

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-196001- -00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:22:17
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 78 9

PATENTE DE INVENCION

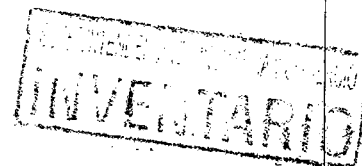
13-196001

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: DERIVADOS DE FENIL-ISOXAZOL Y PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

Solicitante: IL YANG PHARM. CO., LTD.



De: YONGIN-SI, GYUNGGI-DO, COREA DEL SUR

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

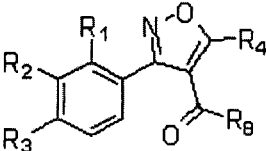
Bogotá, D.C., Agosto de 2013

WF- 5961

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2012/002362	Fecha 30/03/2012
Publicación Internacional No.		WO/2012/144752	Fecha 26/10/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE FENIL-ISOXAZOL Y PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 413/06 (2006.01), A61K 31/496 (2006.01), A61P 31/16 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. IL-YANG PHARM. CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		182-4 Hagal-dong, Giheung-gu, Yongin-si	No. TELÉFONO
CIUDAD		Gyunggi-do 446-726	
DEPARTAMENTO/ESTADO		Yongin-si Gyunggi-do	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS DE RESIDENCIA		Corea del Sur	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
			Corea del Sur
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KIM		1. Dong Yeon	1. Corea del Sur
2. CHO		2. Dae Jin	2. Corea del Sur
3. LEE		3. Gong Yeal	3. Corea del Sur
4. KIM		4. Hong Youb	4. Corea del Sur
5. WOO		5. Seok Hun	5. Corea del Sur
6. LEE		6. Hae Un	6. Corea del Sur
7. KIM		7. Sung Moo	7. Corea del Sur
8. AHN		8. Choong Am	8. Corea del Sur
9. YOON		9. Seung Bin	9. Corea del Sur
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Corea del Sur			
2. Corea del Sur			
3. Corea del Sur			
4. Corea del Sur			
5. Corea del Sur			
6. Corea del Sur			
7. Corea del Sur			
8. Corea del Sur			
9. Corea del Sur			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
JARAMILLO CAMPUZANO		MAURICIO	C.C.80.421.942 T.P.74.555
DIRECCIÓN		Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204	No. TELÉFONO 3192900
CIUDAD		Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO jbenoit@gpzlegal.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL 10-157164

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD X SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.Corea del Sur		KR	10-2011-0036172	2011/04/19
2.				
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano		9. X Poderes, si fuera el caso. Exp. No. 10-157164		
1. X Descripción N° de folios: 59		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 17		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. X Resumen.		13. Reducción de tasas		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
8. ☐ Anexo formato digital.		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: C07D 413/06 (2006.01), A61K 31/496 (2006.01), A61P 31/16 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): IL-YANG PHARM. CO., LTD.
(30) Prioridad: (31) No. Prioridad: 10-2011-0036172 (32) Fecha: 19/04/2011 (33) País: Corea del Sur	(72) Inventor(es): KIM, Dong Yeon CHO, Dae Jin LEE, Gong Yeal KIM, Hong Youb WOO, Seok Hun LEE, Hae Un KIM, Sung Moo AHN, Choong Am YOON, Seung Bin
	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.
(54) Título: DERIVADOS DE FENIL-ISOXAZOL Y PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 19/11/2013	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 30/03/2012 No. de solicitud PCT: PCT/KR2012/002362	(87) Publicación internacional Fecha: 26/10/2012 No. Publicación: WO/2012/144752
Resumen reivindicación (es): Se describe un compuesto derivado de fenil-isoxazol representado por la Fórmula 1 que se describe a continuación, que es útil como material de tratamiento para infecciones virales, especialmente la infección causada por un virus de la influenza, o su derivado farmacéuticamente aceptable, un método de preparación del mismo y una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, incluyendo el compuesto como principio activo: Fórmula 1  donde en la Fórmula citada anteriormente, R1, R2, R3, R4 y R8 son iguales a los que se define en la especificación.	

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

DOCUMENTO DE CESIÓN	ASSIGNMENT DOCUMENT
Yo, (nosotros), abajo firmado(s), KIM, Dong Yeon; CHO, Dae Jin; LEE, Gong Yeal; KIM, Hong Youb; WOO, Seok Hun; LEE, Hae Un; KIM, Sung Moo; AHN, Choong Am; YOON, Seung Bin. Con domicilio en Corea del Sur, aquí llamada(s) CEDENTE, propietario(s) de los siguientes derechos de propiedad intelectual:	I (we), the undersigned KIM, Dong Yeon; CHO, Dae Jin; LEE, Gong Yeal; KIM, Hong Youb; WOO, Seok Hun; LEE, Hae Un; KIM, Sung Moo; AHN, Choong Am; YOON, Seung Bin. Located at South Korea, Hereinafter the ASSIGNOR owner of the following intellectual property rights:
PCT/KR2012/002362	
declara(n) por el presente instrumento que cede(n) dichos derechos a: IL YANG PHARM.CO.LTD. (El "CESIONARIO"). Dado y firmado hoy _____ en _____	declares by this document that assigns the mentioned to: IL YANG PHARM.CO.LTD. (the "ASSIGNEE"). Given and signed this _____ In <u>Gyeonggi-do, Rep of Korea</u>

Gómez-Pinzón Zuleta, María del Carmen, Abogada, inscrita en el Registro de la Propiedad Intelectual, inscrita en el Registro de la Propiedad Intelectual, inscrita en el Registro de la Propiedad Intelectual.

2

Cedentes / Assignors		
KIM, Dong Yeon 	CHO, Dae Jin 	LEE, Gong Yeal
KIM, Hong Youb 	WOO, Seok Hun 	LEE, Hae Un
KIM, Sung Moo 	AHN, Choong Am 	YOON, Seung Bin
Cesionario / Assignee		

[Handwritten signature]

11 yano

5961

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0061728

Bogotá D.C., Junio 24 de 2013 - 16:15:45

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559041840	24/06/2013	5.340.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	210.000.00
				<u>\$210.000.00</u>
			=====	

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 24 de 2013 - 16:15:46

6

11 yms 5961

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0075874

Bogotá D.C., Julio 30 de 2013 - 16:22:49

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.

NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	69864	12/07/2013		590.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-196001- -00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:22:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 789

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 30 de 2013 - 16:22:49

Handwritten signature/initials inside a circle.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 02-25		Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-196001	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD Anexo contiene un total de 1 Archivo 1 en formato pdf, el cual fue procesado. griselda
--



No. 13-196001- -00000-0000

Fecha: 2013-08-16 16:22:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI 00
Act. 411 PRESENTACION Folios 78 9

ES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

DERIVADOS DE FENIL-ISOXAZOL Y PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

Campo técnico

La presente invención se refiere a un novel derivado de fenil-isoxazol que tiene actividad antiviral contra un virus de la influenza y otros virus similares, por lo que resulta útil para el tratamiento y la prevención de infecciones virales. Además, la presente invención se refiere a un método que utiliza un compuesto para tratar o prevenir la infección provocada por un virus de la influenza y otros virus similares, a una composición que incluye al compuesto, a un método de preparación del compuesto y a un intermediario de síntesis utilizado para el método de preparación.

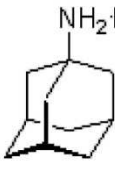
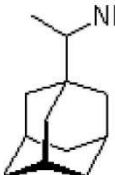
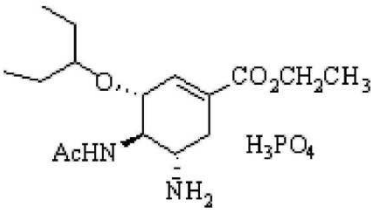
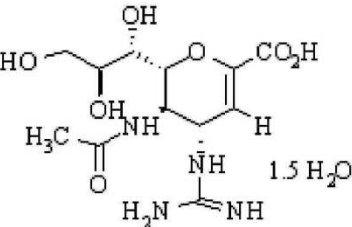
Estado de la técnica

Los virus de la influenza causan enfermedad respiratoria febril aguda en un huésped. Cuando el virus de la influenza es epidémico, puede diseminarse fácilmente a través de las fronteras debido a su alta capacidad infectante. Además, puede haber sufrido imprevisibles mutaciones, con lo que puede causar infecciones interespecíficas. Por este motivo, es necesario crear medidas de control y sistemas de monitoreo comunes en todo el mundo.

Al virus de la influenza se lo define taxonómicamente como un miembro de la familia de ortomixovirus, y puede ser de tres tipos, A, B y C. Especialmente los tipos A y B se diseminan en forma epidémica. La influenza tipo A presenta una alta mutabilidad e infecta zoonóticamente a aves, cerdos y equinos, además de a seres humanos. La influenza tipo A incluye a diversos subtipos de acuerdo con la combinación de antígenos de superficie (HA y NA). A diferencia de la influenza tipo A, la influenza tipo B provoca síntomas relativamente leves e infecta a los seres humanos y a las focas. En los humanos ataca principalmente a los niños. La influenza tipo C puede infectar a humanos y a cerdos, pero se sabe que tiene una patogenicidad relativamente baja en los humanos. En la superficie de estos virus se encuentran dos clases de antígenos de superficie (glicoproteínas de la hemaglutinina, HA y neuraminidasa, NA). Además, dentro de los virus se encuentra ARN fragmentado en 8 moléculas. La hemaglutinina tiene una estructura de trímero con una cabeza y una cola. La región de la cabeza está involucrada en la mayoría de las mutaciones en el antígeno, es la que fija el virus a una célula huésped ligándose a un residuo de ácido siálico sobre la superficie de la célula huésped para luego permitir que el virus penetre a la célula huésped en forma secuencial. La neuraminidasa es un tetramero en forma de hongo que tiene una cabeza y una cola. Sobre la superficie de la cabeza existe una región activa que cliva la unión alfa-cetosídica, enlazando un residuo terminal de ácido neuramínico a la mitad de oligosacárido sobre la superficie celular. Este clivaje tiene un rol importante cuando un virus replicado y propagado dentro de la célula infectada sale de la célula huésped y penetra una célula de la mucosa de un órgano respiratorio. Los antígenos de superficie de un virus mutan dentro del mismo subtipo y anualmente aparece una nueva cepa mutante del antígeno. Especialmente, entre los virus de la influenza, un virus de influenza aviaria que ha resultado problemático recientemente, infecta distintos tipos de aves, como pollos, pavos, patos y aves silvestres a través

de un salto antigénico, y se disemina rápidamente. Cuando los pollos están infectados con el virus, la tasa de mortalidad de los animales es del 80% o superior. Por lo tanto, este es un virus que causa serios daños y resulta una amenaza para la cría de aves en todo el mundo. Además, se informa que su efecto residual no se limita al sector de cría de aves. En otras palabras, el virus puede afectar a los seres humanos infectando un cuerpo humano. En este sentido, las investigaciones sobre el tratamiento de un virus pueden incluir la inhibición de la adsorción por una célula epitelial, la inhibición de la penetración a una célula, la inhibición de la transcripción y replicación de un gen, la inhibición de la síntesis de proteína, la inhibición de la liberación de una célula y similares. Cada uno de estos procesos constituye el objetivo de desarrollo de una novel droga antiviral.

[Tabla 0]

FIG. 1. Amantadina 	FIG. 2. Rimantadina 
FIG. 3. Fosfato de oseltamivir 	FIG. 4. Zanamivir 

Algunos de los 4 agentes terapéuticos representativos desarrollados en forma convencional son: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir, que fueron aprobado por la Administración Federal de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) (ver Figuras 1 a 4). Amantadina o rimantadina es un bloqueante del canal iónico M2 con actividad exclusivamente sobre la hemaglutinina de una cepa de virus (un virus de la influenza), e interrumpe la replicación de una partícula viral introducida a una célula huésped. Estas drogas son efectivas sólo con el virus de la influenza tipo A. Además, como se las utiliza desde hace 40 años, se sabe se que se ha generado un virus resistente a estas drogas y que las drogas causan severos efectos secundarios en el sistema nervioso y en el estómago. Por otro lado, oseltamivir (Publicación de Patente Coreana No. 10-1998-0703600) o zanamivir (Patente Coreana Registrada N° 0169496) es un inhibidor de la neuraminidasa con actividad exclusivamente contra la neuraminidasa de una cepa de virus (virus de la influenza) e impide que un virus replicado escape de una célula huésped. Los dos tipos de agentes terapéuticos intervienen en el proceso de la infección causada por el virus de la influenza e interrumpen el proceso, inhibiendo de esta manera la propagación del virus. Zanamivir tiene un alto efecto antiviral, pero presenta desventajas, tales como la baja biodisponibilidad y una rápida liberación del riñón. Además, con oseltamivir se han reportado

algunos efectos colaterales como la generación de un virus resistente y síntomas tales como emesis severa.

Después de haberse utilizado estas drogas como agentes terapéuticos antivirales, recientemente han aparecido virus mutantes que han provocado severos efectos colaterales, tolerancia y fuerte resistencia. Por lo tanto, su uso requiere sumo cuidado. Además, en el desarrollo de una vacuna se presenta el problema de que cuando un tipo de virus epidémico no se corresponde con el virus de la vacuna, el efecto de la misma es insignificante. Por este motivo, existe la gran necesidad de desarrollar una droga mejorada que tenga un efecto significativo en el tratamiento y la prevención de la infección por influenza y que tenga alta estabilidad.

10 **Descripción de la invención**

Problema técnico

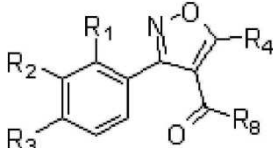
A través de las investigaciones, los inventores de la presente invención inventaron, como mejor agente antiviral que los agentes convencionales, un compuesto novel de fenil-isoxazol con alta actividad inhibitoria del virus de la influenza, y un alto efecto preventivo de replicación viral que permite tratar o prevenir la enfermedad causada por el virus de la influenza.

La presente invención se ha creado para superar las desventajas mencionadas anteriormente. Como resultado, los inventores encontraron un compuesto representado por la Fórmula 1, que tiene una estructura novel, diferente de las estructuras de compuestos desarrollados en forma convencional. En base a dichos hallazgos completaron esta invención.

20 Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee un derivado de fenil-isoxazol representado por la Fórmula 1 citada a continuación, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables.

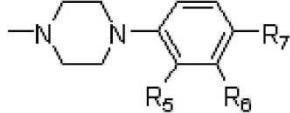
Fórmula 1



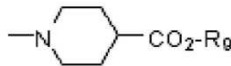
En la fórmula anterior, R₁, R₂ y R₃, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa metilo o amina, y

R₈ puede ser sustituido con un radical de la Fórmula 2 citada a continuación, o sustituido con un radical de la Fórmula 3 citada a continuación,

Fórmula 2



Fórmula 3



donde, R₅, R₆ y R₇ cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y R₉ representa alquilo inferior.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee una composición que incluye el compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica para tratar o prevenir las infecciones virales, la composición incluye el compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso del compuesto preventivo o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de las infecciones virales.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para prevenir o tratar las infecciones virales, el método incluye el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable a mamíferos, incluyendo seres humanos, que requieran tratamiento o prevención contra la infección viral.

Descripción detallada de la invención

En adelante se describirá la presente invención en detalle.

La infección viral de la influenza, causada por un virus de la influenza, es una enfermedad frecuentemente letal en humanos y animales. El virus de la influenza causa una enfermedad respiratoria febril aguda en un huésped. Cuando el virus de la influenza es epidémico, puede diseminarse fácilmente a través de las fronteras debido a su alta capacidad infectante. Además, puede haber sufrido imprevisibles mutaciones, con lo que puede causar infecciones interespecíficas. Por este motivo, es necesario crear medidas de control y sistemas de monitoreo comunes en todo el mundo. -----

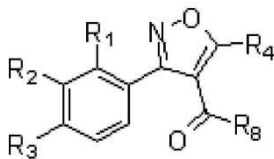
No obstante, a diferencia de los agentes antimicrobianos, es limitada la cantidad de drogas aplicables a la influenza. Por ejemplo, actualmente, algunos de los agentes terapéuticos representativos que se han utilizado recientemente como inhibidores de la neuraminidasa son oseltamivir y zanamivir. Estos agentes terapéuticos tienen el rol de inhibir la propagación del virus de la influenza. No obstante, zanamivir tiene un alto efecto antiviral, pero presenta desventajas, tales como la baja biodisponibilidad y una rápida liberación del riñón. Además, con oseltamivir se han reportado algunos efectos colaterales como la generación de un virus resistente y síntomas tales como emesis severa.

Los inventores de la presente invención encontraron un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación, que es un derivado de fenil-isoxazol, tiene una mayor actividad antiviral contra el virus de la influenza y mayor susceptibilidad a un inhibidor de la replicación del virus

que inhibe la replicación del virus más que su correspondiente fosfato de oseltamivir.

En este sentido, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación, y su derivado farmacéuticamente aceptable.

Fórmula 1



En la Fórmula 1, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₈ son tal como se los define anteriormente.

En la presente invención, se entiende que "un compuesto representado por la Fórmula 1" (o "el compuesto de la invención"), siempre que no se estipule lo contrario explícitamente, incluye su hidrato, solvato, sal, prodroga, compuesto farmacéuticamente aceptable y su derivado farmacéuticamente aceptable, incluyendo el diastereómero o enantiómero.

En la presente invención, el término "alquilo inferior" indica un radical de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que preferentemente incluye de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente de 1 a 8 átomos de carbono o alternativamente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del radical de alquilo pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares, pero la presente invención no se limita a los mismos. En la presente invención un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido.

Además, el término "alcoxi" indica oxígeno agregado con un sustituyente de alquilo. En la presente invención un grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido.

Además, el término "haloalquilo inferior" indica un radical alifático saturado de cadena lineal o ramificada que preferentemente incluye de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente de 1 a 8 átomos de carbono o alternativamente de 1 a 6 átomos de carbono, en el cual el hidrógeno se sustituye por halógeno.

Además, el término "halógeno" indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente indica flúor o cloro. En la presente invención un grupo halógeno puede ser opcionalmente sustituido.

El compuesto de la invención también incluye una sal dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que el compuesto de la invención, o sea, el compuesto representado por la Fórmula 1, siempre que no se establezca lo contrario explícitamente, incluye su sal.

En esta especificación, el término "sal" indica una sal ácida y/o básica formada por un ácido y base inorgánico y/o orgánico. La sal del compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, formada por hacer reaccionar el compuesto de la invención con un ácido o una base en la misma cantidad que la del compuesto en un medio o medio acuoso capaz de precipitar la sal.

Los ejemplos de la sal pueden incluir las siguientes sales en forma no limitativa. El compuesto puede reaccionar con ácido acético, ácido adípico, ácido benzenesulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ciclamato, ácido 1,2-etano disulfónico,

ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido brómico, ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5 disulfónico, 1-hidroxi-2-naftalato, ácido nicotínico, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido sulfónico p-tolueno, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oxálico, aminoácido (por ej. lisina), ácido salicílico, ácido 2,2-cloroacético, ácido L-aspartico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido caproico, ácido cinámico, ácido gentístico, ácido glutárico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido órtico, pamoato, ácido aminosalicílico o similares para formar una sal de adición ácida. Cuando existen muchos grupos básicos, se puede formar una sal de adición mono o poliácido.

Además, el compuesto representado por la Fórmula 1 tiene etil ester como grupo funcional, y por lo tanto puede formar un grupo carboxilo. Bajo una condición ácida o básica, por ejemplo, a pH 11-12 (con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno sódico o hidróxido de amonio) o a un pH 2-3 (con un ácido tal como ácido hidroclicórico o ácido sulfúrico), el etil ester del compuesto representado por la Fórmula 1 puede ser hidrolizado. El compuesto hidrolizado representado por la Fórmula 1 incluye un grupo carboxilo, formando de este modo un catión y una sal. No hay limitación específica en el tipo de sal, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de esta sal pueden ser una sal metálica alcalina, como sal de sodio, potasio y litio; una sal metálica de tierra alcalina, como una sal de calcio o magnesio; otras sales metálicas como sal de aluminio, hierro, zinc, níquel-cobre y cobalto; otras sales inorgánicas como sal de amonio; una sal de amina, como t-octilamina, dibenzilamina, morfolina, glucosamina, fenilglicina alquilo-éster, etilenediamina, metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenziletilenediamina, cloroprocaina, procaina, dietaneolamina, benzil-fenetilamina, piperazina, tetraetilamonio y sal tris(hidroximetil)aminometano.

En esta especificación, el término “derivado farmacéuticamente aceptable” indica los compuestos de la invención hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o compuesto, que mantienen la actividad biológica requerida del compuesto y no exhiben un efecto toxicológico indeseado.

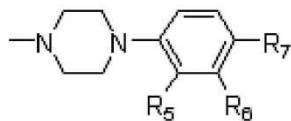
La presente invención también incluye una prodroga del compuesto de la invención. El término “prodroga” indica un compuesto covalentemente ligado a un vehículo. La prodroga puede liberar un principio activo mientras está siendo administrada a un mamífero. La liberación del principio activo puede ocurrir dentro de un organismo vivo, y la prodroga puede ser preparada por tecnologías conocidas por un experto en el arte. En dichas tecnologías, en un cierto compuesto, se modifica un grupo funcional apropiado. No obstante, el grupo funcional modificado regenera un grupo funcional original a través de una operación general o dentro de un organismo vivo. Sin limitación, algunos ejemplos de la prodroga son éster (ej. derivado de acetato, formato y benzoato) y similares.

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora contra una cepa del virus de la influenza

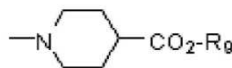
y es altamente efectivo en el tratamiento y la prevención de la infección de influenza con susceptibilidad a un inhibidor de replicación viral que inhibe la replicación viral, contra otros virus similares.

En una realización de la presente invención, en el compuesto representado por la Fórmula 1, preferentemente cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido por halógeno o halógeno, preferentemente flúor o cloro. R₄ representa metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, hydroxi, alcoxi inferior, o halógeno; o R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno, y R₆ representa alcoxi, preferentemente metoxi. Cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, dos, entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido por halógeno, o halógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa alquilo inferior.

Fórmula 2



Fórmula 3



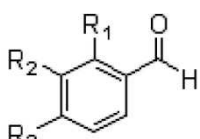
En otra realización de la presente invención, en el compuesto representado por la Fórmula 1, más preferentemente, cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el otro representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi, R₄ representa metilo o amina, entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, trifluorometilo o hidroxi; o R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa alcoxi, preferentemente metoxi. Cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₄ representa amina, dos de entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi y R₉ representa metilo o etilo. En vistas de la inhibición del virus de la influenza, especialmente cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa metilo y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, hidroxi, metoxi o cloro; R₁ representa cloro, R₄ representa metilo, R₂, R₃, R₅ y R₇ representan hidrógeno y R₆ representa metoxi; o R₂ representa flúor, trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₁ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa metilo o amina, y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, hydroxi, metoxi, trifluorometilo o cloro. Mientras tanto, cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₁ representa

trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa etilo.

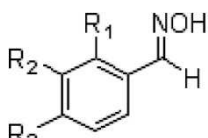
El compuesto de la invención representado por la Fórmula 1 puede ser preparado con el siguiente procedimiento de síntesis. El isómero y el solvato (por ej, hidrato) del compuesto representado por la Fórmula 1, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El método de solvatación es generalmente conocido en el arte. Por tal, el compuesto de la invención puede ser utilizado en forma de hidrato o de sal farmacéuticamente útiles y ser obtenidos por el método descrito en el Esquema de Reacción citado a continuación.

El compuesto de la invención de la Fórmula 1 se prepara siguiendo los siguientes pasos: Hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4 a continuación, preferentemente con hidroxilamoniocloruro en presencia de una base para producir un compuesto representado por la Fórmula 5 citada a continuación; clorar el compuesto representado por la Fórmula 5 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 6 citada a continuación; hacer ciclar el compuesto representado por la Fórmula 6 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 7 citada a continuación como un compuesto de isoxazol; eliminar R₁₀ como grupo protector de la Fórmula 7 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 8; y hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula 8 con un compuesto representado por la Fórmula 2 o la Fórmula 3 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 9a o la Fórmula 9b.

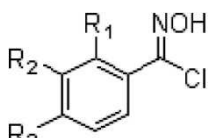
Fórmula 4



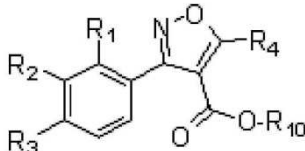
Fórmula 5



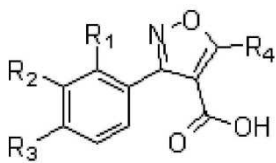
Fórmula 6



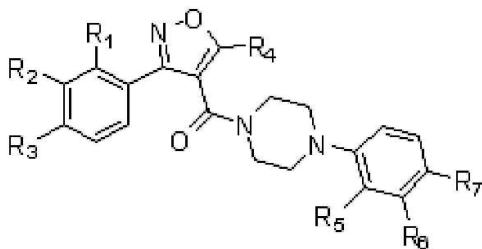
Fórmula 7



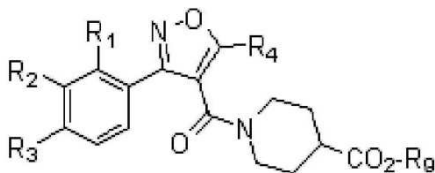
Fórmula 8



Fórmula 9a



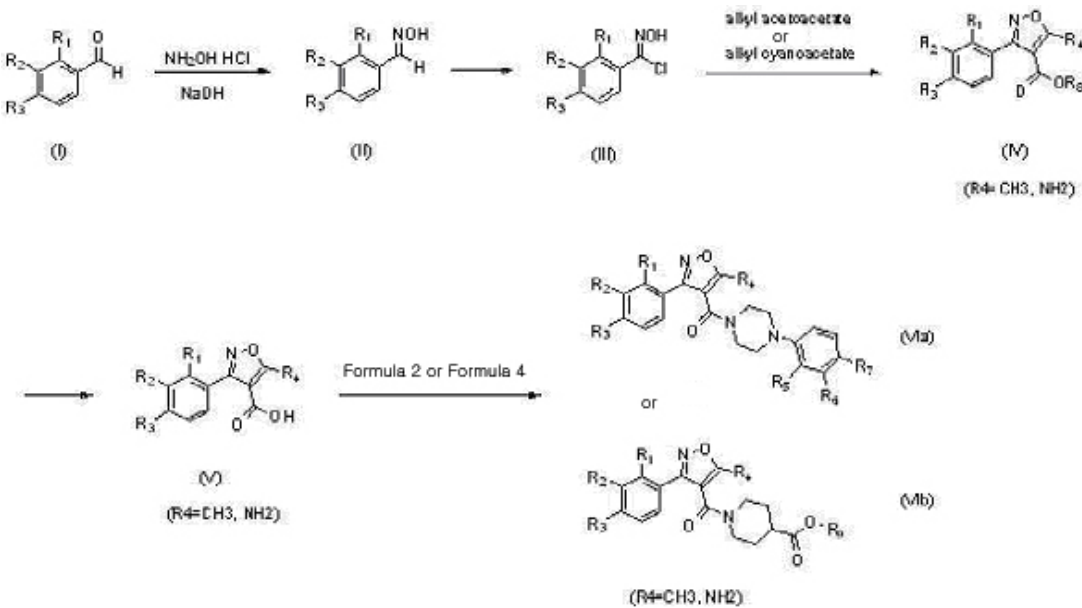
Fórmula 9b



5

En las fórmulas anteriores, R_1 a R_9 son tal como se definen anteriormente, y R_{10} representa un alquilo inferior, preferentemente un grupo metilo, etilo o isopropilo.

10 Esquema de reacción 1



En el esquema de Reacción 1 que antecede, R_1 a R_{10} son tal como se los define anteriormente. Un compuesto de fenilaldehído (I) con R_1 , R_2 y R_3 sustituido sobre un anillo de benceno se encontraba comercialmente disponible. El compuesto de fenilaldehído (I) se hace reaccionar con hidroxilamonio cloruro o su equivalente en presencia de una base, de modo de sintetizar un compuesto de oxima de benzaldehído (II): Luego, a través de una reacción de cloración, se

15

produce un compuesto de cloruro de benzimidoil (III). Se puede obtener un compuesto de isoxazol (V) en el que R₄ se sustituye con metilo o amina a través de un método de síntesis generalmente utilizado (reacción por ciclado) utilizando acetoacetato de alquilo o cianoacetato de alquilo. De un compuesto derivado de fenil-isoxazol (V, R₄=metilo) o un compuesto (V, R₄=amina) incluyendo un grupo carboxilo y un grupo amina, se produce un compuesto derivado de fenil-isoxazol (VIa o VIb) utilizando 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropilo)carbodiimidehidrocloruro (EDCI) o hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base.

El método de preparación de la invención puede ser aplicado preferentemente en un solvente en presencia de una base o un ácido. En la presente invención no hay limitación específica en el solvente, ácido o base, siempre que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Por ejemplo, el solvente puede ser por lo menos de una clase seleccionada entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etanol, N,N-dimetil formamida, N-N dimetilacetamida, etilacetato, tert-butanol, tolueno y dioxano. La base puede ser por lo menos de una clase seleccionada entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, dietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio y nitrato de sodio y carbonato de cesio. El ácido puede ser de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido hidrocórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido brómico y ácido acético.

Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con este método están comercialmente disponibles o se los puede comprar fácilmente. La reacción puede llevarse a cabo generamente bajo condiciones de refrigeración o calefacción. Después de la reacción, a través de un proceso post-tratamiento general, como cromatografía de columna, recristalización, etc., se puede purificar un compuesto final.

Mientras tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir infecciones virales, en la cual el compuesto representado por la Fórmula 1, o su derivado farmacéuticamente aceptable, es administrado en una cantidad efectiva a mamíferos, incluyendo seres humanos. Especialmente, la composición es efectiva para inhibir la infección causada por el virus de la influenza, y por lo tanto puede utilizarse efectivamente para el tratamiento de esta enfermedad.

Cuando se administran los compuestos de la invención destinados a ser efectivos para inhibir la enfermedad, la monodosis o dosis múltiple generalmente se encuentra en el rango de 0,01 a 750mg/kg por día, preferentemente de 0,1 a 100mg, y más preferentemente de 0,5 a 25mg. No obstante, la dosis específica para cada paciente en forma individual puede variar de acuerdo con el compuesto específico, con el peso, sexo, dieta del paciente, la hora de administración de la droga, el método de administración, el ratio de liberación, la relación de mezcla de la droga, el estado, edad del paciente, etc.

El compuesto de la invención puede ser administrado sin ser procesado en el tratamiento. Sin

embargo, el principio activo se administra preferentemente como formulación farmacéutica.

En este sentido, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica obtenida mezclando un compuesto representado por la Fórmula 1 o su derivado farmacéuticamente aceptable con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Además, el compuesto de la invención puede ser administrado por cualquier vía adecuada. Preferentemente, el compuesto es administrado por inyección o en forma oral.

Una preparación para inyección, por ejemplo, una suspensión acuosa o aceitosa estéril para inyección, puede prepararse utilizando un material apropiado, tal como un dispersante, un agente de humidificación o una suspensión aplicando el arte conocido. Como solvente se puede usar
10 agua, solución Ringer o solución NaCl isotónica. Además, generalmente se utiliza aceite fijo estéril como solvente o medio de suspensión. Para esto se puede utilizar cualquier aceite fijo no irritante, incluyendo monoglicérido o diglicérido. También se puede usar un ácido graso, como un ácido oleico para la preparación de la inyección.

Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras,
15 polvo y gránulos. Se prefieren las formulaciones en cápsulas y tabletas. Preferentemente, las formulaciones en tabletas y píldoras se preparan como drogas intestinales. La formulación para administración sólida puede ser preparada mezclando el compuesto activo de la invención representado por la Fórmula 1 con por lo menos un diluyente inerte (como sucrosa, lactosa, almidón), un lubricante (como estearato de magnesio), y un vehículo (como un agente
20 desintegrante, un agente ligante, etc.).

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora contra una cepa del virus de la influenza y puede utilizarse para el tratamiento y la prevención de la infección por el virus de la influenza con susceptibilidad a un inhibidor de la neuraminidasa o a un inhibidor de la replicación viral que inhibe la replicación viral, y contra otros virus similares. En la presente, puede utilizarse en
25 combinación con un agente terapéutico secundario con actividad contra el mismo virus. Este compuesto, por ejemplo, se puede utilizar en combinación con zanamivir, oseltamivir, amantadina, rimantadina o similares. La cantidad administrada de cada compuesto puede ser igual o diferente en comparación con la cantidad administrada del compuesto solo.

En adelante, se describirá la presente invención más en detalle con referencia a ejemplos de
30 preparación y ejemplos. No obstante, los ejemplos de preparación y los ejemplos se describen con fines ilustrativos exclusivamente y no limitan la presente invención.

Ejemplo de preparación 1

Síntesis de 2-(trifluorometil)benzaldehydeoxima

Se disolvió 2-(trifluorometil)benzaldehído (34,82g, 200,0mmol) en etanol (200mL), y se le
35 agregó hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) disuelto en agua purificada (50mL). Se le agregó ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol) disuelto en agua purificada (50mL), seguido de agitación durante 3 horas. Una vez completada la reacción se le agregó hielo al producto resultante. Se filtró el sólido producido, se lo lavó con agua purificada (600mL), y luego se lo secó de modo de producir el compuesto sólido requerido (32,15g, 171mmol, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,23 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 2

Síntesis de 2-clorobenzaldehideoxima

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,37 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 11,28 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 3

Síntesis de 3-fluorobenzaldehideoxima

10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-fluorobenzaldehído (24,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (22,48g, 189mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,20 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 4

15 Síntesis de 2-fluorobenzaldehideoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 2-fluorobenzaldehído (24,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (25,96g, 189mmol, 93%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,22 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,15 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 5

Síntesis de 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 4-(trifluorometoxi)benzalaldehído (38,02g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (38,68g, 188mmol, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,38 (d, 2H), 7,72 (tt, 2H), 8,20 (s, 1H), 11,43 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 6

Síntesis de 2-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 2-(trifluorometoxi)benzalaldehído (38,03g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,6g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (38,67g, 188mmol, 94%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 7

Síntesis de 3-(trifluorometil)benzaldehydeoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-(trifluorometoxi)benzalaldehído (34,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y

ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (35,33g, 187mmol, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,33 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 8

5 Síntesis de 3-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (38,03g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,6g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (39,74g, 193mmol, 97%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,53 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 9

Síntesis de N-hidroxi-2-(trifluorometil)bencimidoil cloruro

Se disolvió 2-(trifluorometil)benzaldehydeoxima (30,0g, 158,60mmol) en dimetilformamida (300mL), y se le agregó N-clorosuccinimida (23,31g, 174,46mmol), seguido de agitación
15 durante 15 horas. Una vez completada la reacción se evaporó al vacío la reacción resultante, se le agregó etilacetato (1,500mL), se la lavó con solución acuosa de cloruro de sodio (1,000mL) y agua purificada (1,000mL), respectivamente, se lo secó con sulfato de sodio anhidro, y se lo evaporó al vacío para formar el compuesto sólido amarillo pálido requerido (32,81g, 146,70mmol, 93%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,73 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,61 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 10

Síntesis de 2-cloro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 2-clorobenzaldehydeoxima 19,97g, 128,32mmol) y N-clorosuccinimida (18,85g,
25 141,14mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (20,04g, 105,21mmol, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 12,54 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 11

Síntesis de 3-fluoro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 3-fluorobenzaldehydeoxima 20,0g, 143,77mmol) y N-clorosuccinimida (21,12g, 158,12mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (22,52g, 129,79mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,37 (m, 1H), 7,60 (m, 3H)

35 Ejemplo de preparación 12

Síntesis de 2-fluoro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 2-fluorobenzaldehydeoxima 20,0g, 143,76mmol) y N-clorosuccinimida (21,12g, 158,12mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (23,32g, 134,40mmol,

94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,29 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 13

Síntesis de N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

- 5 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,51mmol) y N-clorosuccinimida (14,31g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (21,10g, 88,04mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,47 (dd, 1H), 7,72 (tt, 2H), 12,60 (s, 1H)

- 10 Ejemplo de preparación 14

Síntesis de N-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,50mmol) y N-clorosuccinimida (14,32g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (19,48g,

- 15 81,30mmol, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,49 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 12,67 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 15

Síntesis de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidoil cloruro

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando 3-(trifluorometil)benzaldehydeoxima (30,0g, 158,60mmol) y N-clorosuccinimida (23,31g, 174,46mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (33,81g, 151,22mmol, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,79 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 12,64 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 16

- 25 Síntesis de N-hidroxi-3-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 3-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,50mmol) y N-clorosuccinimida (14,32g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (19,43g, 81,10mmol, 82%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 12,61 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 17

Síntesis de metil-5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

- 35 Se disolvió N-hidroxi-2-(trifluorometil)benzimidazolcloruro (8,0g, 35,78mmol) y metilacetoacetato (8,30g, 71,56mmol) en metanol (160mL). Se agitó la solución resultante durante 30 minutos mientras se dejaba enfriar el reactor a -10°C . Luego se le agregó lentamente metóxido de sodio (5,80g, 107,34mmol). Se entibió el producto resultante a temperatura ambiente, se lo agitó durante 3 horas y se lo evaporó al vacío para eliminar el metanol. Luego se le agregó etilacetato (200mL). Se lavó el producto resultante con agua purificada (200mL) y con solución acuosa de cloruro de sodio saturado (200mL), respectivamente, se lo secó con sulfato de
40 sodio anhidro y se lo evaporó al vacío. Mediante cromatografía por columna se obtuvo el

compuesto blanco sólido purificado requerido (5,79g, 20,31mmol, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,75 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,90 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 18

5 Síntesis de metil-3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-cloro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,0g, 42,10mmol), metilacetoacetato (9,78g, 84,20mmol) y metóxido de sodio (6,83g, 126,30mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,32g, 25,11mmol, 60%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,62 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 19

Síntesis de metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 3-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilacetoacetato (10,07g, 92,18mmol) y metóxido de sodio (7,47g, 138,27mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,60g, 32,14mmol, 70%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,58 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 20

Síntesis de metil-3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilacetoacetato (10,07g, 92,18mmol) y metóxido de sodio (7,47g, 138,27mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,84g, 33,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (m, 25 2H)

Ejemplo de preparación 21

Síntesis de metil-5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,74g, 22,36mmol, 67%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)

Ejemplo de preparación 22

Síntesis de metil-5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,04g, 23,37mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,69 (m,

1H)

Ejemplo de preparación 23

Síntesis de metil-5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidrox-3-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,0g, 35,78mmol), metilacetoacetato (8,30g, 71,56mmol) y metóxido de sodio (5,80g, 107,34mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,82g, 20,41mmol, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,97 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 24

10 Síntesis de metil-5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidrox-3-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,82g, 22,64mmol, 68%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,76 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,61 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 25

Síntesis de 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

Se disolvió metil 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 21,03mmol) en metanol 60mL), se le agregó solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se lo agitó a 30°C durante 7 horas, y se lo evaporó al vacío para eliminar el metanol. Se lavó la solución remanente con etil acetato (20mL), y se neutralizó la capa acuosa con una solución acuosa de ácido hidroclicóric. Se filtró el cristal producido, se lo lavó con agua purificada (50mL), y luego se lo secó de modo de producir el compuesto sólido blanco requerido (5,48g, 20,12mmol, 96%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (s, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 13.12 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 26

Síntesis de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 23,84mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,10g, 21,44mmol, 90%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,75 (s, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 13,00 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 27

35 Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,51mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,51g, 24,92mmol, 98%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,58 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H),13,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 28

Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
5 metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,51mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,21g, 23,44mmol, 92%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 29

10 Síntesis de 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-metil(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,55g, 19,32mmol, 97%).

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (s, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 13,15 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 30

Síntesis de 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-metil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución
20 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,34g, 18,59mmol, 93%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (s, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 13,62 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 31

25 Síntesis de 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-metil-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 21,03mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,37g, 19,80mmol, 94%).

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,67 (s, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,80 (m, 3H),13,11 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 32

Síntesis de 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-metil-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución
35 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,47g, 19,04mmol, 96%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (s, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 13,57 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 33

Síntesis de metil-5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-2-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,14g, 41,74mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,13g, 28,42mmol, 85%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,59 (s, 3H), 6,12 (brs, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 34

Síntesis de metil-5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-carboxilato

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-cloro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 42,10mmol), metilcianoacetato (5,22g, 52,63mmol) y metóxido de sodio (4,55g, 84,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (9,40g, 37,21mmol, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,65 (s, 3H), 6,20 (brs, 2H), 7,41 (m, 4H)

Ejemplo de preparación 35

- 15 Síntesis de metil 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 3-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilcianoacetato (5,94g, 59,92mmol) y metóxido de sodio (4,98g, 92,18mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,42g, 35,64mmol, 77%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 3,92 (s, 3H), 6,30 (brs, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 36

Síntesis de metil -5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilcianoacetato (5,94g, 59,92mmol) y metóxido de sodio (4,98g, 92,18mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,23g, 34,82mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 3,89 (s, 3H), 6,31 (brs, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 37

- 30 Síntesis de metil 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,31g, 43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,27g, 27,35mmol, 82%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,51 (s, 3H), 6,21 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,77 (d, 2H)

Ejemplo de preparación 38

Síntesis de metil 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,31g,

43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (9,07g, 30,02mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,38 (s, 3H), 6,18 (brs, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,47 (m, 1H)

5 Ejemplo de preparación 39

Síntesis de metil-5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-3-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacianoacetato (4,14g, 41,74mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,46g, 26,06mmol, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,61 (s, 3H), 6,11 (brs, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 40

Síntesis de metil-5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacianoacetato (4,31g, 43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,42g, 27,87mmol, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,42 (s, 3H), 6,22 (brs, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,53 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 41

20 Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), 5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 20,96mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (4,06g, 14,92mmol, 71%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,81 (brs, 2H), 12,18 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 42

Síntesis de 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 23,75mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,66g, 15,33mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 7,45 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,85 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 43

35 Síntesis de 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,40mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,08g, 13,86mmol, 55%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 6,28 (brs, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,44 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 44

Síntesis de 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
5 metil-5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,40mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,18g,
14,33mmol, 56%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 6,22 (brs, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 12,13
(brs, 1H)

10 Ejemplo de preparación 45

Síntesis de 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-amino-3(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
15 (4,32g, 15,02mmol, 76%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,31 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,85 (brs, 2H), 12,01 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 46

Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
20 metil-5-amino-3(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(4,00g, 13,89mmol, 70%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,45 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,82 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 47

25 Síntesis de 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), 5-
amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 20,96mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (4,14g,
15,21mmol, 73%).

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (brs, 2H), 12,31 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 48

Síntesis de 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil 5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
35 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(4,16g, 14,43mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,43 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,84 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo 1

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-

yl)metanona

Se disolvió 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil) hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol) en diclorometano (30mL), y se lo agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se lavó la solución resultante con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30mL), agua purificada (30mL), y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30mL), respectivamente. Luego se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se la concentró y purificó mediante cromatografía de columna de modo de obtener el compuesto sólido blanco requerido (528mg, 1,34mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,04 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H)

Ejemplo 2

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (644mg, 1,33mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,58 (s, 3H), 2,75 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (d, 2H)

Ejemplo 3

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (602mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,64 (brs, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,13 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,06 (brs, 2H), 6,43 (brs, 1H), 6,53 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H)

Ejemplo 4

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(504mg, 1,13mmol, 62%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,59 (s, 3H), 2,75 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,49 (brs, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,82 (d, 1H)

5 Ejemplo 5

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto requerido tipo gel (593mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,63 (brs, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (brs, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 1H)

Ejemplo 6

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (467mg, 1,08mmol, 59%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,64 (brs, H), 2,69 (s, 3H), 3,91 (brs, 4H), 6,78 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H)

Ejemplo 7

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (451mg, 1,05mmol, 57%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,49 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,78 (brs, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,80 (brs, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,86 (m, 1H)

Ejemplo 8

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-

(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (548mg, 1,26mmol, 69%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 3,42 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,82 (m, 1H)

Ejemplo 9

Síntesis de (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-clorofenil)-
10 5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (437mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,40mmol, 76%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (s, 3H), 3,10 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,36 (t, 1H), 6,46 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H)

Ejemplo 10

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-
20 (dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (562mg, 1,41mmol, 76%).

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,70 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,96 (brs, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

- 25 Ejemplo 11

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-(fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-
30 diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (619mg, 1,43mmol, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 400MHz, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,66 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,44 (m, 3H)

Ejemplo 12

- 35 Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(612mg, 1,55mmol, 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,19 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,80 (brs, 2H), 3,93 (brs, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 13

5 Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

10 (586mg, 1,48mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (brs, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 14

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-

15 yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido

20 requerido (506mg, 1,17mmol, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,59 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,88 (brs, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo 15

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (486mg, 1,27mmol, 69%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,78 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 16

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (462mg, 1,21mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,58 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,00 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 4,02

(brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,51 (m, 2H)

Ejemplo 17

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (511mg, 1,33mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,55 (s, 3H), 2,66 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,44 (brs, 2H), 3,88 (brs, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 18

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (578mg, 1,51mmol, 82%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,71 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 6,10 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 19

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-(fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (587mg, 1,35mmol, 74%).

¹H-NMR(CDCl₃,400MHz, δ) = 2,57 (s, 3H), 2,79 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo 20

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (622mg, 1,57mmol, 86%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,57 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,11 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,83 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,43 (brs, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (dd, 2H)

Ejemplo 21

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (532mg, 1,35mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,91 (4,1H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H)

10 Ejemplo 22

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (501mg, 1,15mmol, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,62 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

20 Ejemplo 23

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,42mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,78 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 24

30 Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (433mg, 1,13mmol, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,57 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 4,01 (brs, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,58 (m, 2H)

Ejemplo 25

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

5 (538mg, 1,40mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,87 (brs, 4H), 3,05 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 26

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,94 (brs, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,04 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)

Ejemplo 27

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (589mg,

25 1,17mmol, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,68 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,89 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,74 (dd, 2H)

Ejemplo 28

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (353mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

35 (622mg, 1,35mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 2,64 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H)

Ejemplo 29

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (353mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (604mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (brs, 5H), 2,98 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,78 (brs, 2H)

10 Ejemplo 30

Síntesis de (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (574mg, 1,15mmol, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (s, 3H), 2,65 (brs, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 7,10 (brs, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,77 (d, 2H)

20 Ejemplo 31

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,08 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)

30 Ejemplo 32

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,02mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)

Ejemplo 33

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (610mg, 1,35mmol, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 4,47 (brs, 4H), 6,96 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,75 (d, 2H)

Ejemplo 34

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (593mg, 1,32mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,01 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,81 (brs, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 35

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (381mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (652mg, 1,30mmol, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H)

Ejemplo 36

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (564mg,

1,22mmol, 66%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (s, 3H), 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H)

5 Ejemplo 37

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (570mg, 1,24mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,99 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,77 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H)

Ejemplo 38

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (486mg, 0,97mmol, 53%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,61 (s, 3H), 2,69 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H)

Ejemplo 39

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%).-----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,04 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,76 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 40

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto

5 blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,39 (brs, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,89 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,86 (brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H)

Ejemplo 41

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

10

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 3,51 (brs, 4H), 6,94 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (m, 1H)

Ejemplo 42

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

20

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

25 (536mg, 1,24mmol, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,09 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 2H)

Ejemplo 43

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

30

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

35 (644mg, 1,24mmol, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 2H)

Ejemplo 44

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-

yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (602mg, 1,37mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,61 (brs, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (brs, 2H), 3,46 (brs, 2H), 4,12 (brs, 2H), 6,48 (brs, 1H), 6,6.50 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (m, 2H)
Ejemplo 45

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (524mg, 1,18mmol, 64%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,59 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 2,08 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,47 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (m, 2H)

Ejemplo 46

Síntesis de (5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (501mg, 1,04mmol, 56%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,28 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,54 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,85 (m, 2H)

Ejemplo 47

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (438mg, 1,02mmol, 55%). -----

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,67 (s, 3H), 2,71 (brs, 4H), 3,89 (brs, 4H), 6,81 (m, 4H), 7,36

(m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 2H)

Ejemplo 48

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 5 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (466mg, 1,08mmol, 59%).
- 10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,48 (brs, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,77 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,84 (m, 2H)

Ejemplo 49

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,31mmol, 71%).
- 20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,68 (s, 3H), 2,94 (brs, 4H), 3,38 (brs, 4H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,84 (m, 2H)

Ejemplo 50

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,21mmol, 65%).
- 30 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,53 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (brs, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,61 (m, 2H)

Ejemplo 51

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (381mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (602mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (brs, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,12 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (m, 2H)

Ejemplo 52

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (564mg, 1,22mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,69 (s, 3H), 2,72 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,58 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 53

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,37mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (brs, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,76 (brs, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,65 (m, 2H)

Ejemplo 54

Síntesis de (5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (501mg, 1,00mmol, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (s, 3H), 2,70 (brs, 2H), 3,21 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,68 (m, 2H)

Ejemplo 55

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol

(299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 4H), 2,69 (s, 3H), 3,49 (brs, 4H), 6,74 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

5 Ejemplo 56

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,34 (brs, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,85 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

15 Ejemplo 57

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (s, 3H), 2,94 (brs, 4H), 3,58 (brs, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (m, H)

25 Ejemplo 58

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440 mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (532mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 6,09 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 59

35 Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(577mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,98 (brs, 4H), 3,43 (brs, 4H), 6,86 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,50 (m, 5H)

Ejemplo 60

- 5 Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
10 (516mg, 1,25mmol, 68%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,88 (brs, 4H), 3,43 (brs, 4H), 3,71 (s, 3H), 6,38 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,51 (m, 4H)

Ejemplo 61

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(523mg, 1,27mmol, 69%).

- 20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,66 (brs, 4H), 3,40 (brs, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,57 (m, 1H)

Ejemplo 62

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-tribluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,40mmol, 76%).

- 30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 63

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (504mg, 1,26mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,80

(m, 4H), 7,31 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,53 (m, 1H)

Ejemplo 64

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (518mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,99 (brs, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,56 (m, 1H)

Ejemplo 65

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (561mg, 1,40mmol, 76%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,84 (brs, 4H), 3,45 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 66

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (508mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,05 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 67

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (596mg, 1,37mmol, 74%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, 400MHz, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (brs, 2H), 7,43 (m, 3H)

Ejemplo 68

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-

yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (601mg, 1,52mmol, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,53 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H)

10 Ejemplo 69

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (482mg, 1,21mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 3,89 (brs, 2H), 6,75 (brs, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H)

20 Ejemplo 70

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (639mg, 1,47mmol, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (brs, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,45 (m, 1H)

30 Ejemplo 71

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (483mg, 1,26mmol, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,99 (brs, 2H), 6,83 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 72

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (312mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (381mg, 0,81mmol, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,41 (brs, 2H), 7,48 (m, 3H)

10 Ejemplo 73

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,32mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,91 (brs, 4H), 3,50 (brs, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 74

20 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (533mg, 1,39mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,69 (brs, 2H), 2,92 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 3,85 (brs, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,56 (m, 2H)

Ejemplo 75

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (613mg, 1,49mmol, 81%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,22 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 76

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

5 (558mg, 1,41mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (brs, 2H), 3,19 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (brs, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (m, 2H)

Ejemplo 77

10 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (464mg, 1.170,64mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,57 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,95 (brs, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 78

20 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (596mg, 1,37mmol, 75%).

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,90 (brs, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,32 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 79

30 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto

35 blanco sólido requerido (412mg, 1,08mmol, 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,77 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,63 (m, 2H)

Ejemplo 80

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto

5 blanco sólido requerido (439mg, 1,15mmol, 62%).-----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,01 (brs, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,63 (m, 2H)

Ejemplo 81

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,40mmol, 76%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,89 (brs, 4H), 3,49 (brs, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo 82

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,28mmol, 70%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,07 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 83

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (713mg, 1,42mmol, 77%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 84

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (592mg, 1,28mmol, 70%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,32 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 85

10 Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco -sólido requerido (559mg, 1,21mmol, 66%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 2,95 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H)

20 Ejemplo 86

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,27mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,58 (m, 1H)

30 Ejemplo 87

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (608mg, 1,36mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,98 (brs, 2H), 6,71 (m, 4H), 7,31 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (m, 1H)

Ejemplo 88

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (551mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (brs, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,61 (m, 1H)

Ejemplo 89

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (607mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,87 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,62 (m, 1H)

Ejemplo 90

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (573mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,04 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 7,42 (brs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,79 (m, 1H)

Ejemplo 91

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H),

6,66 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,41 (brs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,78 (m, 1H)

Ejemplo 92

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (549mg, 1,23mmol, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,81 (brs, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,51 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H)

Ejemplo 93

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (473mg, 1,06mmol, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,72 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,75 (m, 1H)

Ejemplo 94

Síntesis de (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (631mg, 1,30mmol, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,15 (brs, 4H), 3,37 (brs, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 95

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-

(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (434mg, 1,00mmol, 55%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,89 (m, 2H), 6,79

5 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 96

Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-
10 (2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (471mg, 1,09mmol, 59%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 4,09 (brs, 2H), 6,81
15 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (brs, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,78 (m, 1H)

Ejemplo 97

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-
20 (trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (603mg, 1,39mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,86 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,43
25 (brs, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 98

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-
30 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (533mg, 1,18mmol, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,08
35 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (d, 3H), 7,44 (d, 2H)

Ejemplo 99

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (688mg, 1,37mmol, 75%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,47 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 100

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (588mg, 1,27mmol, 69%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,30 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 101

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (603mg, 1,30mmol, 71%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 2,95 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H)

Ejemplo 102

- 30 Síntesis de (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (597mg, 1,19mmol, 65%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,58 (m, 1H)

Ejemplo 103

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,26mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,94 (brs, 2H), 6,71 (m, 4H), 7,33 (brs, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,42 (d, 2H)

10 Ejemplo 104

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (591mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,46 (d, 2H)

20 Ejemplo 105

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (621mg, 1,38mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,83 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,62 (d, 2)

30 Ejemplo 106

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,31mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,14 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 107

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,08 (brs (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (brs, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 108

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (549mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,18 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,69 (m, 2H)

Ejemplo 109

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (473mg, 1,06mmol, 58%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,74 (brs, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,70 (m, 2H)

Ejemplo 110

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido

requerido (631mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (brs, 2H), 3,14 (brs, 4H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,45 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 2H)

Ejemplo 111

- 5 Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol
10 (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (460mg, 1,06mmol, 58%). -----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (brs, 4H), 3,82 (brs, 4H), 6,72 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,73 (m, 1H)

15 Ejemplo 112

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol
20 (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (492mg, 1,14mmol, 62%). -----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 4,09 (brs, 2H), 6,85
25 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 113

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
30 (603mg, 1,39mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,89 (brs, 4H), 3,46 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31
35 (m, 1H), 7,47 (brs, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (m, 2H)

Ejemplo 114

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,19mmol, 65%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,74 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,12 (m, 3H), 6,78 (t, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 115

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (652mg, 1,31mmol, 71%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,75 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 116

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (562mg, 1,22mmol, 66%).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,43 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 117

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (622mg, 1,35mmol, 73%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,71 (brs, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H)

Ejemplo 118

Síntesis de (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,19mmol, 59%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,10 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 1H)

10 Ejemplo 119

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (601mg, 1,34mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,69 (m, 4H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,72 (m, 1H)

20 Ejemplo 120

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (588mg, 1,31mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,66 (m, 1H)

30 Ejemplo 121

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (609mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,81 (brs, 4H), 3,45 (brs, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,34 (brs, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (m, 1H)

Ejemplo 122

Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (439mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (422mg, 1,12mmol, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,14 (m, 5H), 1,66 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,81 (q, 2H), 3,76 (d, 2H), 4,05 (q, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,57 (m, 1H)

10 Ejemplo 123

Síntesis de metil-1-(5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y metil piperazina-4-carboxilato (263mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (463mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,58 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,64 (m, 2H)

Ejemplo 124

20 Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (429mg, 1,00mmol, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,16 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,41 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 125

30 Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (495mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,13 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,76 (q, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,09 (q, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,81 (m, 1H)

Ejemplo 126

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona ácido hidrolórico

Se disolvió (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona (100mg, 0,20mmol) en acetona (10mL), se lo dejó enfriar a 0°C, y lentamente se le agregó etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol). Se agitó el producto resultante a temperatura ambiente durante 8 horas, se lo filtró y dejó secar de modo de obtener el compuesto blanco sólido requerido (84mg, 1,20mmol, 78%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,55 (s, 3H), 2,78 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,58 (brs, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (m, 2H)

10 Ejemplo 127

Síntesis de (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona(82mg, 0.20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (58mg, 0,13, 65%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,74 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,66 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,66 (m, 1H)

Ejemplo 128

20 Síntesis de etil-1-(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperazina-4-carboxilato ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), etil-1-(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperazina-4-carboxilato (85mg, 0,20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (64mg, 0,14mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 1,18 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,82 (q, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (brs, 2H), 7,72 (m, 1H)

Ejemplo 129

30 Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl) metanona(90mg, 0,20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (53mg, 0,11mmol, 55%).

35 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,36 (brs, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,87 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,39 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,87 (m, 1H)

Ejemplo 130

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona(76mg, 0.20mmol) y etanol hidroclico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco s3lido requerido (48mg, 0,12mmol, 57%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,48 (brs, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,86 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (m, 2H)

Ejemplo 131

S3ntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona 3cido hidroclico

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona(83mg, 0,20mmol) y etanol hidroclico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco s3lido requerido (63mg, 0,14mmol 70%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,58 (brs, 4H), 3,29 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,49 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,66 (m, 4H)

Ejemplo experimental 1: Ensayo de reducci3n usando virus de la influenza que expresan GFP

- Se infect3 una c3lula (MDCK) con un virus de la influenza (K09) que expresa GFP (prote3na de fluorescencia verde) durante 1 hora, se lo cultiv3 en un medio al que se le agreg3 un compuesto a diferentes concentraciones. Una vez transcurridas 24 a 72 horas, a trav3s de un microscopio
20 fluorescente, se observ3 una se3al GFP. Luego, se utiliz3 una c3lula no tratada con un virus ni con un compuesto, y una c3lula infectada s3lo con un virus de la influenza como grupos de control. Si el compuesto tiene un efecto antiviral, se puede observar que la se3al GFP disminuye a medida que aumenta la concentraci3n del compuesto.

Ejemplo experimental 2: Efecto viricida por ensayo de reducci3n de placa

- 25 En este experimento, antes de infectar una c3lula con el virus, se trat3 al virus directamente con un compuesto a fin de determinar si el compuesto tiene un efecto sobre la inhibici3n de la penetraci3n celular del virus de la influenza. Para esto, primero se hizo reaccionar un compuesto a diferentes concentraciones con un virus de la influenza a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se infect3 la c3lula MDCK con el virus durante 1 hora, se lav3 con PBS, y se lo cultiv3 en
30 un medio que conten3a agar oxoide al 2%. A las 72 horas se procedi3 a la tinci3n de la c3lula con cristal violeta. Luego se observ3 si se formaba una placa. En las posiciones a las que se les agreg3 el compuesto a diferentes concentraciones, se compar3 la cantidad y el tama3o de las placas con las de los grupos de control. Luego se determin3 el EC50 mediante el an3lisis de la actividad antiviral.

- 35 Ejemplo experimental 3: Ensayo de citotoxicidad usando MTT(3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil-2H-bromuro de tetrazolio)

En este experimento se infect3 una c3lula con un virus y luego se trat3 al virus directamente con un compuesto a fin de determinar si la c3lula infectada por el virus presentaba toxicidad. Para esto, se infect3 una c3lula (MDCK) con un virus de la influenza (K09) durante 1 hora, y se lo

trató con el compuesto a diferentes concentraciones durante 24 horas. Luego se trató la célula con un reactivo MTT durante 1 hora. Una vez transcurrida 1 hora, se disolvió un cristal de formazan producido por el reactivo MTT en DMSO, y se midió la absorbancia con un lector de ELISA a fin de determinar el CC50.

- 5
- Se realizó el ensayo de eficacia antiviral del compuesto de la invención con los compuestos de los Ejemplos de la presente especificación desde el Ejemplo Experimental 1 al Ejemplo Experimental 3. Como resultado, se determinó que el compuesto de la invención tiene una estructura de Fórmula que presenta actividad antiviral.
- Entre los compuestos de los Ejemplos de la presente especificación, se determinó a través de un
- 10
- ensayo de reducción que aproximadamente 30 compuestos presentan actividad antiviral después de la infección intracelular de un virus.
- Estos compuestos fueron sometidos al ensayo MTT y a un ensayo de reducción y se midieron los valores de EC50, CC50 y el IS (índice selectivo). Los resultados se indican en la Tabla 1 a continuación.
- 15
- 1) EC50 (Concentración efectiva 50%): medida por ensayo de reducción. Una concentración mínima del compuesto, a la cual la cantidad de placas se reduce a la mitad o más en comparación con las del grupo de control.
- 2) EC50 (Concentración de citotoxicidad 50%): medida por ensayo MTT. Una concentración máxima del compuesto, a la cual la cantidad de células se reduce a la mitad o más en
- 20
- comparación con las del grupo de control.
- 3) IS (índice selectivo): Valor indicado por CC50/EC50

[Tabla 1]

		Resultado del ensayo de reducción		Ensayo MTT (Ejemplo experimental 3)	Valor IS
		Reducción de GFP (Ej. experiment al 1)	Reducción de placa (Ej. experimental 2)		
		efecto	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	K09
Control	Oseltamivir	X	0,3905	625 a 1250	1600,51 a 3201,024
1	Ejemplo 3	O	0,33 a 0,65	308 a 628	473,84 a 1903,03
2	Ejemplo 4	O	12,5 a 25	78,12 a 156,25	3,125 a 12,5
3	Ejemplo 9	O	0,195 a 0,39	312,5 a 625	801,282 a 3205,128
4	Ejemplo 11	O	<0,16	287 a 625	> 1793 o > 3906
5	Ejemplo 12	O	3,125	78,125 a 156,25	25 a 50
6	Ejemplo 16	O	0,39	78,12	200,321
7	Ejemplo 27	O	2,4 a 3,9	9,77 a 19,53	2,5 a 8,13
8	Ejemplo 35	O	0,395 a 0,781	312,5 a 625	400,128 a 1582,278
9	Ejemplo 36	O	1,56	500 <	320 <
10	Ejemplo 43	X	X	2500	X
11	Ejemplo 51	O	2,4 a 3,9	15,25 a 25,92	3,91 a 10,80
12	Ejemplo 53	O	3,12	500 <	160 <
13	Ejemplo 60	O	0,1952	500 <	2560,82 <
14	Ejemplo 61	O	0,39	62,5 a 125	159,94 a 319,89
15	Ejemplo 67	O	2,4 a 3,9	10,12 a 21,25	2,59 a 8,85

16	Ejemplo 68	O	17,5 a 29	88,12 a 136,75	3,03 a 7,81
17	Ejemplo 72	O	25 a 50	15,62 a 31,25	0,31 a 1,25
18	Ejemplo 75	O	50 <	625 a 1250	12,5 a 25,0
19	Ejemplo 83	O	0,65 a 1,5	150,3 a 189,64	100,2 a 291,75
20	Ejemplo 91	O	12,45 a 25,80	18,35 a 29,87	0,71 a 2,39
21	Ejemplo 92	O	21 a 45	14,62 a 33,52	0,32 a 1,59
22	Ejemplo 99	O	21 a 45	14,62 a 33,52	0,32 a 1,59
23	Ejemplo 100	O	29 a 37	18,45 a 46,53	0,49 a 12,57
24	Ejemplo 107	O	2,72 a 3,9	122,25 a 170,50	31,34 a 62,68
25	Ejemplo 109	O	1,52 a 3,5	147,25 a 190,64	42,07 a 125,4
26	Ejemplo 112	O	25 a 50	16,5 a 34,27	0,33 a 1,37
27	Ejemplo 115	O	21 a 45	15,5 a 35,75	0,34 a 1,70
28	Ejemplo 116	O	15 a 32	13,65 a 25,64	0,42 a 1,70
29	Ejemplo 122	O	4,5 a 8,5	160,59 a 320,75	18,89 a 71,27
30	Ejemplo 124	O	3,125 a 6,25	312,5	50 a 100

* O=efectivo, X=inefectivo.

De los compuestos de los Ejemplos de esta especificación, se sometieron algunos compuestos que muestran una actividad antiviral altamente efectiva, los del Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 9, Ejemplo 11, Ejemplo 12, Ejemplo 16, Ejemplo 35, Ejemplo 60 y Ejemplo 124, a ensayos de

5 eficacia de drogas antivirales contra el novel virus de la influenza (K09 y B/Field), el virus de la influenza H1N1 (solomon) y la cepa viral resistente a oseltamivir de acuerdo con el método de los Ejemplos experimentales 2 y 3. En la Tabla 2 a continuación se exponen los resultados:

[Table 2]

Oseltamivir	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,3905	625 a 1250	1600,512 a 3201,024
B/Field	6,25		200 a 100
Solomon	3,125 a 6,25		100 a 400
Cepa resistente a oseltamivir	50		12,5 a 25
Ejemplo 3	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,33 a 0,65	308 a 628	473,84 a 1903,03
B/Field	50 <		6,16 > o 12,56 >
Solomon	0,064 a 0,094		3276,59 a 9812,50
Cepa resistente a oseltamivir	0,064 a 0,094		3276,59 a 9812,50
Ejemplo 4	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	12,5 a 25	78,125 a 156,25	3,125 a 12,5
B/Field	50 <		1,563 >
Solomon	12,5		6,25 a 12,5
Cepa resistente a oseltamivir	50		1,563 a 3,125
Ejemplo 9	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,195 a 0,39	312,5 a 625	801,282 a 3205,128
B/Field	50 <		6,25 > o 12,5 >
Solomon	0,048 a 0,097		3221,649 a 13020,833
Cepa resistente a oseltamivir	0,048 a 0,097		3221,649 a 13020,833
Ejemplo 11	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	<0,16	287 a 625	> 1793 o > 3906
B/Field	4,25		67,529 a 147,058
Solomon	0,087 a 0,199		1442,211 a 7183,908
Cepa resistente a	0,195		1471,794 a 3205,128

oseltamivir			
Ejemplo 12	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	3,125	78,125 a 156,25	25 a 50
B/Field	50 <		1,563 > o 3,125 >
Solomon	0,781		100,032 a 200,064
Cepa resistente a oseltamivir	1,562		50,016 a 100,032
Ejemplo 16	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,39	78,125	200,321
B/Field	25		3,125
Solomon	0,097 a 0,195		400,641 a 805,412
Cepa resistente a oseltamivir	0,39 a 0,781		100,032 a 200,321
Ejemplo 35	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,395 a 0,781	312,5 a 625	400,128 a 1582,278
B/Field	6,25		50 a 100
Solomon	0,097 a 0,195		1602,564 a 6443,298
Cepa resistente a oseltamivir	0,195		1602,564 a 3205,128
Ejemplo 60	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,1952	500 <	2560,82 <
B/Field	6,25		80 <
Solomon	0,053 a 0,094		5319,148 < o 9433,962 <
Cepa resistente a oseltamivir	0,053 a 0,094		5319,148 < o 9433,962 <
Ejemplo 124	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	3,125 a 6,25	312,5	50 a 100
B/Field	50 <		6,25 >
Solomon	6,25		50
Cepa resistente a oseltamivir	25		12,5

Como se indica en la Tabla 1, se puede ver a partir de los resultados que el valor IS obtenido por EC50 y CC50 fue más alto en los compuestos del Ejemplo 11, Ejemplo 35 y Ejemplo 60. Especialmente, la mayoría de los compuestos de los ejemplos de la presente especificación mostraron un alto efecto en la inhibición de la propagación de una infección viral intracelular.

- 5
- Actualmente, se utiliza oseltamivir (tamiflu) y zanamivir (relenza) como agente terapéutico inhibidor de neuraminidasa en relación con la liberación de un virus de la influenza que inhibe el movimiento del virus a las células no infectadas. Además, se utilizan otros agentes terapéuticos inhibidores del canal iónico M2 del virus de la influenza, tales como amantadina y rimantadina. No obstante, a partir de algunos resultados de investigaciones se ha reportado el descubrimiento
- 10
- de un virus influenza mutante, resistente a oseltamivir. Esto se debe a que el virus de la influenza es un virus ARN que puede mutar más fácilmente que los virus ADN. Por tal motivo, como ha aumentado la incidencia y los efectos colaterales de los virus resistentes a oseltamivir, existe la urgente necesidad de desarrollar un agente terapéutico novel, efectivo contra el virus de la influenza.
- 15
- Los compuestos que muestran un alto efecto antiviral sobre una cepa de virus resistente a oseltamivir (tamiflu), como los del Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 9, Ejemplo 11, Ejemplo 12, Ejemplo 16, Ejemplo 35, Ejemplo 60, y Ejemplo 124 y sus derivados, son drogas muy útiles para

el desarrollo de un novel agente terapéutico efectivo contra el virus de la influenza.

Ejemplo experimental 4

Prueba de toxicidad aguda a través de la administración oral en una rata

Se determinó la toxicidad aguda del compuesto de la invención a través de la administración oral en una rata. Como se prevé que se administre el compuesto por vía oral en una situación clínica, se seleccionó la forma de administración oral. Se sometió una rata macho de 6 semanas (Rata SD, 220±30g) a cuarentena y se la aclimató durante 1 semana bajo condiciones de iluminación de 12 horas (08:00~20:00), a una luminosidad de 150~300 Lux a 22 ± 3°C, a una humedad relativa de 50 ± 20%, mientras se la alimentaba con pienso y agua. Cada grupo control y grupo experimental incluía 8 ratas. Al grupo control se le administró oralmente 0,5% HPMC, y al grupo experimental se le administró oralmente un material (a diferentes concentraciones) suspendido en 0,5% HPMC, usando una sonda en una cantidad proporcional al peso medido de cada individuo.

Se estableció una concentración de 2000mg/kg de la droga administrada al grupo experimental (la concentración más alta para la administración de monodosis en un ensayo no clínico) y 1000mg/kg, y 500mg/kg (con una relación común). Se observaron los síntomas durante 14 días a partir de la administración de la dosis mientras se registraban los cambios de peso. Se realizó la autopsia de los animales que murieron durante el estudio y se observaron y registraron las anomalías de los principales órganos (corazón, hígado, pulmón, bazo, riñón e intestino grueso). El último día del estudio (el día 14 a partir de la administración), se sometió a todos los individuos a autopsia y se observaron los cambios de los órganos provocados por el material del estudio y se los comparó con los del grupo control. En el grupo control no habían muerto ratas y no se observaron anomalías en la autopsia.

A cada grupo se le administró por vía oral una concentración de 500mg/kg, 1000mg/kg, y 2000mg/kg. Durante 14 días a partir de la administración, siguiendo el método del estudio, se observaron los síntomas clínicos. El último día del estudio (el día 14 a partir de la administración), se observaron los cambios en los órganos a simple vista durante la autopsia. El grupo control y los grupos experimentales a los que se les administró 500mg/kg, 1000mg/kg, y 2000mg/kg no mostraron síntomas premonitorios inmediatamente después de la administración. Además, en los grupos a los que se les administraron distintas cantidades no murió ningún individuo. Todos los grupos de administración mostraron un aumento de peso similar, independientemente de la cantidad de droga administrada durante el período de observación. No se observaron respuestas anormales y tampoco se observaron peculiaridades a partir de los resultados de la autopsia. Los resultados de este experimento se indican en la Tabla 3, a partir de los cuales se determinó que los compuestos de los ejemplos tienen un valor LD50 de 2000mg/kg o más en la administración oral. A partir de este resultado se puede determinar que el compuesto de la invención es un material seguro en términos de toxicidad aguda.

[Table 3]

	Ejemplo No.	LD50
Control	Oseltamivir	2.000 <
1	3	2.000 <

2	4	2.000 <
3	9	2.000 <
4	11	2.000 <
5	12	2.000 <
6	16	2.000 <
7	27	2.000 <
8	35	2.000 <
9	60	2.000 <
10	61	2.000 <
11	83	2.000 <
12	107	2.000 <
13	109	2.000 <
14	122	2.000 <
15	124	2.000 <

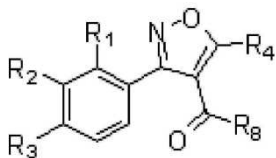
Aplicabilidad industrial

Aunque se han descripto varias realizaciones ejemplares de la presente invención con fines ilustrativos, los expertos en el arte apreciarán que resulta posible introducir modificaciones, agregados y sustituciones sin alejarse del alcance y espíritu de la invención que se presenta en las reivindicaciones que se acompañan.

5

Reivindicaciones

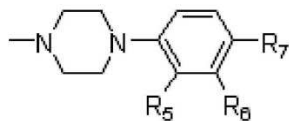
1. Un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable:



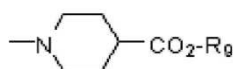
Fórmula 1

5 donde en la Fórmula 1, R₁, R₂ y R₃, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa metilo o amina, y

R₈ es sustituido con un radical de la Fórmula 2 a continuación, o sustituido con un radical de la Fórmula 3 a continuación,



Fórmula 2



Fórmula 3

en la que, R₅, R₆ y R₇ cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y R₉ representa alquilo inferior.

15 2. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, preferentemente flúor o cloro, R₄ representa metilo, o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno
20 independientemente, representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno.

dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi, R₄ representa metilo o amina, y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente representa hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, trifluorometilo o hidroxilo; o

25 R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa alcoxilo, preferentemente metoxi.

3. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa
30 metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, metoxi o cloro;

R₁ representa cloro, R₄ representa metilo, R₂, R₃, R₅ y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa metoxi; o

R₂ representa flúor, trifluorometilo o trifluorometoxi, R₁ y R₃ cada uno representa hidrógeno, R₄

representa metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo o cloro.

4. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈,

5 dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa alquilo inferior, o

R₄ representa amina, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi y R₉ representa metilo o etilo.

10 5. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometoxi, R₂ y R₃ cada uno representa hidrógeno, R₄ representa amina y R₉ representa etilo.

6. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable

15 según la reivindicación 1, en la que el compuesto comprende (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(2-

20 (trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-

25 5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-

30 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-

35 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-

fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 5 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 10 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(2-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-
 15 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-
 20 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-
 3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-
 (4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-
 25 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-
 30 metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-
 yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,
 35 (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-
 3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-

	clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
5	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
10	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
15	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
20	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
25	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
30	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-	
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-
35	yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-

- (trifluorometilfenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, etil-1-(5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, metil-1-(5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, or etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxilato.
7. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que el compuesto comprende 4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-

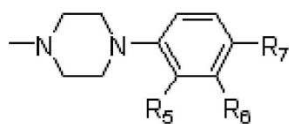
(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 5 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 10 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 15 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-
 (3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, etil-1-(5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-
 carbonil)piperidina-4-carboxilato, o etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 20 carbonil)piperidina-4-carboxilato.

8. Un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula 1, según la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

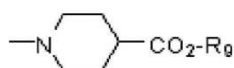
hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4 citada a continuación con cloruro
 de hidroxilamonio en presencia de una base para producir un compuesto representado por la
 25 Fórmula 5 citada a continuación; clorar el compuesto representado por la Fórmula 5 de modo de
 producir un compuesto representado por la Fórmula 6 citada a continuación; hacer ciclar el
 compuesto representado por la Fórmula 6 de modo de producir un compuesto representado por la
 Fórmula 7 citada a continuación como compuesto de isoxazol;

Eliminar a R₁₀ como grupo alquilo de la Fórmula 7 de modo de producir un compuesto
 30 representado por la Fórmula 8; y

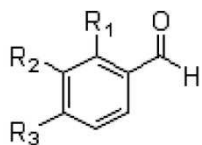
hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula 8 con un compuesto representado por
 la Fórmula 2 o la Fórmula 3 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 9a o
 la Fórmula 9b:



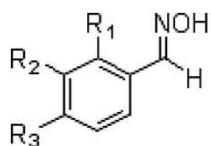
Fórmula 2



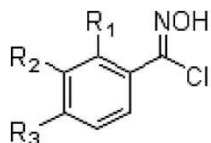
Fórmula 3



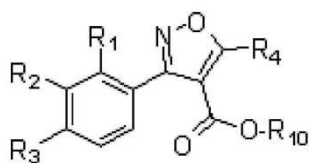
Fórmula 4



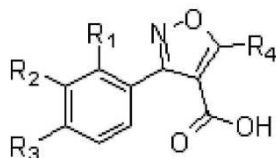
Fórmula 5



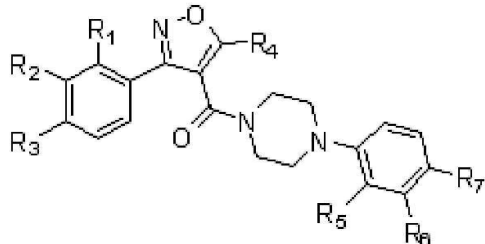
Fórmula 6



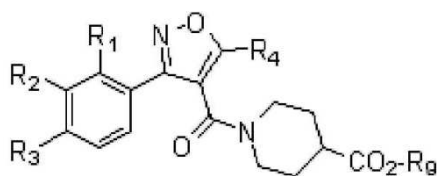
Fórmula 7



Fórmula 8



Fórmula 9a



Fórmula 9b

- En las que en las Fórmulas que anteceden, R_1 a R_9 son tal como se los define en la reivindicación 1, y R_{10} representa un grupo alquilo inferior, preferentemente metilo, etilo o un grupo isopropilo.
9. El método de la reivindicación 8, en la que el método se lleva a cabo en presencia de un solvente y/o un ácido o una base general, en la que el solvente, el ácido y la base no tienen efectos adversos sobre la reacción.
10. El método de la reivindicación 9 en el que el solvente es de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etilacetato, tert-butanol, tolueno y dioxano.
11. El método de la reivindicación 9 en el que la base es de por lo menos un tipo seleccionado

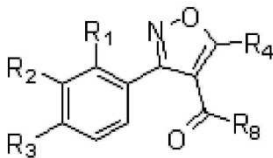
entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, dietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxide de potasio, hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, nitrato de sodio y carbonato de cesio.

- 5 12. El método de la reivindicación 9, en el que el ácido es de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido hidroclicóric, ácido nítrico, ácido sulfúric, ácido brómico, bromuro de zinc y ácido acético.
13. Una composición que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto y su vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir infecciones virales que comprende el compuesto reivindicado en las reivindicaciones 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto y su vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 15 15. Una combinación que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones de 1 a 6 o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, junto con otro agente terapéutico o preventivo de las infecciones virales como zanamivir, oseltamivir, amantadina o rimantadina.
16. El uso del compuesto de una de las reivindicaciones de 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infecciones virales.
- 20 17. Un método para prevenir o tratar infecciones virales que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto reivindicado en una de las reivindicaciones de 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables a mamíferos, incluyendo seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de infecciones virales.

Resumen

- Se describe un compuesto derivado de fenil-isoxazol representado por la Fórmula 1 que se describe a continuación, que es útil como material de tratamiento para infecciones virales, especialmente la infección causada por un virus de la influenza, o su derivado farmacéuticamente aceptable, un método de preparación del mismo y una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, incluyendo el compuesto como principio activo:

Fórmula 1



- donde en la Fórmula citada anteriormente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₈ son iguales a los que se define en la especificación.

DERIVADOS DE FENIL-ISOXAZOL Y PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

Campo técnico

La presente invención se refiere a un novel derivado de fenil-isoxazol que tiene actividad antiviral contra un virus de la influenza y otros virus similares, por lo que resulta útil para el tratamiento y la prevención de infecciones virales. Además, la presente invención se refiere a un método que utiliza un compuesto para tratar o prevenir la infección provocada por un virus de la influenza y otros virus similares, a una composición que incluye al compuesto, a un método de preparación del compuesto y a un intermediario de síntesis utilizado para el método de preparación.

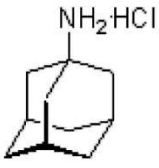
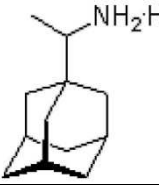
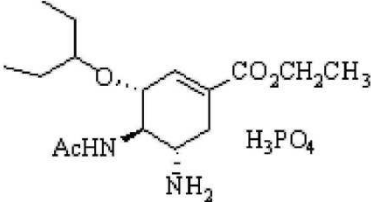
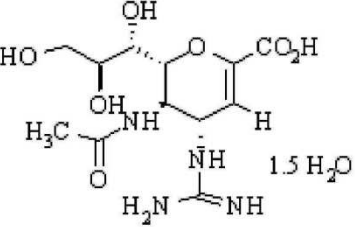
Estado de la técnica

Los virus de la influenza causan enfermedad respiratoria febril aguda en un huésped. Cuando el virus de la influenza es epidémico, puede diseminarse fácilmente a través de las fronteras debido a su alta capacidad infectante. Además, puede haber sufrido imprevisibles mutaciones, con lo que puede causar infecciones interespecíficas. Por este motivo, es necesario crear medidas de control y sistemas de monitoreo comunes en todo el mundo.

Al virus de la influenza se lo define taxonómicamente como un miembro de la familia de ortomixovirus, y puede ser de tres tipos, A, B y C. Especialmente los tipos A y B se diseminan en forma epidémica. La influenza tipo A presenta una alta mutabilidad e infecta zoonóticamente a aves, cerdos y equinos, además de a seres humanos. La influenza tipo A incluye a diversos subtipos de acuerdo con la combinación de antígenos de superficie (HA y NA). A diferencia de la influenza tipo A, la influenza tipo B provoca síntomas relativamente leves e infecta a los seres humanos y a las focas. En los humanos ataca principalmente a los niños. La influenza tipo C puede infectar a humanos y a cerdos, pero se sabe que tiene una patogenicidad relativamente baja en los humanos. En la superficie de estos virus se encuentran dos clases de antígenos de superficie (glicoproteínas de la hemaglutinina, HA y neuraminidasa, NA). Además, dentro de los virus se encuentra ARN fragmentado en 8 moléculas. La hemaglutinina tiene una estructura de trímero con una cabeza y una cola. La región de la cabeza está involucrada en la mayoría de las mutaciones en el antígeno, es la que fija el virus a una célula huésped ligándose a un residuo de ácido siálico sobre la superficie de la célula huésped para luego permitir que el virus penetre a la célula huésped en forma secuencial. La neuraminidasa es un tetrámero en forma de hongo que tiene una cabeza y una cola. Sobre la superficie de la cabeza existe una región activa que cliva la unión alfa-cetosídica, enlazando un residuo terminal de ácido neuramínico a la mitad de oligosacárido sobre la superficie celular. Este clivaje tiene un rol importante cuando un virus replicado y propagado dentro de la célula infectada sale de la célula huésped y penetra una célula de la mucosa de un órgano respiratorio. Los antígenos de superficie de un virus mutan dentro del mismo subtipo y anualmente aparece una nueva cepa mutante del antígeno. Especialmente, entre los virus de la influenza, un virus de influenza aviaria que ha resultado problemático recientemente, infecta distintos tipos de aves, como pollos, pavos, patos y aves silvestres a través

de un salto antigénico, y se disemina rápidamente. Cuando los pollos están infectados con el virus, la tasa de mortalidad de los animales es del 80% o superior. Por lo tanto, este es un virus que causa serios daños y resulta una amenaza para la cría de aves en todo el mundo. Además, se informa que su efecto residual no se limita al sector de cría de aves. En otras palabras, el virus puede afectar a los seres humanos infectando un cuerpo humano. En este sentido, las investigaciones sobre el tratamiento de un virus pueden incluir la inhibición de la adsorción por una célula epitelial, la inhibición de la penetración a una célula, la inhibición de la transcripción y replicación de un gen, la inhibición de la síntesis de proteína, la inhibición de la liberación de una célula y similares. Cada uno de estos procesos constituye el objetivo de desarrollo de una novel droga antiviral.

[Tabla 0]

FIG. 1. Amantadina 	FIG. 2. Rimantadina 
FIG. 3. Fosfato de oseltamivir 	FIG. 4. Zanamivir 

Algunos de los 4 agentes terapéuticos representativos desarrollados en forma convencional son: amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir, que fueron aprobado por la Administración Federal de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) (ver Figuras 1 a 4). Amantadina o rimantadina es un bloqueante del canal iónico M2 con actividad exclusivamente sobre la hemaglutinina de una cepa de virus (un virus de la influenza), e interrumpe la replicación de una partícula viral introducida a una célula huésped. Estas drogas son efectivas sólo con el virus de la influenza tipo A. Además, como se las utiliza desde hace 40 años, se sabe se que se ha generado un virus resistente a estas drogas y que las drogas causan severos efectos secundarios en el sistema nervioso y en el estómago. Por otro lado, oseltamivir (Publicación de Patente Coreana No. 10-1998-0703600) o zanamivir (Patente Coreana Registrada N° 0169496) es un inhibidor de la neuraminidasa con actividad exclusivamente contra la neuraminidasa de una cepa de virus (virus de la influenza) e impide que un virus replicado escape de una célula huésped. Los dos tipos de agentes terapéuticos intervienen en el proceso de la infección causada por el virus de la influenza e interrumpen el proceso, inhibiendo de esta manera la propagación del virus. Zanamivir tiene un alto efecto antiviral, pero presenta desventajas, tales como la baja biodisponibilidad y una rápida liberación del riñón. Además, con oseltamivir se han reportado

algunos efectos colaterales como la generación de un virus resistente y síntomas tales como emesis severa.

Después de haberse utilizado estas drogas como agentes terapéuticos antivirales, recientemente han aparecido virus mutantes que han provocado severos efectos colaterales, tolerancia y fuerte resistencia. Por lo tanto, su uso requiere sumo cuidado. Además, en el desarrollo de una vacuna se presenta el problema de que cuando un tipo de virus epidémico no se corresponde con el virus de la vacuna, el efecto de la misma es insignificante. Por este motivo, existe la gran necesidad de desarrollar una droga mejorada que tenga un efecto significativo en el tratamiento y la prevención de la infección por influenza y que tenga alta estabilidad.

10 **Descripción de la invención**

Problema técnico

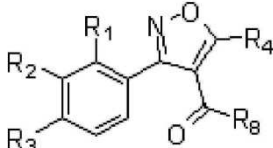
A través de las investigaciones, los inventores de la presente invención inventaron, como mejor agente antiviral que los agentes convencionales, un compuesto novel de fenil-isoxazol con alta actividad inhibitoria del virus de la influenza, y un alto efecto preventivo de replicación viral que permite tratar o prevenir la enfermedad causada por el virus de la influenza.

La presente invención se ha creado para superar las desventajas mencionadas anteriormente. Como resultado, los inventores encontraron un compuesto representado por la Fórmula 1, que tiene una estructura novel, diferente de las estructuras de compuestos desarrollados en forma convencional. En base a dichos hallazgos completaron esta invención.

20 Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee un derivado de fenil-isoxazol representado por la Fórmula 1 citada a continuación, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables.

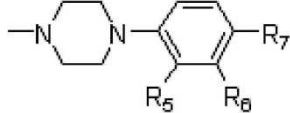
Fórmula 1



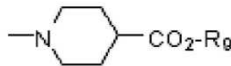
En la fórmula anterior, R₁, R₂ y R₃, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa metilo o amina, y

R₈ puede ser sustituido con un radical de la Fórmula 2 citada a continuación, o sustituido con un radical de la Fórmula 3 citada a continuación,

Fórmula 2



Fórmula 3



donde, R₅, R₆ y R₇ cada uno independientemente, representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y R₉ representa alquilo inferior.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee una composición que incluye el compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica para tratar o prevenir las infecciones virales, la composición incluye el compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso del compuesto preventivo o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de las infecciones virales.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para prevenir o tratar las infecciones virales, el método incluye el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable a mamíferos, incluyendo seres humanos, que requieran tratamiento o prevención contra la infección viral.

Descripción detallada de la invención

En adelante se describirá la presente invención en detalle.

La infección viral de la influenza, causada por un virus de la influenza, es una enfermedad frecuentemente letal en humanos y animales. El virus de la influenza causa una enfermedad respiratoria febril aguda en un huésped. Cuando el virus de la influenza es epidémico, puede diseminarse fácilmente a través de las fronteras debido a su alta capacidad infectante. Además, puede haber sufrido imprevisibles mutaciones, con lo que puede causar infecciones interespecíficas. Por este motivo, es necesario crear medidas de control y sistemas de monitoreo comunes en todo el mundo. -----

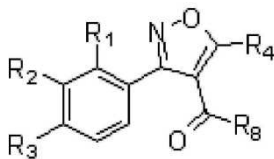
No obstante, a diferencia de los agentes antimicóticos, es limitada la cantidad de drogas aplicables a la influenza. Por ejemplo, actualmente, algunos de los agentes terapéuticos representativos que se han utilizado recientemente como inhibidores de la neuraminidasa son oseltamivir y zanamivir. Estos agentes terapéuticos tienen el rol de inhibir la propagación del virus de la influenza. No obstante, zanamivir tiene un alto efecto antiviral, pero presenta desventajas, tales como la baja biodisponibilidad y una rápida liberación del riñón. Además, con oseltamivir se han reportado algunos efectos colaterales como la generación de un virus resistente y síntomas tales como emesis severa.

Los inventores de la presente invención encontraron un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación, que es un derivado de fenil-isoxazol, tiene una mayor actividad antiviral contra el virus de la influenza y mayor susceptibilidad a un inhibidor de la replicación del virus

que inhibe la replicación del virus más que su correspondiente fosfato de oseltamivir.

En este sentido, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación, y su derivado farmacéuticamente aceptable.

Fórmula 1



En la Fórmula 1, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₈ son tal como se los define anteriormente.

En la presente invención, se entiende que "un compuesto representado por la Fórmula 1" (o "el compuesto de la invención"), siempre que no se estipule lo contrario explícitamente, incluye su hidrato, solvato, sal, prodroga, compuesto farmacéuticamente aceptable y su derivado farmacéuticamente aceptable, incluyendo el diastereómero o enantiómero.

En la presente invención, el término "alquilo inferior" indica un radical de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada que preferentemente incluye de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente de 1 a 8 átomos de carbono o alternativamente de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del radical de alquilo pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isoamilo, n-hexilo y similares, pero la presente invención no se limita a los mismos. En la presente invención un grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido.

Además, el término "alcoxi" indica oxígeno agregado con un sustituyente de alquilo. En la presente invención un grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido.

Además, el término "haloalquilo inferior" indica un radical alifático saturado de cadena lineal o ramificada que preferentemente incluye de 1 a 12 átomos de carbono, alternativamente de 1 a 8 átomos de carbono o alternativamente de 1 a 6 átomos de carbono, en el cual el hidrógeno se sustituye por halógeno.

Además, el término "halógeno" indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente indica flúor o cloro. En la presente invención un grupo halógeno puede ser opcionalmente sustituido.

El compuesto de la invención también incluye una sal dentro del alcance de la presente invención. Se entiende que el compuesto de la invención, o sea, el compuesto representado por la Fórmula 1, siempre que no se establezca lo contrario explícitamente, incluye su sal.

En esta especificación, el término "sal" indica una sal ácida y/o básica formada por un ácido y base inorgánico y/o orgánico. La sal del compuesto de la invención puede ser, por ejemplo, formada por hacer reaccionar el compuesto de la invención con un ácido o una base en la misma cantidad que la del compuesto en un medio o medio acuoso capaz de precipitar la sal.

Los ejemplos de la sal pueden incluir las siguientes sales en forma no limitativa. El compuesto puede reaccionar con ácido acético, ácido adípico, ácido benzenesulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ciclamato, ácido 1,2-etano disulfónico,

ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido brómico, ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5 disulfónico, 1-hidroxi-2-naftalato, ácido nicotínico, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido sulfónico p-tolueno, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oxálico, aminoácido (por ej. lisina), ácido salicílico, ácido 2,2-cloroacético, ácido L-aspartico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido caproico, ácido cinámico, ácido gentístico, ácido glutárico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido órtico, pamoato, ácido aminosalicílico o similares para formar una sal de adición ácida. Cuando existen muchos grupos básicos, se puede formar una sal de adición mono o poliácido.

Además, el compuesto representado por la Fórmula 1 tiene etil ester como grupo funcional, y por lo tanto puede formar un grupo carboxilo. Bajo una condición ácida o básica, por ejemplo, a pH 11-12 (con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno sódico o hidróxido de amonio) o a un pH 2-3 (con un ácido tal como ácido hidroclicórico o ácido sulfúrico), el etil ester del compuesto representado por la Fórmula 1 puede ser hidrolizado. El compuesto hidrolizado representado por la Fórmula 1 incluye un grupo carboxilo, formando de este modo un catión y una sal. No hay limitación específica en el tipo de sal, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de esta sal pueden ser una sal metálica alcalina, como sal de sodio, potasio y litio; una sal metálica de tierra alcalina, como una sal de calcio o magnesio; otras sales metálicas como sal de aluminio, hierro, zinc, níquel-cobre y cobalto; otras sales inorgánicas como sal de amonio; una sal de amina, como t-octilamina, dibenzilamina, morfolina, glucosamina, fenilglicina alquilo-éster, etilenediamina, metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, N,N-dibenziletilenediamina, cloroprocaina, procaina, dietaneolamina, benzil-fenetilamina, piperazina, tetraetilamonio y sal tris(hidroximetil)aminometano.

En esta especificación, el término “derivado farmacéuticamente aceptable” indica los compuestos de la invención hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o compuesto, que mantienen la actividad biológica requerida del compuesto y no exhiben un efecto toxicológico indeseado.

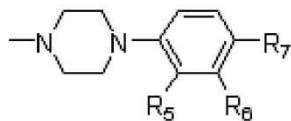
La presente invención también incluye una prodroga del compuesto de la invención. El término “prodroga” indica un compuesto covalentemente ligado a un vehículo. La prodroga puede liberar un principio activo mientras está siendo administrada a un mamífero. La liberación del principio activo puede ocurrir dentro de un organismo vivo, y la prodroga puede ser preparada por tecnologías conocidas por un experto en el arte. En dichas tecnologías, en un cierto compuesto, se modifica un grupo funcional apropiado. No obstante, el grupo funcional modificado regenera un grupo funcional original a través de una operación general o dentro de un organismo vivo. Sin limitación, algunos ejemplos de la prodroga son éster (ej. derivado de acetato, formato y benzoato) y similares.

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora contra una cepa del virus de la influenza

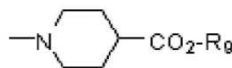
y es altamente efectivo en el tratamiento y la prevención de la infección de influenza con susceptibilidad a un inhibidor de replicación viral que inhibe la replicación viral, contra otros virus similares.

En una realización de la presente invención, en el compuesto representado por la Fórmula 1, preferentemente cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido por halógeno o halógeno, preferentemente flúor o cloro. R₄ representa metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, hydroxi, alcoxi inferior, o halógeno; o R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno, y R₆ representa alcoxi, preferentemente metoxi. Cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, dos, entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido por halógeno, o halógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa alquilo inferior.

Fórmula 2



Fórmula 3



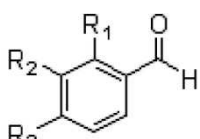
En otra realización de la presente invención, en el compuesto representado por la Fórmula 1, más preferentemente, cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el otro representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi, R₄ representa metilo o amina, entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, trifluorometilo o hidroxi; o R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa alcoxi, preferentemente metoxi. Cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₄ representa amina, dos de entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi y R₉ representa metilo o etilo. En vistas de la inhibición del virus de la influenza, especialmente cuando el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa metilo y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, hidroxi, metoxi o cloro; R₁ representa cloro, R₄ representa metilo, R₂, R₃, R₅ y R₇ representan hidrógeno y R₆ representa metoxi; o R₂ representa flúor, trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₁ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa metilo o amina, y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente, representan hidrógeno, hydroxi, metoxi, trifluorometilo o cloro. Mientras tanto, cuando el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₁ representa

trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa etilo.

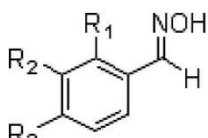
El compuesto de la invención representado por la Fórmula 1 puede ser preparado con el siguiente procedimiento de síntesis. El isómero y el solvato (por ej, hidrato) del compuesto representado por la Fórmula 1, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El método de solvatación es generalmente conocido en el arte. Por tal, el compuesto de la invención puede ser utilizado en forma de hidrato o de sal farmacéuticamente útiles y ser obtenidos por el método descrito en el Esquema de Reacción citado a continuación.

El compuesto de la invención de la Fórmula 1 se prepara siguiendo los siguientes pasos: Hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4 a continuación, preferentemente con hidroxilamoniocloruro en presencia de una base para producir un compuesto representado por la Fórmula 5 citada a continuación; clorar el compuesto representado por la Fórmula 5 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 6 citada a continuación; hacer ciclar el compuesto representado por la Fórmula 6 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 7 citada a continuación como un compuesto de isoxazol; eliminar R₁₀ como grupo protector de la Fórmula 7 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 8; y hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula 8 con un compuesto representado por la Fórmula 2 o la Fórmula 3 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 9a o la Fórmula 9b.

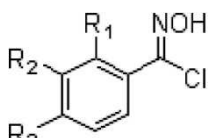
Fórmula 4



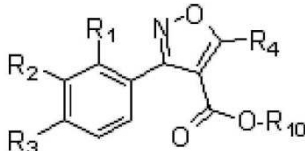
Fórmula 5



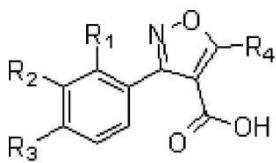
Fórmula 6



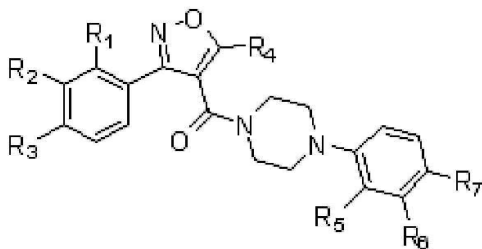
Fórmula 7



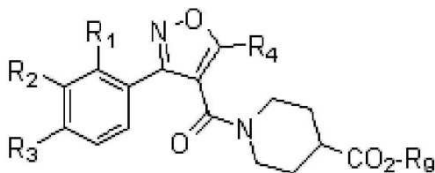
Fórmula 8



Fórmula 9a



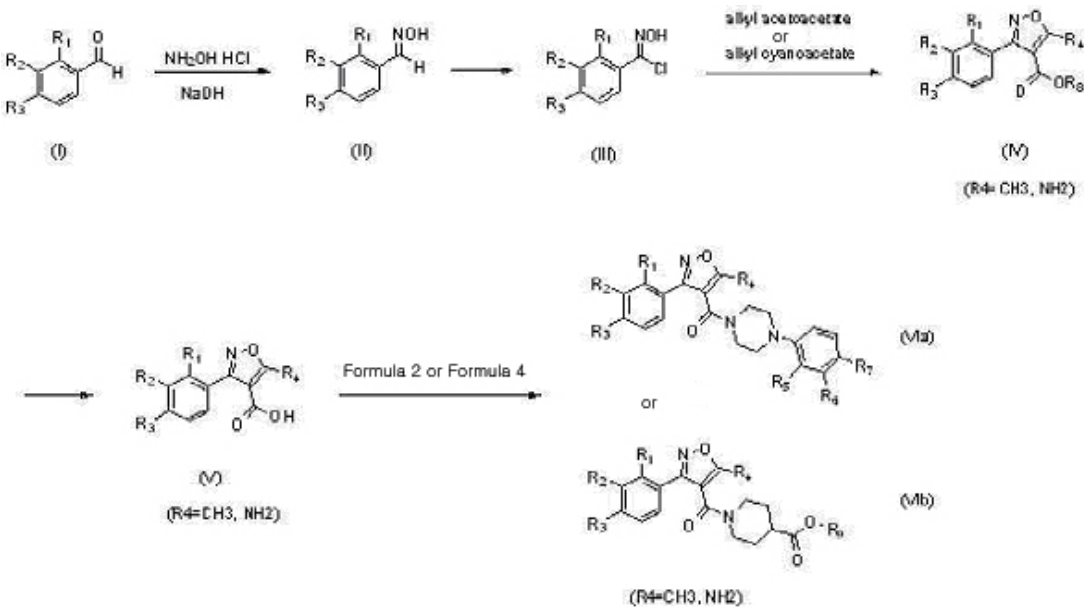
Fórmula 9b



5

En las fórmulas anteriores, R₁ a R₉ son tal como se definen anteriormente, y R₁₀ representa un alquilo inferior, preferentemente un grupo metilo, etilo o isopropilo.

10 Esquema de reacción 1



En el esquema de Reacción 1 que antecede, R₁ a R₁₀ son tal como se los define anteriormente. Un compuesto de fenilaldehído (I) con R₁, R₂ y R₃ sustituido sobre un anillo de benceno se encontraba comercialmente disponible. El compuesto de fenilaldehído (I) se hace reaccionar con hidroxilamonio cloruro o su equivalente en presencia de una base, de modo de sintetizar un compuesto de oxima de benzaldehído (II): Luego, a través de una reacción de cloración, se

15

produce un compuesto de cloruro de benzimidoil (III). Se puede obtener un compuesto de isoxazol (V) en el que R₄ se sustituye con metilo o amina a través de un método de síntesis generalmente utilizado (reacción por ciclado) utilizando acetoacetato de alquilo o cianoacetato de alquilo. De un compuesto derivado de fenil-isoxazol (V, R₄=metilo) o un compuesto (V, R₄=amina) incluyendo un grupo carboxilo y un grupo amina, se produce un compuesto derivado de fenil-isoxazol (VIa o VIb) utilizando 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropilo)carbodiimidehidrocloruro (EDCI) o hidroxibenzotriazol (HOBt) en presencia de una base.

El método de preparación de la invención puede ser aplicado preferentemente en un solvente en presencia de una base o un ácido. En la presente invención no hay limitación específica en el solvente, ácido o base, siempre que no tengan efectos adversos sobre la reacción. Por ejemplo, el solvente puede ser por lo menos de una clase seleccionada entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etanol, N,N-dimetil formamida, N-N dimetilacetamida, etilacetato, tert-butanol, tolueno y dioxano. La base puede ser por lo menos de una clase seleccionada entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, dietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio y nitrato de sodio y carbonato de cesio. El ácido puede ser de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido hidrocórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido brómico y ácido acético.

Los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con este método están comercialmente disponibles o se los puede comprar fácilmente. La reacción puede llevarse a cabo generamente bajo condiciones de refrigeración o calefacción. Después de la reacción, a través de un proceso post-tratamiento general, como cromatografía de columna, recristalización, etc., se puede purificar un compuesto final.

Mientras tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir infecciones virales, en la cual el compuesto representado por la Fórmula 1, o su derivado farmacéuticamente aceptable, es administrado en una cantidad efectiva a mamíferos, incluyendo seres humanos. Especialmente, la composición es efectiva para inhibir la infección causada por el virus de la influenza, y por lo tanto puede utilizarse efectivamente para el tratamiento de esta enfermedad.

Cuando se administran los compuestos de la invención destinados a ser efectivos para inhibir la enfermedad, la monodosis o dosis múltiple generalmente se encuentra en el rango de 0,01 a 750mg/kg por día, preferentemente de 0,1 a 100mg, y más preferentemente de 0,5 a 25mg. No obstante, la dosis específica para cada paciente en forma individual puede variar de acuerdo con el compuesto específico, con el peso, sexo, dieta del paciente, la hora de administración de la droga, el método de administración, el ratio de liberación, la relación de mezcla de la droga, el estado, edad del paciente, etc.

El compuesto de la invención puede ser administrado sin ser procesado en el tratamiento. Sin

embargo, el principio activo se administra preferentemente como formulación farmacéutica.

En este sentido, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica obtenida mezclando un compuesto representado por la Fórmula 1 o su derivado farmacéuticamente aceptable con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Además, el compuesto de la invención puede ser administrado por cualquier vía adecuada. Preferentemente, el compuesto es administrado por inyección o en forma oral.

Una preparación para inyección, por ejemplo, una suspensión acuosa o aceitosa estéril para inyección, puede prepararse utilizando un material apropiado, tal como un dispersante, un agente de humidificación o una suspensión aplicando el arte conocido. Como solvente se puede usar
10 agua, solución Ringer o solución NaCl isotónica. Además, generalmente se utiliza aceite fijo estéril como solvente o medio de suspensión. Para esto se puede utilizar cualquier aceite fijo no irritante, incluyendo monoglicérido o diglicérido. También se puede usar un ácido graso, como un ácido oleico para la preparación de la inyección.

Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras,
15 polvo y gránulos. Se prefieren las formulaciones en cápsulas y tabletas. Preferentemente, las formulaciones en tabletas y píldoras se preparan como drogas intestinales. La formulación para administración sólida puede ser preparada mezclando el compuesto activo de la invención representado por la Fórmula 1 con por lo menos un diluyente inerte (como sucrosa, lactosa, almidón), un lubricante (como estearato de magnesio), y un vehículo (como un agente
20 desintegrante, un agente ligante, etc.).

El compuesto de la invención tiene actividad inhibidora contra una cepa del virus de la influenza y puede utilizarse para el tratamiento y la prevención de la infección por el virus de la influenza con susceptibilidad a un inhibidor de la neuraminidasa o a un inhibidor de la replicación viral que inhibe la replicación viral, y contra otros virus similares. En la presente, puede utilizarse en
25 combinación con un agente terapéutico secundario con actividad contra el mismo virus. Este compuesto, por ejemplo, se puede utilizar en combinación con zanamivir, oseltamivir, amantadina, rimantadina o similares. La cantidad administrada de cada compuesto puede ser igual o diferente en comparación con la cantidad administrada del compuesto solo.

En adelante, se describirá la presente invención más en detalle con referencia a ejemplos de
30 preparación y ejemplos. No obstante, los ejemplos de preparación y los ejemplos se describen con fines ilustrativos exclusivamente y no limitan la presente invención.

Ejemplo de preparación 1

Síntesis de 2-(trifluorometil)benzaldehydeoxima

Se disolvió 2-(trifluorometil)benzaldehído (34,82g, 200,0mmol) en etanol (200mL), y se le
35 agregó hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) disuelto en agua purificada (50mL). Se le agregó ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol) disuelto en agua purificada (50mL), seguido de agitación durante 3 horas. Una vez completada la reacción se le agregó hielo al producto resultante. Se filtró el sólido producido, se lo lavó con agua purificada (600mL), y luego se lo secó de modo de producir el compuesto sólido requerido (32,15g, 171mmol, 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,23 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 11,63 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 2

Síntesis de 2-clorobenzaldehideoxima

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,37 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,37 (s, 1H), 11,28 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 3

Síntesis de 3-fluorobenzaldehideoxima

10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-fluorobenzaldehído (24,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (22,48g, 189mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,32 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,20 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 4

15 Síntesis de 2-fluorobenzaldehideoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 2-fluorobenzaldehído (24,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (25,96g, 189mmol, 93%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,22 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 8,15 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 5

Síntesis de 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 4-(trifluorometoxi)benzalaldehído (38,02g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (38,68g, 188mmol, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,38 (d, 2H), 7,72 (tt, 2H), 8,20 (s, 1H), 11,43 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 6

Síntesis de 2-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 2-(trifluorometoxi)benzalaldehído (38,03g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,6g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (38,67g, 188mmol, 94%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,76 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 7

Síntesis de 3-(trifluorometil)benzaldehydeoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-(trifluorometoxi)benzalaldehído (34,82g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y

ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,68g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (35,33g, 187mmol, 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,33 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,62 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 8

5 Síntesis de 3-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 1, utilizando 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (38,03g, 200,0mmol), hidróxido de sodio (12,00g, 300,0mmol) y ácido clorhídrico de hidroxilamina (16,6g, 240mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (39,74g, 193mmol, 97%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,53 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 11,71 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 9

Síntesis de N-hidroxi-2-(trifluorometil)bencimidoil cloruro

Se disolvió 2-(trifluorometil)benzaldehydeoxima (30,0g, 158,60mmol) en dimetilformamida (300mL), y se le agregó N-clorosuccinimida (23,31g, 174,46mmol), seguido de agitación
15 durante 15 horas. Una vez completada la reacción se evaporó al vacío la reacción resultante, se le agregó etilacetato (1,500mL), se la lavó con solución acuosa de cloruro de sodio (1,000mL) y agua purificada (1,000mL), respectivamente, se lo secó con sulfato de sodio anhidro, y se lo evaporó al vacío para formar el compuesto sólido amarillo pálido requerido (32,81g, 146,70mmol, 93%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,73 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,61 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 10

Síntesis de 2-cloro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 2-clorobenzaldehydeoxima 19,97g, 128,32mmol) y N-clorosuccinimida (18,85g,
25 141,14mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (20,04g, 105,21mmol, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 12,54 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 11

Síntesis de 3-fluoro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 3-fluorobenzaldehydeoxima 20,0g, 143,77mmol) y N-clorosuccinimida (21,12g, 158,12mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (22,52g, 129,79mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,37 (m, 1H), 7,60 (m, 3H)

35 Ejemplo de preparación 12

Síntesis de 2-fluoro-N-hidroxi benzimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 2-fluorobenzaldehydeoxima 20,0g, 143,76mmol) y N-clorosuccinimida (21,12g, 158,12mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (23,32g, 134,40mmol,

94%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,29 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 13

Síntesis de N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

- 5 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,51mmol) y N-clorosuccinimida (14,31g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (21,10g, 88,04mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,47 (dd, 1H), 7,72 (tt, 2H), 12,60 (s, 1H)

- 10 Ejemplo de preparación 14

Síntesis de N-hidroxi-2-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 4-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,50mmol) y N-clorosuccinimida (14,32g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (19,48g,

- 15 81,30mmol, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,49 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 12,67 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 15

Síntesis de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencimidoil cloruro

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando 3-(trifluorometil)benzaldehydeoxima (30,0g, 158,60mmol) y N-clorosuccinimida (23,31g, 174,46mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (33,81g, 151,22mmol, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,79 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 12,64 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 16

- 25 Síntesis de N-hidroxi-3-(trifluorometoxi)bencimidoil cloruro

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 9, utilizando dimetilformamida (240mL), 3-(trifluorometoxi)benzaldehydeoxima (20,0g, 97,50mmol) y N-clorosuccinimida (14,32g, 107,26mmol), se obtuvo el compuesto sólido amarillo pálido requerido (19,43g, 81,10mmol, 82%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 12,61 (s, 1H)

Ejemplo de preparación 17

Síntesis de metil-5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

- 35 Se disolvió N-hidroxi-2-(trifluorometil)benzimidazolcloruro (8,0g, 35,78mmol) y metilacetoacetato (8,30g, 71,56mmol) en metanol (160mL). Se agitó la solución resultante durante 30 minutos mientras se dejaba enfriar el reactor a -10°C . Luego se le agregó lentamente metóxido de sodio (5,80g, 107,34mmol). Se entibió el producto resultante a temperatura ambiente, se lo agitó durante 3 horas y se lo evaporó al vacío para eliminar el metanol. Luego se le agregó etilacetato (200mL). Se lavó el producto resultante con agua purificada (200mL) y con solución acuosa de cloruro de sodio saturado (200mL), respectivamente, se lo secó con sulfato de
40 sodio anhidro y se lo evaporó al vacío. Mediante cromatografía por columna se obtuvo el

compuesto blanco sólido purificado requerido (5,79g, 20,31mmol, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,75 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,90 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 18

5 Síntesis de metil-3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-cloro-N-hidroxibenzimidoil cloruro (8,0g, 42,10mmol), metilacetoacetato (9,78g, 84,20mmol) y metóxido de sodio (6,83g, 126,30mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,32g, 25,11mmol, 60%).

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,62 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 19

Síntesis de metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 3-fluoro-N-hidroxibenzimidoil cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilacetoacetato (10,07g, 92,18mmol) y metóxido de sodio (7,47g, 138,27mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,60g, 32,14mmol, 70%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,58 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 20

Síntesis de metil-3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato

20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-fluoro-N-hidroxibenzimidoil cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilacetoacetato (10,07g, 92,18mmol) y metóxido de sodio (7,47g, 138,27mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,84g, 33,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (m, 25 2H)

Ejemplo de preparación 21

Síntesis de metil-5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,74g, 22,36mmol, 67%).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)

Ejemplo de preparación 22

Síntesis de metil-5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,04g, 23,37mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,73 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,69 (m,

1H)

Ejemplo de preparación 23

Síntesis de metil-5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-
5 hidrox-3-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,0g, 35,78mmol), metilacetoacetato (8,30g, 71,56mmol) y metóxido de sodio (5,80g, 107,34mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,82g, 20,41mmol, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,97 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 24

10 Síntesis de metil-5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-
hidrox-3-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacetoacetato (7,76g, 66,78mmol) y metóxido de sodio (5,41g, 100,17mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (6,82g, 22,64mmol, 68%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,76 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,61 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 25

Síntesis de 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

Se disolvió metil 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 21,03mmol) en
metanol 60mL), se le agregó solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se lo agitó a
20 30°C durante 7 horas, y se lo evaporó al vacío para eliminar el metanol. Se lavó la solución remanente con etil acetato (20mL), y se neutralizó la capa acuosa con una solución acuosa de ácido hidroclicóric. Se filtró el cristal producido, se lo lavó con agua purificada (50mL), y luego se lo secó de modo de producir el compuesto sólido blanco requerido (5,48g, 20,12mmol, 96%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (s, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 13.12 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 26

Síntesis de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 23,84mmol), y solución acuosa de
30 hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,10g, 21,44mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,75 (s, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 13,00 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 27

35 Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,51mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,51g, 24,92mmol, 98%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,58 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H),13,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 28

Síntesis de 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
5 metil-3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,51mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,21g,
23,44mmol, 92%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 29

10 Síntesis de 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-metil(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución acuosa
de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (5,55g,
19,32mmol, 97%).

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (s, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 13,15 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 30

Síntesis de 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-metil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución
20 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(5,34g, 18,59mmol, 93%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (s, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 13,62 (brs,
1H)

Ejemplo de preparación 31

25 Síntesis de 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-metil-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 21,03mmol), y solución
acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(5,37g, 19,80mmol, 94%).

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,67 (s, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,80 (m, 3H),13,11 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 32

Síntesis de 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-metil-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,91mmol), y solución
35 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(5,47g, 19,04mmol, 96%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (s, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 13,57 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 33

Síntesis de metil-5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-2-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,14g, 41,74mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,13g, 28,42mmol, 85%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,59 (s, 3H), 6,12 (brs, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo de preparación 34

Síntesis de metil-5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-carboxilato

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-cloro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 42,10mmol), metilcianoacetato (5,22g, 52,63mmol) y metóxido de sodio (4,55g, 84,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (9,40g, 37,21mmol, 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,65 (s, 3H), 6,20 (brs, 2H), 7,41 (m, 4H)

Ejemplo de preparación 35

- 15 Síntesis de metil 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 3-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilcianoacetato (5,94g, 59,92mmol) y metóxido de sodio (4,98g, 92,18mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,42g, 35,64mmol, 77%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 3,92 (s, 3H), 6,30 (brs, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 36

Síntesis de metil -5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), 2-fluoro-N-hidroxibenzimidazol cloruro (8,00g, 46,09mmol), metilcianoacetato (5,94g, 59,92mmol) y metóxido de sodio (4,98g, 92,18mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,23g, 34,82mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 3,89 (s, 3H), 6,31 (brs, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 37

- 30 Síntesis de metil 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,31g, 43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,27g, 27,35mmol, 82%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,51 (s, 3H), 6,21 (brs, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,77 (d, 2H)

Ejemplo de preparación 38

Síntesis de metil 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilcianoacetato (4,31g,

43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (9,07g, 30,02mmol, 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,38 (s, 3H), 6,18 (brs, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,47 (m, 1H)

5 Ejemplo de preparación 39

Síntesis de metil-5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-3-(trifluorometil)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacianoacetato (4,14g, 41,74mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (7,46g, 26,06mmol, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,61 (s, 3H), 6,11 (brs, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 40

Síntesis de metil-5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 17, usando metanol (160mL), N-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzimidazol cloruro (8,00g, 33,39mmol), metilacianoacetato (4,31g, 43,41mmol) y metóxido de sodio (3,61g, 66,78mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (8,42g, 27,87mmol, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 3,42 (s, 3H), 6,22 (brs, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,53 (m, 2H)

Ejemplo de preparación 41

20 Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), 5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 20,96mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (4,06g, 14,92mmol, 71%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,81 (brs, 2H), 12,18 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 42

Síntesis de 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 23,75mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,66g, 15,33mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 7,45 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,85 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 43

35 Síntesis de 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), metil-5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,40mmol), y solución acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,08g, 13,86mmol, 55%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 6,28 (brs, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,44 (m, 3H)

Ejemplo de preparación 44

Síntesis de 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
5 metil-5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carboxilato (6,0g, 25,40mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (3,18g,
14,33mmol, 56%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 6,22 (brs, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 12,13
(brs, 1H)

10 Ejemplo de preparación 45

Síntesis de 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil-5-amino-3(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
15 (4,32g, 15,02mmol, 76%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,31 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,85 (brs, 2H), 12,01 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 46

Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
20 metil-5-amino-3(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(4,00g, 13,89mmol, 70%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,45 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,82 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 47

25 Síntesis de 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL), 5-
amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 20,96mmol), y solución acuosa de
hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (4,14g,
15,21mmol, 73%).

30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,87 (brs, 2H), 12,31 (brs, 1H)

Ejemplo de preparación 48

Síntesis de 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo de preparación 25, usando metanol (60mL),
metil 5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carboxilato(6,0g, 19,85mmol), y solución
35 acuosa de hidróxido de sodio al 3% (60mL), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(4,16g, 14,43mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 7,43 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,84 (brs, 2H), 12,04 (brs, 1H)

Ejemplo 1

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-

yl)metanona

Se disolvió 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil) hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina(332mg, 1,84mmol) en diclorometano (30mL), y se lo agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se lavó la solución resultante con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (30mL), agua purificada (30mL), y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30mL), respectivamente. Luego se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, se la concentró y purificó mediante cromatografía de columna de modo de obtener el compuesto sólido blanco requerido (528mg, 1,34mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,04 (m, 3H), 6,81 (t, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H)

Ejemplo 2

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (644mg, 1,33mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,58 (s, 3H), 2,75 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (d, 2H)

Ejemplo 3

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (602mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,64 (brs, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,13 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,06 (brs, 2H), 6,43 (brs, 1H), 6,53 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H)

Ejemplo 4

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloreto de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(504mg, 1,13mmol, 62%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,59 (s, 3H), 2,75 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,49 (brs, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,82 (d, 1H)

5 Ejemplo 5

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto requerido tipo gel (593mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,63 (brs, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (brs, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 1H)

Ejemplo 6

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (467mg, 1,08mmol, 59%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,64 (brs, H), 2,69 (s, 3H), 3,91 (brs, 4H), 6,78 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (m, 1H)

Ejemplo 7

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (451mg, 1,05mmol, 57%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,49 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,78 (brs, 2H), 3,50 (brs, 2H), 3,80 (brs, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,86 (m, 1H)

Ejemplo 8

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-

(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (548mg, 1,26mmol, 69%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 3,42 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,82 (m, 1H)

Ejemplo 9

Síntesis de (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-clorofenil)-
10 5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (437mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,40mmol, 76%).

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (s, 3H), 3,10 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,79 (s,
15 3H), 6,36 (t, 1H), 6,46 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H)

Ejemplo 10

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-
20 (dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (562mg, 1,41mmol, 76%).

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,70 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,96 (brs, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

- 25 Ejemplo 11

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-(fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona

- De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-
30 diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (619mg, 1,43mmol, 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 400MHz, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,66 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,44 (m, 3H)

Ejemplo 12

- 35 Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(612mg, 1,55mmol, 84%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,19 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,80 (brs, 2H), 3,93 (brs, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 13

- 5 Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
10 (586mg, 1,48mmol, 81%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (brs, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 14

- Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona
15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido
20 requerido (506mg, 1,17mmol, 64%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,59 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,88 (brs, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,42 (m, 3H)

Ejemplo 15

- Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona
25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto
blanco sólido requerido (486mg, 1,27mmol, 69%).

- 30 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,78 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 16

- Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(3-
35 (fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto
blanco sólido requerido (462mg, 1,21mmol, 66%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,58 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,00 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 4,02

(brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,51 (m, 2H)

Ejemplo 17

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (511mg, 1,33mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,55 (s, 3H), 2,66 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,44 (brs, 2H), 3,88 (brs, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 18

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (578mg, 1,51mmol, 82%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,71 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 6,10 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 19

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-(fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (587mg, 1,35mmol, 74%).

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz, δ) = 2,57 (s, 3H), 2,79 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo 20

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (622mg, 1,57mmol, 86%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,57 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,11 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,83 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,43 (brs, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (dd, 2H)

Ejemplo 21

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (532mg, 1,35mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,91 (4,1H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H)

10 Ejemplo 22

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (501mg, 1,15mmol, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,62 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,54 (m, 2H)

20 Ejemplo 23

Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,42mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,78 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 24

30 Síntesis de (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (433mg, 1,13mmol, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,57 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 4,01 (brs, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,58 (m, 2H)

Ejemplo 25

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ácido carboxílico (407mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

5 (538mg, 1,40mmol, 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,87 (brs, 4H), 3,05 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 26

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

10

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,94 (brs, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,04 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)

Ejemplo 27

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

20

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (589mg,

25 1,17mmol, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,55 (s, 3H), 2,68 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,89 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,74 (dd, 2H)

Ejemplo 28

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

30

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (353mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

35 (622mg, 1,35mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (s, 3H), 2,64 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H)

Ejemplo 29

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (353mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (604mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (brs, 5H), 2,98 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,78 (brs, 2H)

10 Ejemplo 30

Síntesis de (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (574mg, 1,15mmol, 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (s, 3H), 2,65 (brs, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 7,10 (brs, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,77 (d, 2H)

20 Ejemplo 31

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,08 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)

30 Ejemplo 32

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,02mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (s, 3H), 2,63 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H)

Ejemplo 33

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (610mg, 1,35mmol, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 4,47 (brs, 4H), 6,96 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,75 (d, 2H)

Ejemplo 34

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (593mg, 1,32mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,56 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,01 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,81 (brs, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 35

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (381mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (652mg, 1,30mmol, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,27 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H)

Ejemplo 36

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (564mg,

1,22mmol, 66%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (s, 3H), 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H)

5 Ejemplo 37

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (570mg, 1,24mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,99 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,77 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H)

Ejemplo 38

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (486mg, 0,97mmol, 53%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,61 (s, 3H), 2,69 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,68 (dd, 1H)

Ejemplo 39

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%).-----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,04 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,91 (brs, 2H), 6,76 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 40

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto

5 blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,39 (brs, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,89 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,86 (brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H)

Ejemplo 41

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

10

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (s, 3H), 2,91 (brs, 4H), 3,51 (brs, 4H), 6,94 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (m, 1H)

Ejemplo 42

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

20

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

25 (536mg, 1,24mmol, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,09 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 2H)

Ejemplo 43

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

30

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

35 (644mg, 1,24mmol, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 2H)

Ejemplo 44

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-

yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (602mg, 1,37mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,61 (brs, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (brs, 2H), 3,46 (brs, 2H), 4,12 (brs, 2H), 6,48 (brs, 1H), 6,6.50 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (m, 2H)
Ejemplo 45

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (524mg, 1,18mmol, 64%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,59 (s, 3H), 2,73 (brs, 2H), 2,08 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,47 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (m, 2H)

Ejemplo 46

Síntesis de (5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (501mg, 1,04mmol, 56%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,28 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 3,54 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,85 (m, 2H)

Ejemplo 47

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (438mg, 1,02mmol, 55%). -----

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,67 (s, 3H), 2,71 (brs, 4H), 3,89 (brs, 4H), 6,81 (m, 4H), 7,36

(m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,86 (m, 2H)

Ejemplo 48

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 5 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (466mg, 1,08mmol, 59%).
- 10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,48 (brs, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,77 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,84 (m, 2H)

Ejemplo 49

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,31mmol, 71%).
- 20 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,68 (s, 3H), 2,94 (brs, 4H), 3,38 (brs, 4H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,84 (m, 2H)

Ejemplo 50

Síntesis de (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,21mmol, 65%).
- 30 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,53 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (brs, 2H), 3,48 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,61 (m, 2H)

Ejemplo 51

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

- 35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (381mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (602mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,59 (brs, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,12 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (m, 2H)

Ejemplo 52

Síntesis de (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (564mg, 1,22mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,69 (s, 3H), 2,72 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,58 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 53

Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,37mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,68 (brs, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,76 (brs, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,65 (m, 2H)

Ejemplo 54

Síntesis de (5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto tipo gel requerido (501mg, 1,00mmol, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (s, 3H), 2,70 (brs, 2H), 3,21 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,68 (m, 2H)

Ejemplo 55

Síntesis de (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol

(299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (502mg, 1,12mmol, 61%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 4H), 2,69 (s, 3H), 3,49 (brs, 4H), 6,74 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

5 Ejemplo 56

Síntesis de (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,34 (brs, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,85 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

15 Ejemplo 57

Síntesis de (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)isoxazol-4-ácido carboxílico (500mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (536mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (s, 3H), 2,94 (brs, 4H), 3,58 (brs, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (m, H)

25 Ejemplo 58

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440 mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (532mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,73 (brs, 2H), 6,09 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 59

35 Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

(577mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,98 (brs, 4H), 3,43 (brs, 4H), 6,86 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,50 (m, 5H)

Ejemplo 60

- 5 Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona
De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
10 (516mg, 1,25mmol, 68%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,88 (brs, 4H), 3,43 (brs, 4H), 3,71 (s, 3H), 6,38 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,51 (m, 4H)

Ejemplo 61

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 15 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
(523mg, 1,27mmol, 69%).

- 20 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,66 (brs, 4H), 3,40 (brs, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,57 (m, 1H)

Ejemplo 62

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

- 25 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-tribluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,40mmol, 76%).

- 30 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 63

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 35 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (504mg, 1,26mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,80

(m, 4H), 7,31 (s, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,53 (m, 1H)

Ejemplo 64

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (518mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,99 (brs, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,56 (m, 1H)

Ejemplo 65

Síntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (440mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (561mg, 1,40mmol, 76%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,84 (brs, 4H), 3,45 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 66

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (508mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,05 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 67

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (596mg, 1,37mmol, 74%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, 400MHz, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (brs, 2H), 7,43 (m, 3H)

Ejemplo 68

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-

yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (601mg, 1,52mmol, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,42 (brs, 1H), 6,53 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H)

10 Ejemplo 69

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (482mg, 1,21mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H), 3,89 (brs, 2H), 6,75 (brs, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H)

20 Ejemplo 70

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (639mg, 1,47mmol, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (brs, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,45 (m, 1H)

30 Ejemplo 71

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (483mg, 1,26mmol, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,99 (brs, 2H), 6,83 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H)

Ejemplo 72

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (312mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (381mg, 0,81mmol, 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,42 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,41 (brs, 2H), 7,48 (m, 3H)

10 Ejemplo 73

Síntesis de (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,32mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,91 (brs, 4H), 3,50 (brs, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,46 (m, 3H)

Ejemplo 74

20 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (533mg, 1,39mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,69 (brs, 2H), 2,92 (brs, 2H), 3,40 (brs, 2H), 3,85 (brs, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,56 (m, 2H)

Ejemplo 75

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (613mg, 1,49mmol, 81%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,22 (brs, 2H), 3,87 (brs, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,57 (m, 2H)

Ejemplo 76

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

5 (558mg, 1,41mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,64 (brs, 2H), 3,19 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (brs, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (m, 2H)

Ejemplo 77

10 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

15 (464mg, 1.170,64mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,57 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,95 (brs, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 78

20 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (596mg, 1,37mmol, 75%).

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,90 (brs, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,32 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

Ejemplo 79

30 Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto

35 blanco sólido requerido (412mg, 1,08mmol, 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,07 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,77 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,63 (m, 2H)

Ejemplo 80

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-(piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto
5 blanco sólido requerido (439mg, 1,15mmol, 62%).-----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 4,01 (brs, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,63 (m, 2H)

Ejemplo 81

Síntesis de (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,40mmol, 76%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,89 (brs, 4H), 3,49 (brs, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,54 (m, 2H)

Ejemplo 82

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (576mg, 1,28mmol, 70%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,71 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,07 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 83

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (713mg, 1,42mmol, 77%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,45 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 84

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido

5 (592mg, 1,28mmol, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,32 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 85

10 Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco -sólido requerido

15 (559mg, 1,21mmol, 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 2,95 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H)

20 Ejemplo 86

Síntesis de (5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,27mmol, 69%).

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,13 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,58 (m, 1H)

30 Ejemplo 87

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (608mg, 1,36mmol, 73%).

35

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,98 (brs, 2H), 6,71 (m, 4H), 7,31 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (m, 1H)

Ejemplo 88

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (551mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (brs, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,61 (m, 1H)

Ejemplo 89

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (607mg, 1,35mmol, 73%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,87 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,62 (m, 1H)

Ejemplo 90

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (573mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,39 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,04 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 7,42 (brs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,79 (m, 1H)

Ejemplo 91

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,38 (brs, 2H), 3,76 (brs, 2H),

6,66 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,41 (brs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,78 (m, 1H)

Ejemplo 92

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (549mg, 1,23mmol, 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 3,81 (brs, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,51 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H)

Ejemplo 93

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (473mg, 1,06mmol, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,72 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,75 (m, 1H)

Ejemplo 94

Síntesis de (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (631mg, 1,30mmol, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,15 (brs, 4H), 3,37 (brs, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 95

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-

(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (434mg, 1,00mmol, 55%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,89 (m, 2H), 6,79

5 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 96

Síntesis de 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-
10 (2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (471mg, 1,09mmol, 59%). -----

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,01 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 4,09 (brs, 2H), 6,81

15 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,42 (brs, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,78 (m, 1H)

Ejemplo 97

Síntesis de (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-
20 (trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (603mg, 1,39mmol, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 2,86 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,43

25 (brs, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,76 (m, 1H)

Ejemplo 98

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-
30 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (533mg, 1,18mmol, 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,43 (brs, 2H), 3,70 (brs, 2H), 6,08

35 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (d, 3H), 7,44 (d, 2H)

Ejemplo 99

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (688mg, 1,37mmol, 75%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,72 (brs, 2H), 3,03 (brs, 2H), 3,47 (brs, 2H), 3,71 (brs, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 100

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (588mg, 1,27mmol, 69%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,65 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,40 (brs, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,30 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 101

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (603mg, 1,30mmol, 71%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 2,95 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,78 (brs, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,32 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H)

Ejemplo 102

- 30 Síntesis de (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (597mg, 1,19mmol, 65%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 7,02 (brs, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,58 (m, 1H)

Ejemplo 103

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,26mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,34 (brs, 2H), 3,94 (brs, 2H), 6,71 (m, 4H), 7,33 (brs, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,42 (d, 2H)

10 Ejemplo 104

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (591mg, 1,32mmol, 72%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,04 (brs, 2H), 3,33 (brs, 2H), 4,03 (brs, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,46 (d, 2H)

20 Ejemplo 105

Síntesis de (5-amino-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (621mg, 1,38mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,83 (brs, 4H), 3,47 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,62 (d, 2)

30 Ejemplo 106

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (566mg, 1,31mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,14 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 107

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (633mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,73 (brs, 2H), 3,08 (brs (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (brs, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 108

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (549mg, 1,23mmol, 67%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,18 (brs, 2H), 3,30 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,69 (m, 2H)

Ejemplo 109

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (473mg, 1,06mmol, 58%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,12 (brs, 2H), 3,37 (brs, 2H), 3,79 (brs, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,74 (brs, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,70 (m, 2H)

Ejemplo 110

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido

requerido (631mg, 1,30mmol, 71%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (brs, 2H), 3,14 (brs, 4H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,45 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 2H)

Ejemplo 111

- 5 Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol
10 (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (460mg, 1,06mmol, 58%). -----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,69 (brs, 4H), 3,82 (brs, 4H), 6,72 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,73 (m, 1H)

15 Ejemplo 112

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol
20 (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (492mg, 1,14mmol, 62%). -----

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,62 (brs, 2H), 3,02 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 4,09 (brs, 2H), 6,85
25 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (brs, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 2H)

Ejemplo 113

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido
30 (603mg, 1,39mmol, 75%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 2,89 (brs, 4H), 3,46 (brs, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,31
35 (m, 1H), 7,47 (brs, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (m, 2H)

Ejemplo 114

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-

(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (538mg, 1,19mmol, 65%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,74 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,69 (brs, 2H), 6,12 (m, 3H), 6,78 (t, 1H), 7,33 (brs, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 115

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (425mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (652mg, 1,31mmol, 71%).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,75 (brs, 2H), 3,09 (brs, 2H), 3,51 (brs, 2H), 3,78 (brs, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,37 (brs, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,69 (m, 1H)

Ejemplo 116

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 20 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (562mg, 1,22mmol, 66%).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,63 (brs, 2H), 3,15 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,82 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,43 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,77 (dd, 1H)

Ejemplo 117

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona

- 30 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (354mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (622mg, 1,35mmol, 73%).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 2,99 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,71 (brs, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H)

Ejemplo 118

Síntesis de (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(3-trifluorometil)fenil)piperazina (424mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (542mg, 1,19mmol, 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,60 (brs, 2H), 3,10 (brs, 2H), 3,35 (brs, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,65 (m, 1H)

10 Ejemplo 119

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 4-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (601mg, 1,34mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,32 (brs, 2H), 3,95 (brs, 2H), 6,69 (m, 4H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,72 (m, 1H)

20 Ejemplo 120

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando dimetilformamida (15mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol), hidroxibenzotriazol (299mg, 2,21mmol) y 2-piperazina-1-yl)fenol (328mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (588mg, 1,31mmol, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,61 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 4,02 (brs, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,31 (brs, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,66 (m, 1H)

30 Ejemplo 121

Síntesis de (5-amino-3-(3-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (332mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (609mg, 1,35mmol, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, δ) = 2,81 (brs, 4H), 3,45 (brs, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,34 (brs, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,68 (m, 1H)

Ejemplo 122

Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(clorofenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (439mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (422mg, 1,12mmol, 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,14 (m, 5H), 1,66 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,81 (q, 2H), 3,76 (d, 2H), 4,05 (q, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,57 (m, 1H)

10 Ejemplo 123

Síntesis de metil-1-(5-amino-3-(2-(fluorofenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (409mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y metil piperazina-4-carboxilato (263mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (463mg, 1,33mmol, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,58 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,64 (m, 2H)

Ejemplo 124

20 Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (530mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (429mg, 1,00mmol, 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,16 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,83 (q, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,41 (brs, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,59 (m, 1H)

Ejemplo 125

30 Síntesis de etil-1-(5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperidina-4-carboxilato

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, usando diclorometano (30mL), 5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-ácido carboxílico (501mg, 1,84mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)hidrocloruro de carbodiimida (388mg, 2,02mmol) y etil piperazina-4-carboxilato (289mg, 1,84mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (495mg, 1,20mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) = 1,13 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,76 (q, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,09 (q, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (brs, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,81 (m, 1H)

Ejemplo 126

Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona ácido hidrolórico

Se disolvió (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona (100mg, 0,20mmol) en acetona (10mL), se lo dejó enfriar a 0°C, y lentamente se le agregó etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol). Se agitó el producto resultante a temperatura ambiente durante 8 horas, se lo filtró y dejó secar de modo de obtener el compuesto blanco sólido requerido (84mg, 1,20mmol, 78%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,55 (s, 3H), 2,78 (brs, 2H), 3,14 (brs, 2H), 3,28 (brs, 2H), 3,58 (brs, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (m, 2H)

10 Ejemplo 127

Síntesis de (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona(82mg, 0.20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (58mg, 0,13, 65%).

¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,56 (s, 3H), 2,74 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,72 (brs, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,66 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,66 (m, 1H)

Ejemplo 128

20 Síntesis de etil-1-(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperazina-4-carboxilato ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), etil-1-(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonil)piperazina-4-carboxilato (85mg, 0,20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (64mg, 0,14mmol, 69%).

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, δ) = 1,18 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,82 (q, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (brs, 2H), 7,72 (m, 1H)

Ejemplo 129

30 Síntesis de (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descripta en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl) metanona(90mg, 0,20mmol) y etanol hidrolórico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco sólido requerido (53mg, 0,11mmol, 55%).

35 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,36 (brs, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,87 (brs, 2H), 3,31 (brs, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,39 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,87 (m, 1H)

Ejemplo 130

Síntesis de (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona ácido hidrolórico

De manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), 3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona(76mg, 0.20mmol) y etanol hidroclico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco s3lido requerido (48mg, 0,12mmol, 57%).

- 5 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,48 (brs, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,86 (brs, 2H), 3,17 (brs, 2H), 3,84 (brs, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (m, 2H)

Ejemplo 131

S3ntesis de (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona 3cido hidroclico

- 10 De manera similar a la descrita en el Ejemplo 126, usando acetona (10mL), (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona(83mg, 0,20mmol) y etanol hidroclico (10%, 73mg, 0,20mmol), se obtuvo el compuesto blanco s3lido requerido (63mg, 0,14mmol 70%).

- 15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO, δ) = 2,58 (brs, 4H), 3,29 (brs, 2H), 3,53 (brs, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,49 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,66 (m, 4H)

Ejemplo experimental 1: Ensayo de reducci3n usando virus de la influenza que expresan GFP

- Se infect3 una c3lula (MDCK) con un virus de la influenza (K09) que expresa GFP (prote3na de fluorescencia verde) durante 1 hora, se lo cultiv3 en un medio al que se le agreg3 un compuesto a diferentes concentraciones. Una vez transcurridas 24 a 72 horas, a trav3s de un microscopio
20 fluorescente, se observ3 una se3al GFP. Luego, se utiliz3 una c3lula no tratada con un virus ni con un compuesto, y una c3lula infectada s3lo con un virus de la influenza como grupos de control. Si el compuesto tiene un efecto antiviral, se puede observar que la se3al GFP disminuye a medida que aumenta la concentraci3n del compuesto.

Ejemplo experimental 2: Efecto viricida por ensayo de reducci3n de placa

- 25 En este experimento, antes de infectar una c3lula con el virus, se trat3 al virus directamente con un compuesto a fin de determinar si el compuesto tiene un efecto sobre la inhibici3n de la penetraci3n celular del virus de la influenza. Para esto, primero se hizo reaccionar un compuesto a diferentes concentraciones con un virus de la influenza a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se infect3 la c3lula MDCK con el virus durante 1 hora, se lav3 con PBS, y se lo cultiv3 en
30 un medio que conten3a agar oxoide al 2%. A las 72 horas se procedi3 a la tinci3n de la c3lula con cristal violeta. Luego se observ3 si se formaba una placa. En las posiciones a las que se les agreg3 el compuesto a diferentes concentraciones, se compar3 la cantidad y el tama3o de las placas con las de los grupos de control. Luego se determin3 el EC50 mediante el an3lisis de la actividad antiviral.

- 35 Ejemplo experimental 3: Ensayo de citotoxicidad usando MTT(3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil-2H-bromuro de tetrazolio)

En este experimento se infect3 una c3lula con un virus y luego se trat3 al virus directamente con un compuesto a fin de determinar si la c3lula infectada por el virus presentaba toxicidad. Para esto, se infect3 una c3lula (MDCK) con un virus de la influenza (K09) durante 1 hora, y se lo

trató con el compuesto a diferentes concentraciones durante 24 horas. Luego se trató la célula con un reactivo MTT durante 1 hora. Una vez transcurrida 1 hora, se disolvió un cristal de formazan producido por el reactivo MTT en DMSO, y se midió la absorbancia con un lector de ELISA a fin de determinar el CC50.

- 5
- Se realizó el ensayo de eficacia antiviral del compuesto de la invención con los compuestos de los Ejemplos de la presente especificación desde el Ejemplo Experimental 1 al Ejemplo Experimental 3. Como resultado, se determinó que el compuesto de la invención tiene una estructura de Fórmula que presenta actividad antiviral.
- Entre los compuestos de los Ejemplos de la presente especificación, se determinó a través de un
- 10
- ensayo de reducción que aproximadamente 30 compuestos presentan actividad antiviral después de la infección intracelular de un virus.
- Estos compuestos fueron sometidos al ensayo MTT y a un ensayo de reducción y se midieron los valores de EC50, CC50 y el IS (índice selectivo). Los resultados se indican en la Tabla 1 a continuación.
- 15
- 1) EC50 (Concentración efectiva 50%): medida por ensayo de reducción. Una concentración mínima del compuesto, a la cual la cantidad de placas se reduce a la mitad o más en comparación con las del grupo de control.
- 2) EC50 (Concentración de citotoxicidad 50%): medida por ensayo MTT. Una concentración máxima del compuesto, a la cual la cantidad de células se reduce a la mitad o más en
- 20
- comparación con las del grupo de control.
- 3) IS (índice selectivo): Valor indicado por CC50/EC50

[Tabla 1]

		Resultado del ensayo de reducción		Ensayo MTT (Ejemplo experimental 3)	Valor IS
		Reducción de GFP (Ej. experiment al 1)	Reducción de placa (Ej. experimental 2)		
		efecto	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	K09
Control	Oseltamivir	X	0,3905	625 a 1250	1600,51 a 3201,024
1	Ejemplo 3	O	0,33 a 0,65	308 a 628	473,84 a 1903,03
2	Ejemplo 4	O	12,5 a 25	78,12 a 156,25	3,125 a 12,5
3	Ejemplo 9	O	0,195 a 0,39	312,5 a 625	801,282 a 3205,128
4	Ejemplo 11	O	<0,16	287 a 625	> 1793 o > 3906
5	Ejemplo 12	O	3,125	78,125 a 156,25	25 a 50
6	Ejemplo 16	O	0,39	78,12	200,321
7	Ejemplo 27	O	2,4 a 3,9	9,77 a 19,53	2,5 a 8,13
8	Ejemplo 35	O	0,395 a 0,781	312,5 a 625	400,128 a 1582,278
9	Ejemplo 36	O	1,56	500 <	320 <
10	Ejemplo 43	X	X	2500	X
11	Ejemplo 51	O	2,4 a 3,9	15,25 a 25,92	3,91 a 10,80
12	Ejemplo 53	O	3,12	500 <	160 <
13	Ejemplo 60	O	0,1952	500 <	2560,82 <
14	Ejemplo 61	O	0,39	62,5 a 125	159,94 a 319,89
15	Ejemplo 67	O	2,4 a 3,9	10,12 a 21,25	2,59 a 8,85

16	Ejemplo 68	O	17,5 a 29	88,12 a 136,75	3,03 a 7,81
17	Ejemplo 72	O	25 a 50	15,62 a 31,25	0,31 a 1,25
18	Ejemplo 75	O	50 <	625 a 1250	12,5 a 25,0
19	Ejemplo 83	O	0,65 a 1,5	150,3 a 189,64	100,2 a 291,75
20	Ejemplo 91	O	12,45 a 25,80	18,35 a 29,87	0,71 a 2,39
21	Ejemplo 92	O	21 a 45	14,62 a 33,52	0,32 a 1,59
22	Ejemplo 99	O	21 a 45	14,62 a 33,52	0,32 a 1,59
23	Ejemplo 100	O	29 a 37	18,45 a 46,53	0,49 a 12,57
24	Ejemplo 107	O	2,72 a 3,9	122,25 a 170,50	31,34 a 62,68
25	Ejemplo 109	O	1,52 a 3,5	147,25 a 190,64	42,07 a 125,4
26	Ejemplo 112	O	25 a 50	16,5 a 34,27	0,33 a 1,37
27	Ejemplo 115	O	21 a 45	15,5 a 35,75	0,34 a 1,70
28	Ejemplo 116	O	15 a 32	13,65 a 25,64	0,42 a 1,70
29	Ejemplo 122	O	4,5 a 8,5	160,59 a 320,75	18,89 a 71,27
30	Ejemplo 124	O	3,125 a 6,25	312,5	50 a 100

* O=efectivo, X=inefectivo.

De los compuestos de los Ejemplos de esta especificación, se sometieron algunos compuestos que muestran una actividad antiviral altamente efectiva, los del Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 9, Ejemplo 11, Ejemplo 12, Ejemplo 16, Ejemplo 35, Ejemplo 60 y Ejemplo 124, a ensayos de

5 eficacia de drogas antivirales contra el novel virus de la influenza (K09 y B/Field), el virus de la influenza H1N1 (solomon) y la cepa viral resistente a oseltamivir de acuerdo con el método de los Ejemplos experimentales 2 y 3. En la Tabla 2 a continuación se exponen los resultados:

[Table 2]

Oseltamivir	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,3905	625 a 1250	1600,512 a 3201,024
B/Field	6,25		200 a 100
Solomon	3,125 a 6,25		100 a 400
Cepa resistente a oseltamivir	50		12,5 a 25
Ejemplo 3	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,33 a 0,65	308 a 628	473,84 a 1903,03
B/Field	50 <		6,16 > o 12,56 >
Solomon	0,064 a 0,094		3276,59 a 9812,50
Cepa resistente a oseltamivir	0,064 a 0,094		3276,59 a 9812,50
Ejemplo 4	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	12,5 a 25	78,125 a 156,25	3,125 a 12,5
B/Field	50 <		1,563 >
Solomon	12,5		6,25 a 12,5
Cepa resistente a oseltamivir	50		1,563 a 3,125
Ejemplo 9	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,195 a 0,39	312,5 a 625	801,282 a 3205,128
B/Field	50 <		6,25 > o 12,5 >
Solomon	0,048 a 0,097		3221,649 a 13020,833
Cepa resistente a oseltamivir	0,048 a 0,097		3221,649 a 13020,833
Ejemplo 11	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	<0,16	287 a 625	> 1793 o > 3906
B/Field	4,25		67,529 a 147,058
Solomon	0,087 a 0,199		1442,211 a 7183,908
Cepa resistente a	0,195		1471,794 a 3205,128

oseltamivir			
Ejemplo 12	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	3,125	78,125 a 156,25	25 a 50
B/Field	50 <		1,563 > o 3,125 >
Solomon	0,781		100,032 a 200,064
Cepa resistente a oseltamivir	1,562		50,016 a 100,032
Ejemplo 16	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,39	78,125	200,321
B/Field	25		3,125
Solomon	0,097 a 0,195		400,641 a 805,412
Cepa resistente a oseltamivir	0,39 a 0,781		100,032 a 200,321
Ejemplo 35	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,395 a 0,781	312,5 a 625	400,128 a 1582,278
B/Field	6,25		50 a 100
Solomon	0,097 a 0,195		1602,564 a 6443,298
Cepa resistente a oseltamivir	0,195		1602,564 a 3205,128
Ejemplo 60	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	0,1952	500 <	2560,82 <
B/Field	6,25		80 <
Solomon	0,053 a 0,094		5319,148 < o 9433,962 <
Cepa resistente a oseltamivir	0,053 a 0,094		5319,148 < o 9433,962 <
Ejemplo 124	EC50(µg/ml)	CC50(µg/ml)	Valor IS
K09	3,125 a 6,25	312,5	50 a 100
B/Field	50 <		6,25 >
Solomon	6,25		50
Cepa resistente a oseltamivir	25		12,5

Como se indica en la Tabla 1, se puede ver a partir de los resultados que el valor IS obtenido por EC50 y CC50 fue más alto en los compuestos del Ejemplo 11, Ejemplo 35 y Ejemplo 60. Especialmente, la mayoría de los compuestos de los ejemplos de la presente especificación mostraron un alto efecto en la inhibición de la propagación de una infección viral intracelular.

- 5
- Actualmente, se utiliza oseltamivir (tamiflu) y zanamivir (relenza) como agente terapéutico inhibidor de neuraminidasa en relación con la liberación de un virus de la influenza que inhibe el movimiento del virus a las células no infectadas. Además, se utilizan otros agentes terapéuticos inhibidores del canal iónico M2 del virus de la influenza, tales como amantadina y rimantadina. No obstante, a partir de algunos resultados de investigaciones se ha reportado el descubrimiento
- 10
- de un virus influenza mutante, resistente a oseltamivir. Esto se debe a que el virus de la influenza es un virus ARN que puede mutar más fácilmente que los virus ADN. Por tal motivo, como ha aumentado la incidencia y los efectos colaterales de los virus resistentes a oseltamivir, existe la urgente necesidad de desarrollar un agente terapéutico novel, efectivo contra el virus de la influenza.
- 15
- Los compuestos que muestran un alto efecto antiviral sobre una cepa de virus resistente a oseltamivir (tamiflu), como los del Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 9, Ejemplo 11, Ejemplo 12, Ejemplo 16, Ejemplo 35, Ejemplo 60, y Ejemplo 124 y sus derivados, son drogas muy útiles para

el desarrollo de un novel agente terapéutico efectivo contra el virus de la influenza.

Ejemplo experimental 4

Prueba de toxicidad aguda a través de la administración oral en una rata

Se determinó la toxicidad aguda del compuesto de la invención a través de la administración oral en una rata. Como se prevé que se administre el compuesto por vía oral en una situación clínica, se seleccionó la forma de administración oral. Se sometió una rata macho de 6 semanas (Rata SD, 220±30g) a cuarentena y se la aclimató durante 1 semana bajo condiciones de iluminación de 12 horas (08:00~20:00), a una luminosidad de 150~300 Lux a 22 ± 3°C, a una humedad relativa de 50 ± 20%, mientras se la alimentaba con pienso y agua. Cada grupo control y grupo experimental incluía 8 ratas. Al grupo control se le administró oralmente 0,5% HPMC, y al grupo experimental se le administró oralmente un material (a diferentes concentraciones) suspendido en 0,5% HPMC, usando una sonda en una cantidad proporcional al peso medido de cada individuo.

Se estableció una concentración de 2000mg/kg de la droga administrada al grupo experimental (la concentración más alta para la administración de monodosis en un ensayo no clínico) y 1000mg/kg, y 500mg/kg (con una relación común). Se observaron los síntomas durante 14 días a partir de la administración de la dosis mientras se registraban los cambios de peso. Se realizó la autopsia de los animales que murieron durante el estudio y se observaron y registraron las anomalías de los principales órganos (corazón, hígado, pulmón, bazo, riñón e intestino grueso). El último día del estudio (el día 14 a partir de la administración), se sometió a todos los individuos a autopsia y se observaron los cambios de los órganos provocados por el material del estudio y se los comparó con los del grupo control. En el grupo control no habían muerto ratas y no se observaron anomalías en la autopsia.

A cada grupo se le administró por vía oral una concentración de 500mg/kg, 1000mg/kg, y 2000mg/kg. Durante 14 días a partir de la administración, siguiendo el método del estudio, se observaron los síntomas clínicos. El último día del estudio (el día 14 a partir de la administración), se observaron los cambios en los órganos a simple vista durante la autopsia. El grupo control y los grupos experimentales a los que se les administró 500mg/kg, 1000mg/kg, y 2000mg/kg no mostraron síntomas premonitorios inmediatamente después de la administración. Además, en los grupos a los que se les administraron distintas cantidades no murió ningún individuo. Todos los grupos de administración mostraron un aumento de peso similar, independientemente de la cantidad de droga administrada durante el período de observación. No se observaron respuestas anormales y tampoco se observaron peculiaridades a partir de los resultados de la autopsia. Los resultados de este experimento se indican en la Tabla 3, a partir de los cuales se determinó que los compuestos de los ejemplos tienen un valor LD50 de 2000mg/kg o más en la administración oral. A partir de este resultado se puede determinar que el compuesto de la invención es un material seguro en términos de toxicidad aguda.

[Table 3]

	Ejemplo No.	LD50
Control	Oseltamivir	2.000 <
1	3	2.000 <

2	4	2.000 <
3	9	2.000 <
4	11	2.000 <
5	12	2.000 <
6	16	2.000 <
7	27	2.000 <
8	35	2.000 <
9	60	2.000 <
10	61	2.000 <
11	83	2.000 <
12	107	2.000 <
13	109	2.000 <
14	122	2.000 <
15	124	2.000 <

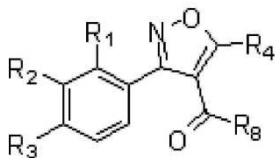
Aplicabilidad industrial

Aunque se han descripto varias realizaciones ejemplares de la presente invención con fines ilustrativos, los expertos en el arte apreciarán que resulta posible introducir modificaciones, agregados y sustituciones sin alejarse del alcance y espíritu de la invención que se presenta en las reivindicaciones que se acompañan.

5

Reivindicaciones

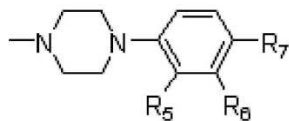
1. Un compuesto representado por la Fórmula 1 citada a continuación o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable:



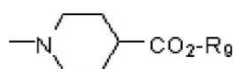
Fórmula 1

5 donde en la Fórmula 1, R₁, R₂ y R₃, cada uno independientemente, representa hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa metilo o amina, y

R₈ es sustituido con un radical de la Fórmula 2 a continuación, o sustituido con un radical de la Fórmula 3 a continuación,



Fórmula 2



Fórmula 3

en la que, R₅, R₆ y R₇ cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno, y R₉ representa alquilo inferior.

15 2. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, preferentemente flúor o cloro, R₄ representa metilo, o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno
20 independientemente, representan hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o halógeno.

dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi, R₄ representa metilo o amina, y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente representa hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, trifluorometilo o hidroxilo; o

25 R₁ representa halógeno, preferentemente cloro, R₄ representa metilo o amina, R₂, R₃, R₅, y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa alquilo, preferentemente metoxi.

3. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 2 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometilo, o trifluorometoxi, R₂ y R₃ representan hidrógeno, R₄ representa
30 metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, metoxi o cloro;

R₁ representa cloro, R₄ representa metilo, R₂, R₃, R₅ y R₇ cada uno representa hidrógeno y R₆ representa metoxi; o

R₂ representa flúor, trifluorometilo o trifluorometoxi, R₁ y R₃ cada uno representa hidrógeno, R₄

representa metilo o amina y entre R₅, R₆ y R₇, uno o dos, cada uno independientemente representan hidrógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo o cloro.

4. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈,

- 5 dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno o halógeno, R₄ representa amina, y R₉ representa alquilo inferior, o

R₄ representa amina, dos entre R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno, el restante representa trifluorometilo, flúor o trifluorometoxi y R₉ representa metilo o etilo.

- 10 5. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, según la reivindicación 1, en la que el radical de la Fórmula 3 es sustituido por R₈, R₁ representa trifluorometoxi, R₂ y R₃ cada uno representa hidrógeno, R₄ representa amina y R₉ representa etilo.

6. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable

- 15 según la reivindicación 1, en la que el compuesto comprende (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(2-
- 20 (trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-
- 25 5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-
- 30 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-
- 35 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(4-

fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-
 5 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(4-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 10 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-
 metil-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-3-(2-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(4-
 15 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-
 20 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-metil-
 3-(3-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-
 (4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(4-
 25 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-
 30 metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-
 yl)metanona, (4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,
 35 (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-
 3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-
 clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-

	clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
5	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(3-
10	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
15	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
20	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-amino-3-(2-
	(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
25	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	(5-
30	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona,	5-
	amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-	
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-
35	yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-
	yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-
	1-yl)metanona,	(5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-

- (trifluorometilfenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-trifluorometil)fenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-yl)metanona, etil-1-(5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, metil-1-(5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxylate, or etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-carbonyl)piperidine-4-carboxilato.
7. El compuesto o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que el compuesto comprende 4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (3-(3-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (3-(2-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-

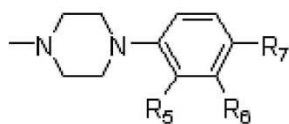
(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)(5-metil-3-(3-
 (trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 5 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-fluorofenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 10 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(2-trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3,4-
 diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(3-
 metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometil)fenil)isoxazol-4-yl)(4-(2-
 15 hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-yl)(4-
 (3,4-diclorofenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(3-metoxifenil)piperazina-1-yl)metanona, (5-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 yl)(4-(2-hidroxifenil)piperazina-1-yl)metanona, etil-1-(5-amino-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-
 carbonil)piperidina-4-carboxilato, o etil-1-(5-amino-3-(2-trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-
 20 carbonil)piperidina-4-carboxilato.

8. Un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula 1, según la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

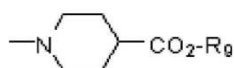
hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula 4 citada a continuación con cloruro
 de hidroxilamonio en presencia de una base para producir un compuesto representado por la
 25 Fórmula 5 citada a continuación; clorar el compuesto representado por la Fórmula 5 de modo de
 producir un compuesto representado por la Fórmula 6 citada a continuación; hacer ciclar el
 compuesto representado por la Fórmula 6 de modo de producir un compuesto representado por la
 Fórmula 7 citada a continuación como compuesto de isoxazol;

Eliminar a R₁₀ como grupo alquilo de la Fórmula 7 de modo de producir un compuesto
 30 representado por la Fórmula 8; y

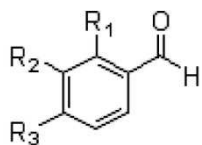
hacer reaccionar el compuesto representado por la Fórmula 8 con un compuesto representado por
 la Fórmula 2 o la Fórmula 3 de modo de producir un compuesto representado por la Fórmula 9a o
 la Fórmula 9b:



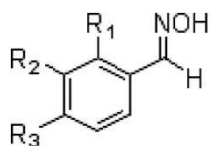
Fórmula 2



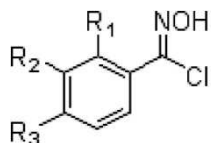
Fórmula 3



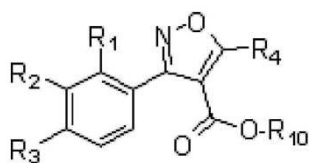
Fórmula 4



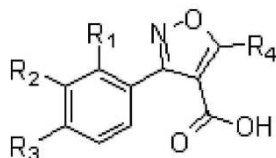
Fórmula 5



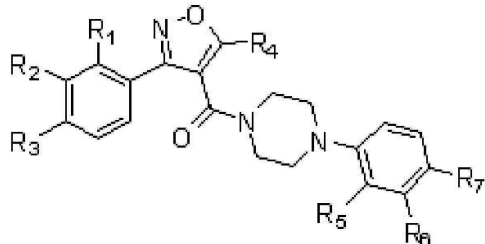
Fórmula 6



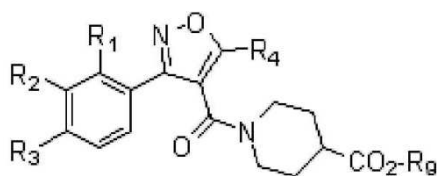
Fórmula 7



Fórmula 8



Fórmula 9a



Fórmula 9b

- En las que en las Fórmulas que anteceden, R_1 a R_9 son tal como se los define en la reivindicación 1, y R_{10} representa un grupo alquilo inferior, preferentemente metilo, etilo o un grupo isopropilo.
9. El método de la reivindicación 8, en la que el método se lleva a cabo en presencia de un solvente y/o un ácido o una base general, en la que el solvente, el ácido y la base no tienen efectos adversos sobre la reacción.
10. El método de la reivindicación 9 en el que el solvente es de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etilacetato, tert-butanol, tolueno y dioxano.
11. El método de la reivindicación 9 en el que la base es de por lo menos un tipo seleccionado

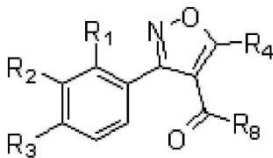
entre el grupo que consiste en piridina, trietilamina, dietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxide de potasio, hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, nitrato de sodio y carbonato de cesio.

- 5 12. El método de la reivindicación 9, en el que el ácido es de por lo menos una clase seleccionada entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido hidroclicóric, ácido nítrico, ácido sulfúric, ácido brómico, bromuro de zinc y ácido acético.
13. Una composición que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto y su vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 14. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir infecciones virales que comprende el compuesto reivindicado en las reivindicaciones 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto y su vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 15 15. Una combinación que comprende el compuesto de una de las reivindicaciones de 1 a 6 o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptable, junto con otro agente terapéutico o preventivo de las infecciones virales como zanamivir, oseltamivir, amantadina o rimantadina.
16. El uso del compuesto de una de las reivindicaciones de 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de infecciones virales.
- 20 17. Un método para prevenir o tratar infecciones virales que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto reivindicado en una de las reivindicaciones de 1 a 6, o su sal, hidrato, solvato, prodroga o compuesto farmacéuticamente aceptables a mamíferos, incluyendo seres humanos, que necesitan tratamiento o prevención de infecciones virales.

Resumen

- Se describe un compuesto derivado de fenil-isoxazol representado por la Fórmula 1 que se describe a continuación, que es útil como material de tratamiento para infecciones virales, especialmente la infección causada por un virus de la influenza, o su derivado farmacéuticamente aceptable, un método de preparación del mismo y una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, incluyendo el compuesto como principio activo:

Fórmula 1



- donde en la Fórmula citada anteriormente, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₈ son iguales a los que se define en la especificación.