30
Derivado (201)	545	1
Derivado (202)	185	30
Derivado (203)	851	30
Derivado (204)	369	120
Derivado (205)	59	10
Derivado (206)	584	120
Derivado (207)	34	120
Derivado (208)	110	30
Derivado (209)	246	30
Derivado (210)	475	1
Derivado (211)	158	30
Derivado (214)	161	1
Derivado (215)	90	30
Derivado (216)	1086	10
Derivado (217)	1753	120
Derivado (218)	55	30

TABLA 43

Derivado (219)	113	30
----------------	-----	----

Derivado (220)	182	120
Derivado (221)	51	30
Derivado (222)	57	30
Derivado (223)	50	30
Derivado (251)	35	120
Derivado (252)	49	120
Derivado (253)	66	10
Derivado (254)	37	120

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2: Ensayo *in vitro* para el efecto de los derivados de isoxazol en la actividad de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina usando la medición del nivel de  $\beta$ -catenina

5 [0101] La línea celular HEK293 se cultivó en un DMEM suplementado con penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml) y suero fetal de bovino al 5% inactivado por calor, bajo condiciones de cultivo estándar (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, 100% humedad relativa). Los compuestos de prueba fueron disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta concentraciones de 30 y 60  $\mu$ M. Se incubaron células ( $3 \times 10^7$ ) durante 24 horas en ausencia y presencia de los compuestos de prueba, respectivamente. Para obtener selectivamente los citoplasmas, las células fueron lisadas con una concentración alta de sal y la suspensión del lisado celular fue centrifugada a 200 g durante 10 min para recuperar el sobrenadante.

10 [0102] La solución citoplásmica así obtenida fue sometida a electroforesis en gel PAGE del 10% y sondeada con un anticuerpo de anti- $\beta$ -catenina (Upstate Biotechnology Inc). El sondeo fue llevado a cabo con un sistema de quimioluminiscencia (ECL, Amersham). Para comparar, una proteína actina fue usada como control, y los resultados se muestran en la FIG. 4. Cuando se trataron las células con los compuestos, como se muestra en las técnicas Western blot de la FIG. 4, la  $\beta$ -catenina fue depositada dentro de las células en un patrón dependiente de la dosis.

15 [0103] El cloruro de litio, que sirve de control positivo, ampliamente usado como medicación para psicosis maníaco-depresiva, sugirió por lo tanto que el derivado (1) puede ser una cura para la psicosis maníaco-depresiva.

20 EJEMPLO EXPERIMENTAL 3: Ensayo *in vitro* de los derivados de isoxazol para prevención y tratamiento de Osteoporosis

25 [0104] Los derivados sintetizados según la presente invención fueron ensayados por su habilidad para diferenciar células madre en osteoblastos. A este respecto, ST-2, una célula T estromal de médula ósea de murina, se usó para medir la actividad de fosfatasa alcalina específica de hueso, un marcador de diferenciación de osteoblastos de fase temprana. En detalle, la línea celular fue cultivada en un MEM y suplementada con penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml) y suero fetal de bovino al 5% inactivado por calor, bajo condiciones de cultivo estándar (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, 100% humedad relativa). El tratamiento con tripsina y la disociación con una pipeta dieron como resultado una suspensión unicelular. La suspensión fue diluida con el mismo medio para ajustar el recuento de células a 5,000-10,000 células por pocillo y se llevó posteriormente a una placa de microtitulación con 96 pocillos. Después de ser incubado durante 24 horas, las células fueron tratadas en un medio que contiene 50  $\mu$ g/ml de ácido ascórbico y 5 mM de  $\beta$ -glicerofosfato con varias concentraciones de los derivados de isoxazol sintetizadas en los ejemplos de preparación. Durante una incubación de 1 a 9 días, la actividad de fosfatasa alcalina fue analizada utilizando un Kit de Ensayo de Luciferasa (Promega; EE.UU.) según el protocolo descrito en el manual proporcionado por el fabricante. Las actividades fueron medidas en células que habían sido incubadas a 11  $\mu$ M de cada uno de los compuestos durante 4 días. Los datos en las actividades de los derivados de isoxazol sintetizados se dan en tablas 44 a 47 y se expresan como porcentajes de PAL relativos al medido en el control, que fue tratado sólo con ácido ascórbico y  $\beta$ -glicerofosfato. Las actividades de PAL de acuerdo con las concentraciones del derivado (1) se muestran en la FIG. 5.

40

TABLA 44

<Efecto de los derivados en la diferenciación de la línea celular ST-2 en osteoblastos>	
Compuestos	Actividad PAL(%Control)
Control (-)	100
Derivado (1)	2915
Derivado (5)	3783

ES 2 436 103 T3

Derivado (6)	2132
Derivado (10)	7571
Derivado (11)	2807
Derivado (12)	4759
Derivado (15)	278
Derivado (16)	3063
Derivado (17)	3947
Derivado (18)	3671
Derivado (20)	2060
Derivado (21)	334
Derivado (22)	1334
Derivado (23)	4158
Derivado (26)	2587
Derivado (28)	436
Derivado (30)	3139
Derivado (33)	2232
Derivado (34)	2414
Derivado (35)	686
Derivado (36)	396
Derivado (37)	1093
Derivado (38)	2617
Derivado (39)	190
Derivado (40)	2139

TABLA 45

Derivado (41)	1850
Derivado (42)	2939
Derivado (43)	455
Derivado (44)	997
Derivado (48)	2817
Derivado (49)	2917
Derivado (50)	1122
Derivado (51)	1684
Derivado (52)	438
Derivado (53)	1069
Derivado (56)	1340
Derivado (68)	4885
Derivado (69)	2491

ES 2 436 103 T3

Derivado (71)	7087
Derivado (72)	5968
Derivado (73)	1522
Derivado (81)	2294
Derivado (83)	2848
Derivado (84)	4249
Derivado (85)	640
Derivado (86)	546
Derivado (87)	428
Derivado (88)	1259
Derivado (89)	2836
Derivado (90)	1258
Derivado (91)	1085
Derivado (96)	97
Derivado (97)	91
Derivado (98)	90
Derivado (101)	592
Derivado (102)	148
Derivado (103)	103
Derivado (104)	103
Derivado (114)	339
Derivado (131)	3810
Derivado (132)	20691
Derivado (133)	3143
Derivado (134)	1984

TABLA 46

Derivado (135)	1999
Derivado (136)	2254
Derivado (137)	2595
Derivado (139)	8191
Derivado (140)	5632
Derivado (141)	790
Derivado (149)	275
Derivado (150)	328
Derivado (151)	151
Derivado (152)	2061
Derivado (153)	1935

Derivado (154)	310
Derivado (155)	1481
Derivado (156)	4185
Derivado (157)	809
Derivado (158)	3629
Derivado (159)	130
Derivado (160)	158
Derivado (161)	89
Derivado (162)	60
Derivado (163)	166
Derivado (164)	241
Derivado (165)	92
Derivado (166)	64
Derivado (167)	276
Derivado (168)	97
Derivado (169)	83
Derivado (170)	74
Derivado (171)	74
Derivado (175)	767
Derivado (176)	179
Derivado (177)	1934
Derivado (178)	475
Derivado (179)	356
Derivado (180)	181
Derivado (181)	681
Derivado (182)	887
Derivado (183)	127

TABLA 47

Derivado (184)	126
Derivado (185)	714
Derivado (186)	272
Derivado (187)	99
Derivado (188)	151
Derivado (189)	220
Derivado (190)	269
Derivado (191)	309
Derivado (192)	398

Derivado (193)	173
Derivado (194)	2554
Derivado (195)	1070
Derivado (196)	77
Derivado (197)	118
Derivado (198)	100
Derivado (199)	63
Derivado (200)	162
Derivado (201)	859
Derivado (202)	109
Derivado (203)	260
Derivado (204)	150
Derivado (205)	58
Derivado (206)	772
Derivado (207)	47
Derivado (208)	57
Derivado (209)	1376
Derivado (210)	202
Derivado (211)	204
Derivado (214)	2143
Derivado (215)	162
Derivado (218)	128
Derivado (219)	1187
Derivado (220)	187

EJEMPLO EXPERIMENTAL 4: Efecto de los derivados de isoxazol en calcio *in vitro*

## 5 Deposición

[0105] Los derivados sintetizados según la presente invención fueron ensayados por su habilidad para diferenciar células madre en osteoblastos. A este respecto, ST-2, la célula T estromal de médula ósea de murina, se usó para medir depósitos de Ca<sup>++</sup>, un marcador de diferenciación de osteoblastos de fase tardía. En detalle, la línea celular fue cultivada en un MEM y suplementada con penicilina-estreptomicina (100 unidades/ml) y suero fetal de bovino al 10% inactivado por calor, bajo condiciones de cultivo estándar (5% CO<sub>2</sub>, 37°C, 100% humedad relativa). El tratamiento con tripsina y la disociación con una pipeta dieron como resultado una suspensión unicelular. Posteriormente, en una placa de microtitulación con 24 pocillos, la suspensión se diluyó con el mismo medio para ajustar el recuento de células a 5,000-10,000 células por pocillo.

[0106] Después de ser incubadas durante 24 horas, las células fueron tratadas durante dos días en un medio que contiene 50 µg/ml de ácido ascórbico y 5 mM de β-glicerofosfato con varias concentraciones de los derivados de isoxazol sintetizados en los ejemplos de preparación. Tras ser incubadas durante 14 días en ausencia de cualquier derivado, el nivel de deposición de Ca<sup>++</sup> se midió utilizando una técnica colorante de Rojo de Alizarín S a fin de analizar la habilidad para diferenciar las células madre en osteoblastos. Los ensayos se realizaron según el manual proporcionado por el fabricante y las actividades medidas en las células cultivadas durante 14 días se muestran en la FIG. 6.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 5: Ensayo *in vivo* de los derivados de isoxazol para prevención de Osteoporosis

25



(1) Animales de Experimentación: ratones ICR (hembra, 7 semanas de edad)

[0107] Los Animales de Experimentación fueron ratones ICR hembra con pesos corporales de 24-28 g que tenían aproximadamente 7 semanas de edad. En cada jaula, con medidas 40x25x17 cm, se criaron 2-3 ratones a 22°C, HR 50%.

(2) Ovariectomía

[0108] La ovariectomía es conocida como una de las técnicas más ampliamente usadas para inducir osteoporosis. Como en el caso de postmenopausia, la operación de ovariectomía induce insuficiencia estrogénica, resultando en la reducción de la osteogénesis y el aumento de la resorción ósea, que lleva a la osteoporosis. Ratones ICR hembra de 7 semanas de edad anestesiados fueron sometidos a ovariectomía e inmediatamente después de la eliminación de ambos ovarios, se les administraron compuestos de prueba para determinar los efectos terapéuticos y preventivos de los mismos en la osteoporosis.

(3) Administración

[0109]

1) Preparación del material de prueba: cantidades predeterminadas del derivado (1) fueron suspendidas en CMC al 0,5% para preparar materiales de prueba para ser administrados. En cuanto al alendronato del medicamento de control, se le añadió ácido cítrico al 0,17% como farmacopea para ayudar en la absorción del medicamento.

2) Periodo de administración: cuatro semanas

3) Vía de administración y método: los materiales de prueba se administraron en un volumen de 10 ml / kg de peso corporal, medido el día de la administración, en siete grupos: ∞ control intacto (ratones ICR criados con la dieta típica, control); ∩ control de ovariectomía (el abdomen cerrado y abierto sin eliminación del ovario, simulacro); ∞ grupo de ovariectomía (ovarios quitados, OVX); ∞ grupo tratado con alendronato (una dosis de 5 mg/kg/día); ∞ grupo tratado con derivado (1) 30 mg/kg/día (OVX+derivado (1) 30mpk); grupo tratado con derivado (1) 90 mg/kg/día (OVX+derivado (1) 90mpk); y ∞ grupo tratado con derivado (1) 90 mg/kg/semana (OVX+Derivado (1) 30mpkW). Los grupos ∞ a ∞ fueron por tratados por vía oral cinco días a la semana durante 4 semanas mientras que el grupo ∞ fue tratado una vez a la semana durante 4 semanas.

4) Fase final

[0110] Después de 4 semanas de administración, se analizó la densidad mineral ósea (BMD) en la columna vertebral (L3-L6) a través de absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) utilizando un instrumento Pixi Lunar #5, se realizó una tomografía Micro-computarizada (Micro-CT) para determinar los efectos de los materiales de prueba en la masa ósea y la fuerza de los huesos y en la masa ósea terciaria de la columna vertebral (L3-L6).

(5) Resultado de la prueba

1) Efecto del derivado (1) en BMD

[0111] Los efectos del derivado (1) en BMD se muestran en la FIG. 7 y la tabla 48. El grupo OVX ha disminuido en densidad de mineral de hueso un 14,5% de media, mientras que se encontró que los grupos administrados con derivado (1) decrecieron en densidad mineral ósea cantidades inferiores en comparación con el grupo OVX. Por lo tanto, se comprobó que los compuestos de isoxazol de la presente invención son eficaces en la prevención de osteoporosis.

2) Efecto del derivado (1) en la masa ósea (BV/TV)

[0112] Los efectos del derivado (1) en la masa ósea (BV/TV) se muestran en la FIG. 8 y la tabla 48. Cuatro semanas después de la ovariectomía, el grupo OVX sufrió de osteoporosis aguda, habiendo disminuido la masa ósea en un 30,4% de media. La administración del derivado (1) durante el mismo periodo se encontró que, no sólo frenaba la reducción de masa ósea, sino que también aumentaba la densidad ósea a un nivel más alto que antes de la ovariectomía. Se identificó que este efecto terapéutico excedía el del alendronato, que se usa habitualmente como preventivo y agente vulcanizante de la osteoporosis.

[0113] Siendo capaces de incrementar la masa ósea en comparación con la del grupo simulacro y el grupo intacto, se espera que los derivados de la presente invención muestren un efecto terapéutico en pacientes que sufren de osteoporosis.

TABLA 48

<Efecto terapéutico del Derivado (1) en la Osteoporosis comparado con Alendronato>
--

Grupos de ensayo	BMD (g/cm <sup>2</sup> )		Volumen Trabecular (mm <sup>2</sup> )	
	Media±DT	Cambio (%)	Media±DT	Cambio (%)
Grupo 1 (Intacto)	0.074±0.010	7.2	22.7±3.86	9.7
Grupo 2 (Simulacro)	0.069±0.006	0.0	20.7±5.87	0.0
Grupo 3 (OVX)	0.059±0.005	-14.5	14.4±3.09	-30.4
Grupo 4 (OVX+AD)	0.066±0.012	-4.3	15.5±3.27	-25.1
Grupo 5 (OVX+D30)	0.061±0.007	-11.6	21.7±2.43	4.8
Grupo 6 (OVX+D90)	0.063±0.005	-8.7	29.9±0.83	44.4
Grupo 7 (OVX+W30)	0.058±0.006	-15.9	26.1±1.87	26.1

EJEMPLO EXPERIMENTAL 6: Ensayo de pre-toxicidad *in vivo* del derivado de isoxazol

- 5 [0114] El derivado de isoxazol fue evaluado para toxicidad aguda *in vivo* llevando a cabo experimentos de neurotoxicidad de Rotarod en ratones ICR-BG (N=8). 1 hora después de ser adiestrados dos veces a 7 r.p.m. durante 10 min, se administró intraperitonealmente a 8 ratones el derivado (1) en una dosis de 300 mg/kg. 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 4 horas después de la administración, se monitorizó el número de caídas y las reacciones indicativas de muerte o dolor de los ratones. El número de caídas se contó siempre que los ratones cayeron de la barra tres veces o más durante 1 minuto. Los resultados se muestran en la tabla 49, a continuación.

TABLA 49

<Resultados de la prueba de Rotarod de Neurotoxicidad del Derivado (1)>					
Nº	Peso corporal(g)	0.5 hr	1 hr	2hr	4hr
Derivado (1) 300 mg/kg	25-27 (Media. 26)	(0)/8	(0)/8	(0)/8	(0)/8
		Nº de caídas/ Nº de animales de experimentación			

- 15 [0115] Como se muestra en tabla 49, el número de ratones que cayeron de la barra después de la administración intraperidominal del compuesto de la presente invención, en una dosis de 300 mg/kg, fue cero y no se observaron reacciones relevantes de muerte o dolor.

- 20 [0116] Poniéndolos juntos, los datos obtenidos en los Ejemplos Experimentales 1 a 6 demuestran que los derivados de isoxazol de la presente invención pueden actuar como agonistas de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina y activar eficazmente la transducción de la señal incluso en una concentración baja, con los efectos concomitantes de acumular  $\beta$ -catenina dentro de las células, promover la diferenciación en osteoblastos y prevenir y tratar la osteoporosis. Sirviendo como activador de Señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar como fármacos eficaces para el tratamiento y prevención de osteoporosis y enfermedades óseas.

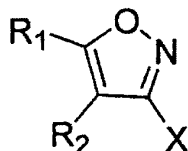
25 [Aplicabilidad Industrial]

- 30 [0117] Como se ha descrito hasta ahora, los derivados de isoxazol según la presente invención, activan la señalización Wnt/ $\beta$ -catenina muy eficazmente y así pueden ser usados como sustancias activas eficaces en la prevención y el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo enfermedades óseas como la osteoporosis, enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus, y daño cerebral y enfermedades relacionadas con anomalías de las células nerviosas, tales como la enfermedad de Parkinson, apoplejías, enfermedades cerebrales isquémicas, epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. Además, los derivados de isoxazol de la presente invención actúan promoviendo la diferenciación y crecimiento de células madre, encontrando aplicaciones en la industria médica, incluyendo rebrote capilar, hematopoyesis y regeneración de tejido.

## REIVINDICACIONES

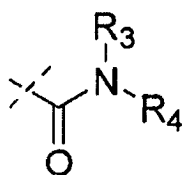
- 5 1. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol representado por la siguiente Fórmula Química 1, o una sal derivada farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en osteoporosis, osteoartritis, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, apoplejías, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, pérdida de cabello, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis y enfermedades relacionadas con la regeneración de tejido:

[Fórmula química 1]

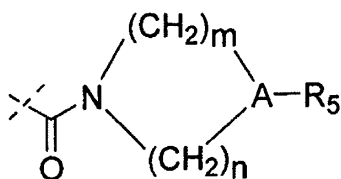


- 10 donde,  
 R<sub>1</sub> Es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo;  
 R<sub>2</sub> Es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio alcoxi, ariloxi, sulfoxi, o guanidino; y  
 15 X es un sustituyente representado por las siguientes Fórmulas Químicas 2 a 6;

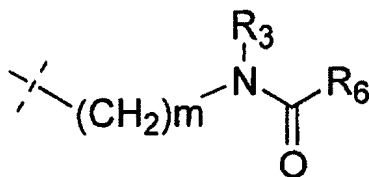
[Fórmula química 2]



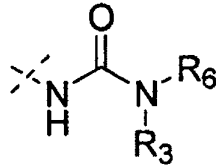
[Fórmula química 3]



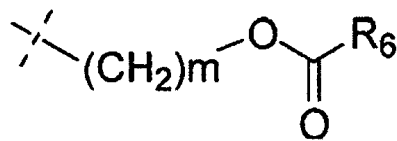
[Fórmula química 4]



[Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]



donde,

m es 0, 1 ó 2,

n es 0, 1 ó 2,

A es C o N,

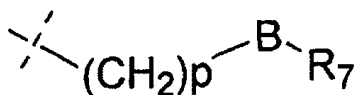
R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, o es seleccionado de un grupo que consiste en compuestos representados por las siguientes Fórmulas Químicas 7 a 16,

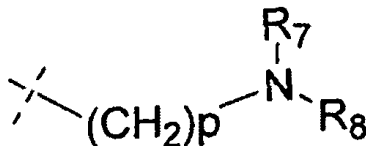
R<sub>5</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo,

R<sub>6</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo o un compuesto representado por la siguiente Fórmula Química 17;

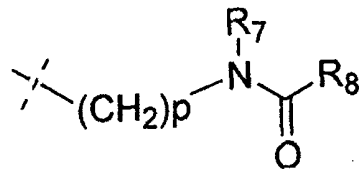
[Fórmula química 7]



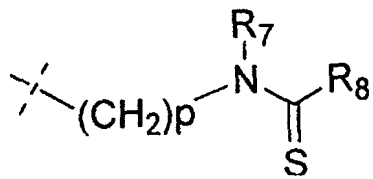
[Fórmula química 8]



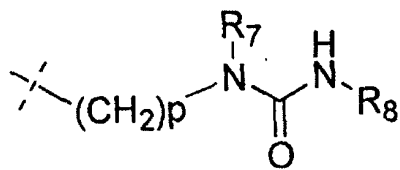
[Fórmula química 9]



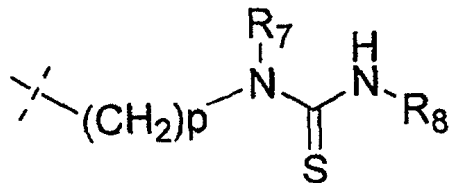
[Fórmula química 10]



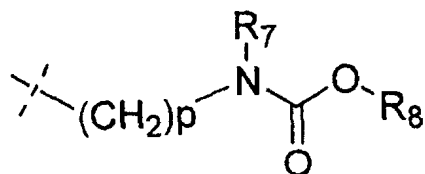
[Fórmula química 11]



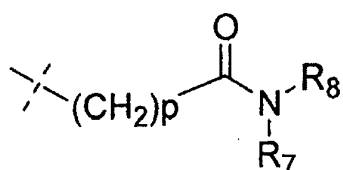
[Fórmula química 12]



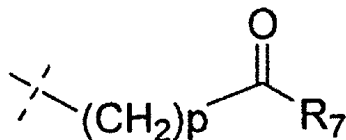
[Fórmula química 13]



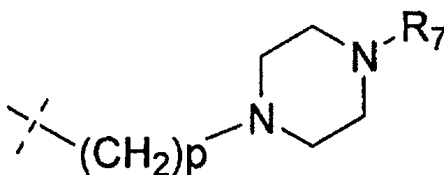
[Fórmula química 14]



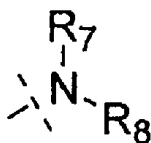
[Fórmula química 15]



[Fórmula química 16]

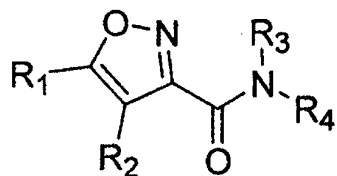


[Fórmula química 17]

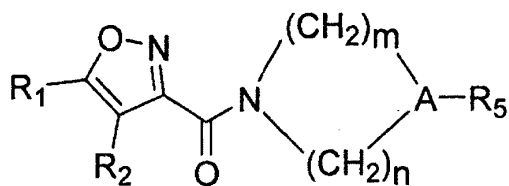


- 5 donde,  
 p es 1, 2,3 ó 4,  
 B es O, S, así, S(=O)<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub> S(=O)<sub>2</sub>,  
 R<sub>7</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo  
 arilo, o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, y  
 10 R<sub>8</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo, un grupo  
 arilo, o un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo;  
 donde:
- 15 a) el grupo alquilo se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado, saturado o insaturado que contiene de 1 a 10 átomos  
 de carbono, donde uno o más hidrógenos se pueden sustituir por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo  
 que consiste en acilo, amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo,  
 nitro, tio, alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino hasta el mayor número posible, sin tener en cuenta  
 el orden y especie de los mismos;
- 20 b) el grupo cicloalquilo se refiere a un compuesto de hidrocarburos de anillo no aromático, policíclico o monocíclico,  
 tanto saturado como parcialmente insaturado, que consiste en elementos constituyentes de 3 a 12 anillos con 0 a 5  
 heteroátomos y puede ser un compuesto de un único anillo o un compuesto de anillo fusionado, donde uno o más  
 hidrógenos se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en acilo, amino,  
 carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio, alquilo, cicloalquilo,  
 25 arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino hasta el mayor número posible, sin tener en cuenta el orden y especie de los  
 mismos; y
- 30 c) el grupo arilo se refiere a un grupo que incluye un hidrocarburo de anillo aromático o fusionado que consiste en 5 a 15  
 elementos de anillo y un grupo heteroaromático con 0 a 5 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno, donde  
 uno o más hidrógenos se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en acilo,  
 amino, carboalcoxi, carboxilo, carboxiamino, -O-carbamoilo (-O-(C=O)-NH<sub>2</sub>), ciano, halo, hidroxilo, nitro, tio alquilo,  
 cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, sulfoxi, guanidino, y combinaciones de los mismos hasta el mayor número posible, sin  
 tener en cuenta el orden y el tipo de los mismos.
- 35 2. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol o la sal derivada farmacéuticamente aceptable para  
 uso según la reivindicación 1 representada por cualquiera de las siguientes Fórmulas Químicas 18 a 22:

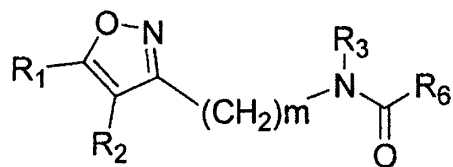
[Fórmula química 18]



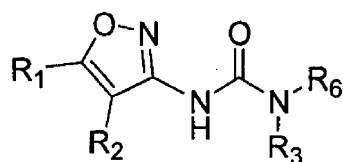
[Fórmula química 19]



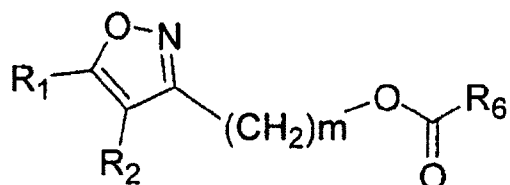
[Fórmula química 20]



[Fórmula química 21]



[Fórmula química 22]



5

donde m, n, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son cada una las mismas definidas en la reivindicación 1.

3. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol o la sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de isoxazol es seleccionado de un grupo que consiste en los siguientes compuestos (1-254):

- (1): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico
- (2): (2-hidroxifenil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico
- (3): (2-amino-fenil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico
- (4): bencilamida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico
- (5): fenetil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico
- (6): (3-fenil-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

15

- (7): (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (8): (piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (9): (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 5 (10): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (11): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (12): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (13): (2-o-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (14): (2-m-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 10 (15): (2-p-tolil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (16): [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (17): [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (18): [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (19): [2-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 15 (20): [2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (21): [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (22): [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (23): [2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (24): [2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (25): [2-(4-bromo-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 20 (26): [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (27): [2-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (28): [2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (29): (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 25 (30): [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (31): metil-éster del ácido 4-{2-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-benzoico  
 (32): ácido 4-{2-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-benzoico  
 (33): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (34): (4-imidazol-1-il-butil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 30 (35): [2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (36): [2-(5-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (37): [2-(4-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (38): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (39): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 35 (40): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (41): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (42): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (43): (2-tetrazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (44): [3-(2-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 40 (45): [3-(2-etil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (46): [3-(2-isopropil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (47): [3-(2-fenil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (48): (3-pirazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 45 (49): (3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (50): (3-[1,2,3]triazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (51): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (52): (3-tetrazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (53): (3-tetrazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (54): [3-(2-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 50 (55): [3-(4-nitro-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (56): [3-(4-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (57): [3-(5-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (58): metil-éster del ácido 1-{3-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-carboxílico  
 (59): 1-{3-[(5-furan-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-propil}-1H-imidazol-4-carboxílico  
 55 (60): [3-(4-bromo-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (61): metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (62): (3-imidazol-1-il-propil)-metil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (63): etil-(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (64): bencil-(3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 60 (65): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-4-metil-isoxazol-3-carboxílico  
 (66): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 4-etil-5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (67): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 4-bencil-5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (68): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 (69): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 65 (70): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 (71): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 (72): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico



- (73): [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 (74): [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico  
 (75): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 5 (76): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (77): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-piridin-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (78): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-o-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 (79): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 (80): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-p-tolil-isoxazol-3-carboxílico  
 10 (81): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (82): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (83): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (84): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (85): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (86): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 15 (87): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (88): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (89): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (90): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 20 (91): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (92): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (93): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (94): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (95): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (96): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 25 (97): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (98): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (99): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.  
 (100): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (101): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 30 (102): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (103): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (104): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (105): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (106): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 35 (107): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (108): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (109): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (110): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(3-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (111): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 40 (112): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (113): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (114): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (115): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (116): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 45 (117): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(3-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (118): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (119): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (120): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (121): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 50 (122): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (123): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(3-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (124): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (125): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (126): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 55 (127): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (128): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (129): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(3-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (130): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico  
 (131): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 60 (132): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (133): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (134): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (135): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (136): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 65 (137): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (138): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico

- (139): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (140): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (141): [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (142): [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 5 (143): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (144): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-nitro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (145): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-metil-tiofen-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (146): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-metil-furan-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (147): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-nitro-furan-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 10 (148): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-amino-furan-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (149): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (150): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (151): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (152): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 15 (153): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (154): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (155): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (156): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (157): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 20 (158): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (159): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (160): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(1H-pirrol-2-il)-isoxazol-3-carboxílico  
 (161): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (162): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 25 (163): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-morfolín-4-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (164): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico.  
 (165): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 (166): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-ciclohexil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 (167): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ter-butil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 30 (168): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-ter-butil-3-isoxazol-3-carboxílico  
 (169): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (170): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (171): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-benzofuran-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (172): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico  
 35 (173): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido benzo[d]isoxazol-3-carboxílico  
 (174): (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (175): (2-morfolín-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (176): (2-piperacín-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (177): [2-(4-metil-piperacín-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 40 (178): [2-(4-acetil-piperacín-1-il)-etil]-amida del ácido 3-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (179): [2-[4-(4-fluorofenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (180): [2-[4-(4-nitrofenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (181): [2-[4-(4-metoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (182): [2-(4-piridin-2-il)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 45 (183): [2-[4-(4-metilfenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (184): [2-[4-(4-clorofenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico.  
 (185): [2-[4-(3-metoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (186): [2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (187): [2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]- amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 50 (188): [2-[4-(3,5-dimetoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (189): [2-[4-(3-metoxi-piridin-2-il)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (190): [2-[4-(3-metil-piridin-2-il)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (191): [2-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (192): [2-(4-pirimidin-2-il)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 55 (193): [2-[4-(2-metoxifenil)-piperacín-1-il]-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (194): [2-(4-fenil-piperacín-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (195): (2-fenilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (196): (2-difenilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (197): (2-benzilamino-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 60 (198): [2-(4-cloro-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (199): [2-(4-isopropil-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (200): [2-(4-metoxi-fenilamino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (201): (3-fenilamino-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (202): [2-(metil-fenil-amino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 65 (203): [3-(metil-fenil-amino)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (204): [2-(piridin-2-il-amino)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico

- (205): (2-oxo-2-fenil-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (206): (3-oxo-3-fenil-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (207): fenilcarbamoilmetil-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (208): (piridin-2-ilcarbamoilmetil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 5 (209): (2-fenilcarbamoil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (210): (2-benzoilamino-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (211): [2-(3-fenil-ureido)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (212): [2-(3-fenil-tioureido)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (213): fenil-éster del ácido {2-[(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carbonil)-amino]-etil}-carbámico  
 10 (214): (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (215): (2-fenoxi-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (216): [2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (217): [2-(piridin-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (218): (2-fenilsulfanil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 15 (219): (2-benzenosulfonil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (220): (2-fenilsulfamoil-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico  
 (221): (4-piridin-2-il-piperacín-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 (222): (4-pirimidin-2-il-piperacín-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 (223): (4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-metanona  
 20 (224): (5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-metanona  
 (225): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-acrilamida  
 (226): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-il-acrilamida  
 (227): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-il-acrilamida  
 (228): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-il-propionamida  
 25 (229): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-il-propionamida  
 (230): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-il-propionamida  
 (231): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-2-piridin-4-il-acetamida  
 (232): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-fenil-propionamida  
 (233): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-acetamida.  
 30 (234): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-2-piridin-4-il-acetamida  
 (235): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-2-il-acrilamida  
 (236): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-3-il-acrilamida  
 (237): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-4-il-acrilamida  
 (238): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-2-il-propionamida  
 35 (239): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-3-il-propionamida  
 (240): N-(5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-3-piridin-4-il-propionamida  
 (241): 1-bencil-3-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 (242): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea  
 (243): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-ilmetil-urea  
 40 (244): 1-(5-furan-2-il-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-urea  
 (245): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-2-ilmetil-urea  
 (246): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-3-ilmetil-urea  
 (247): 1-(5-fenil-isoxazol-3-il)-3-piridin-4-ilmetil-urea  
 (248): 1-piridin-2-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 45 (249): 1-piridin-3-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 (250): 1-piridin-4-ilmetil-3-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-il)-urea  
 (251): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido imidazol-1-carboxílico  
 (252): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-acetil-piperacín-1-carboxílico  
 (253): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido 4-metil-piperacín-1-carboxílico y  
 50 (254): 5-furan-2-il-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido piridin-4-ilmetil-carbámico.

4. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol o la sal farmacéuticamente aceptable de éste para uso según la reivindicación 1, donde el derivado de isoxazol es seleccionado de un grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 55 (1) (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (10): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (11): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (12): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (33): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 60 (35): [2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (36): [2-(5-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (37): [2-(4-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (38): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (39): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 65 (40): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (41): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,

- (42): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (43): (2-tetrazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (44): [3-(2-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 5 (48): (3-pirazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (49): (3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (50): (3-[1,2,3]triazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (51): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (52): (3-tetrazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 10 (53): (3-tetrazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (56): [3-(4-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (68): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (69): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (78): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-o-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 15 (79): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (80): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-p-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (81): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (82): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (83): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 20 (84): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (85): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (86): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (87): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (88): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 25 (89): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (90): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (91): (2-tetrazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (96): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (97): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 30 (98): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (99): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (100): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (101): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 35 (113): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (114): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (119): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (120): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (131): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 40 (132): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (133): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (134): (2-pirazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (135): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (136): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (137): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 45 (139): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (140): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (143): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (152): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (153): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 50 (154): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (155): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (156): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (157): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico, y  
 (158): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico.
- 55 5. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol o la sal farmacéuticamente aceptable de éste para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la enfermedad o afección es osteoporosis.
6. Derivado de isoxazol o la sal farmacéuticamente aceptable de éste, donde el derivado de isoxazol es seleccionado de un grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 60 (1) (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (10): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (11): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (12): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (33): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 65 (35): [2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (36): [2-(5-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,

- (37): [2-(4-metil-imidazol-1-il)-etil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (38): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (40): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (41): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 5 (44): [3-(2-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (49): (3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (50): (3-[1,2,3]triazol-2-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (51): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (56): [3-(4-metil-imidazol-1-il)-propil]-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 10 (68): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (69): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (78): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-o-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (79): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (80): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-p-tolil-isoxazol-3-carboxílico,  
 15 (81): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (82): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (83): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (84): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (85): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 20 (86): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (88): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (89): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (90): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (96): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 25 (97): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (98): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (99): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (100): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (101): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 30 (113): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (114): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-nitro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (119): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(3-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (120): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-amino-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (131): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 35 (132): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (133): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (135): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (136): (2-[1,2,3]triazol-2-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (137): (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 40 (139): (2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (140): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (143): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (152): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (153): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 45 (154): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-furan-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (155): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (156): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (157): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico, y  
 (158): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico.

7. Derivado de isoxazol o la sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:

- (1): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (10): (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 55 (12): (2-piridin-4-il-etil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (49): (3-[1,2,3]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-furan-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (68): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico,  
 (84): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,  
 (131): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 60 (132): (3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (133): (2-imidazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-2-il-isoxazol-3-carboxílico,  
 (156): (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico, y  
 (158): (2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-amida del ácido 5-tiofen-3-il-isoxazol-3-carboxílico

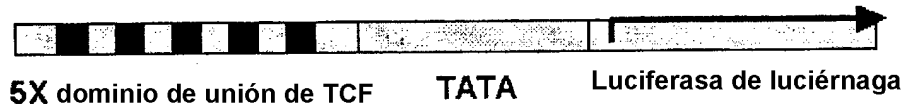
8. Composición farmacéutica que incluye un derivado de isoxazol tal y como se define en la reivindicación 6 ó 7 para usar en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en

osteoporosis, osteoartropatía, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, apoplejías, enfermedad cerebral isquémica, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, pérdida de cabello, enfermedades relacionadas con la hematopoyesis y enfermedades relacionadas con la regeneración de tejido, en el cual la composición farmacéutica incluye un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para formular la composición en preparados orales, parenterales o transdérmicos.

5

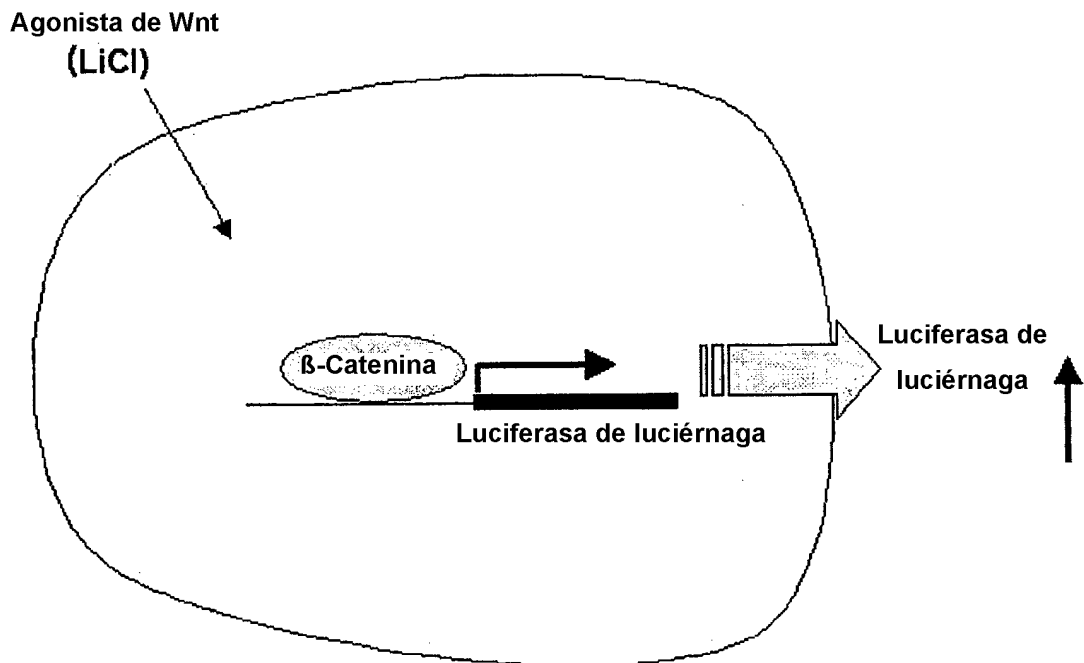
**FIG. 1**

<Estructura de gen para determinar la actividad de  $\beta$ -catenina>



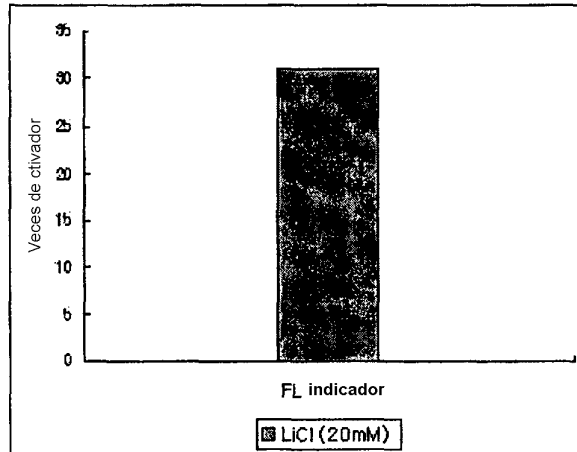
**FIG. 2**

<Sistema de selección de agonista de Wnt basado en células>



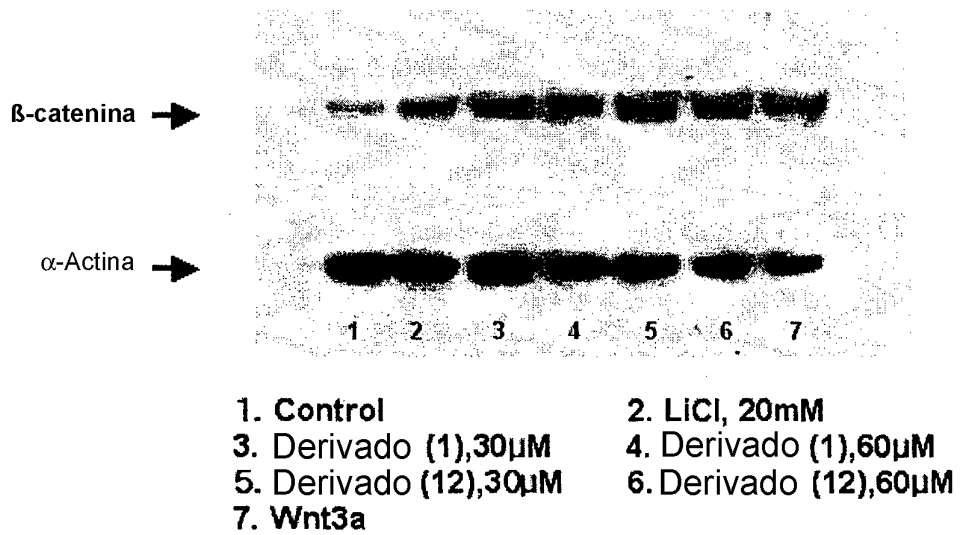
**FIG. 3**

<Niveles de proteína luciferasa después de tratamiento de sistema de selección de agonista de Wnt basado en células con LiCl (control positivo)>



**FIG. 4**

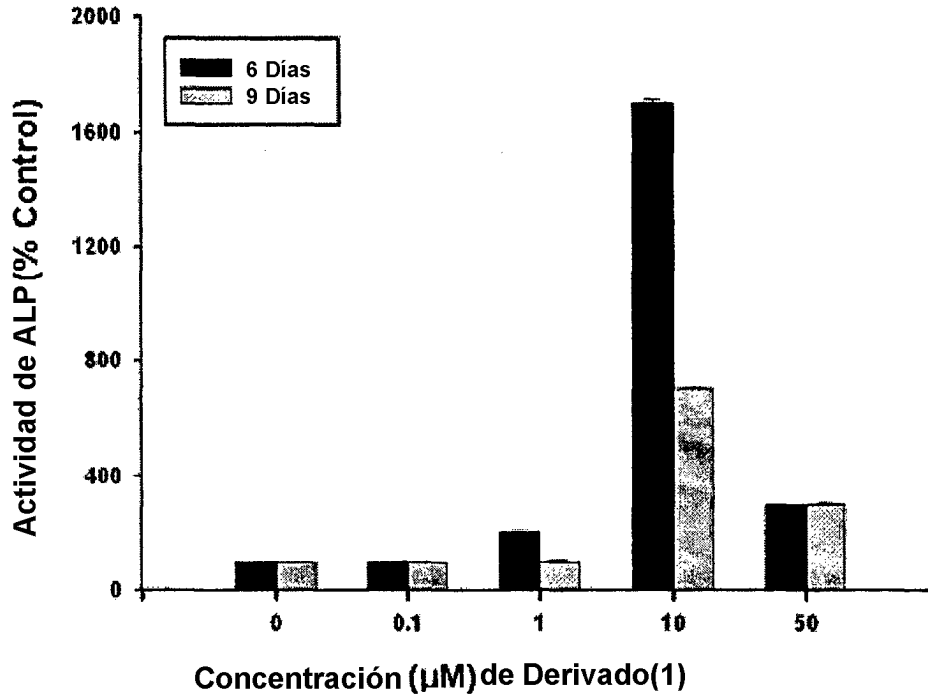
<Efectos de Compuestos en acumulación intracelular de  $\beta$ -catenina>





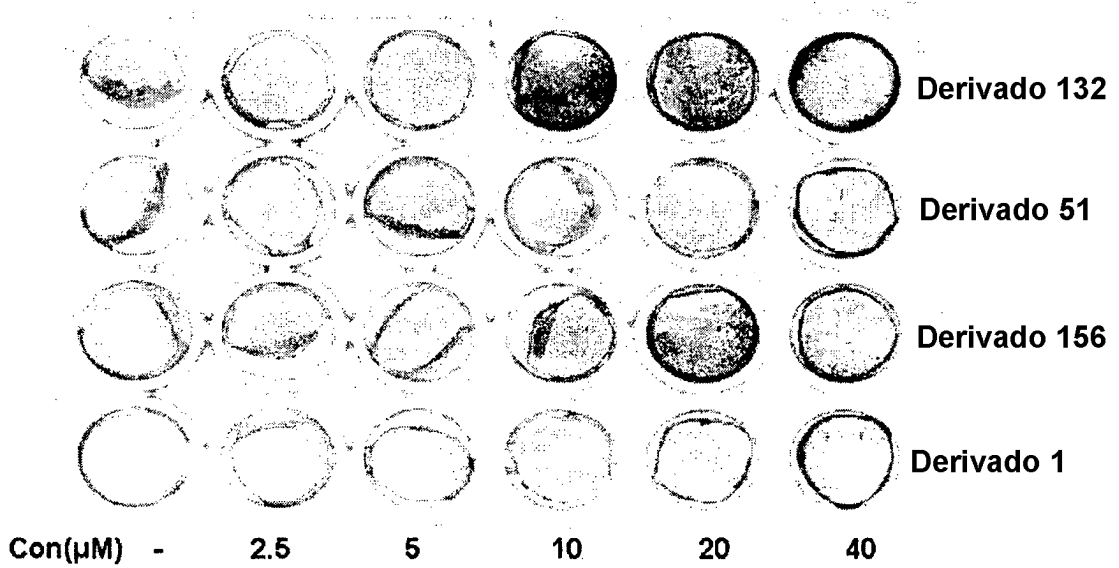
**FIG. 5**

<Efecto de Derivado(1) en la actividad de ALP de línea celular ST2>

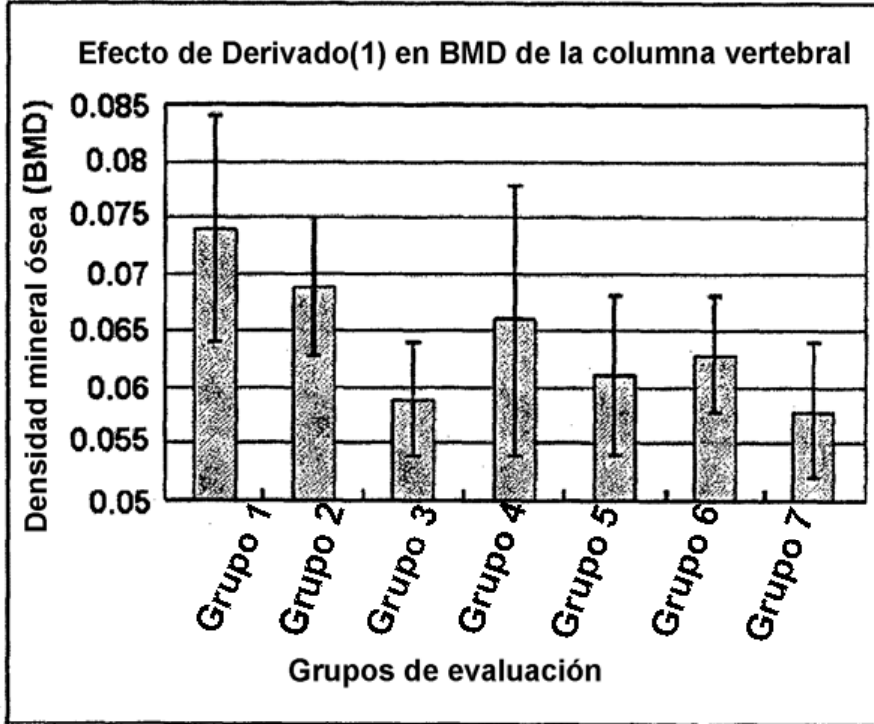


**FIG. 6**

<Efecto de Derivados en la deposición de Ca<sup>++</sup> dentro de la línea celular ST2>



**FIG. 7**



**FIG. 8**

