PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 008334 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04008334 00000000 Folios: 301
Fecha (AMD): 2004-02-03 16:59:14
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **PHARMACIA ITALIA S.p.A.**

Dirección: Via Robert Koch 1.2, 20152 Milán, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: Milán, Italia

Lugar de Constitución: Italia,

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

(4) INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CAVICCHIOLI, Marcello; PEVARELLO, Paolo; SALOM, Barbara y VULPETTI, Anna.

Dirección: 25, Rue du Professeur Patel, F-69009 LYON; Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, I-27100 PAVIA; Via Villa, 20, I-20057 VEDANO AL LAMBRO y Via Volturno Portici, 3, I-20047 Brugherio, Milano.

Nacionalidad o Domicilio: Francia e Italia.

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/08634 Fecha: 29/07/02

Publicación Internacional No. WO 03/013517 A1 Fecha: 20/02/03

(6) Título (54) "DERIVADOS AMINOISOXAZOL ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/422

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06/08/01	09/921,751

(9) Comprobante de Pago No. 04-479 **Fecha:** 06-01-2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04000134 00000000 Folios: 001
Fecha (AMD): 2004-02-03 16:59:14
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PCT NOT 411 PCT-NATIONAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 479
FECHA : ENERO 6 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591439	06/01/2004	8,162,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	422,000.00
		TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No:_____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

A 4

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO
(traducción de sellos)

(Apostille n. 2055)

Dra. GRAZIA SCARPONI
NOTARIO
20123 MILAN - Via Stampa, n. 15.
Codigo Fiscal : SCB GRZ 38R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

== Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milàn e inscrita al Colegio Notarial de Milàn, verdadera y autèntica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milàn el 17 de diciembre de 1945 y domiciliada al efecto en la sede social, empleada, en su calidad de apoderado de la Sociedad "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede en Milàn, Via Robert Koch n. 1.2, investida de los necesarios poderes.

De su identidad personal, calidad y poderes yo Notario estoy segura.

Declaro, ademàs, yo Notario, de conocer el idioma inglès y que el texto en italiano corresponde al texto en inglès.

== Milàn, 13 de marzo de 2002.

(fdo.) Grazia Scarponi, Notario (hay sello)

"APOSTILLE"

(Convención de La Haya del 5 de octubre de

1. Pais : ITALIA

el presente acto público

2. ha sido firmado por Grazia Scarponi,
3. Agente en calidad de Notario en Milàn,
4. esta' refrendado con el sello notarial,

certificado

5. en Milàn..... - 6. El 18 de marzo de 2002,
7. por la oficina del Ministerio Público,
8. bajo el número 2055 AP,
9. y esta' refrendado con el sello de Estado.

========== EL SUSTITUTO PROCURADOR DE LA REPUBLICA
(fdo.) Dra. Ada Rizzi. (hay sello)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
COTEJA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO QUE PRESENTA LAS FUNCIONES INDICADAS
Romonico Cleffoni
44287
2002 APR 16
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO DEL TEXTO

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA COTEJADA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
ENE 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Domenico Cleffoni
cc 79.760.006 - Bogotà
(18 DE ABRIL DE 2002)

Los abajo firmados, PHARMACIA ITALIA S.P.A., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia,

con domicilio en

Milán Via Robert Koch, 1.2., Italia,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Milan, Marzo 13 de 2002

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a corporation organized and existing under the laws of

Italy

of

Milan, Via Robert Koch, 1.2
Italy,

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this MILAN, MARCH 13TH, 2002

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Paola Veronelli
Executive Officer

DESPACHO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. DIGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 ENE 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 13 de Marzo de 20 02, compareció PAOLA VERONELLI, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Funcionaria de PHARMACIA ITALIA S.P.A., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Italia, domiciliada en la ciudad de Milan legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce legalmente su objeto conforme a las leyes de ; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Milan, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, PAOLA VERONELLI to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, PAOLA VERONELLI to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 13 day of March , 2002 , personally came PAOLA VERONELLI to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the ITALIA EXECUTIVE OFFICER of PHARMACIA S.P.A., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of ITALY, domiciled at the City of MILAN, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of ; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at MILAN, under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

SOMO. NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 ENE 2004

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA NOTARIO

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP02/08634

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 A61K31/422 A61K31/4439 A61K31/427 A61P25/28 A61P35/00
C07D413/04 C07D417/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, EMBASE, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	W0 02 22610 A (JANETKA JAMES; MASHAL ROBERT (US); VERTEX PHARMA (US); CAO JINGRON) 21 de Marzo de 2002 (2002-03-21) página 10, línea 25 el grupo conector puede ser –C(0)NH- reivindicación 1	1-38
A	W0 01 12621 A (BAKER CHRISTOPHER; HARRINGTON EDMUND (US); BEMIS GUY (US); LEDEBOE) 22 de Febrero de 2001 (2001-02-22) G es aril cuando aril es definido como en la página 11, líneas 3-13 reivindicación 1	1-38
A	GB 1 250 219 A (J.R.GEIGY A.G.) 20 de Octubre de 1971 (1971-10-20) citado en la solicitud reivindicación 1	13

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
3 de Diciembre de 2002	13/12/2002
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Gettins, M

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP02/08634

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 3 631 169 A (MINAMI SHINSAKU ET AL) 28 de Diciembre de 1971 (1971-12-28) citado en la solicitud reivindicación 1	13
A	US 3 562 267 A (HOYLE WILLIAM ET AL) 9 de Febrero de 1971 (1971-02-09) reivindicación 1	13
A	US 3 522 252 A (LEMIEUX RAYMOND URGEL ET AL) 28 de Julio de 1970 (1970-07-28) reivindicación 1	13
A	GB 1 162 257 A (DAINIPPON) 20 de Agosto de 1969 (1969-08-20) reivindicación 1	13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/08634

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0222610 A	21-03-2002	AU 9094001 A	26-03-2002
	22-02-2001	WO 0222610 A1	21-03-2002
WO 0112621 A	22-02-2001	AU 6909600 A	13-03-2001
		CN 1378541 T	06-11-2002
		CZ 20020534 A3	17-07-2002
		EP 1218369 A1	03-07-2002
		NO 20020713 A	12-04-2002
		SK 3572002 A3	02-07-2002
		WO 0112621 A1	22-02-2001
GB 1250219 A	20-10-1971	NINGUNO	
US 3631169 A	28-12-1971	NINGUNO	
US 3562267 A	09-02-1971	GB 1108397 A	03-04-1968
		BE 685636 A	17-02-1967
		CH 475270 A	15-07-1969
		DE 1695085 A1	16-03-1972
		DK 118132 B	13-07-1970
		FI 45045 B	30-11-1971
		FR 1490038 A	28-07-1967
		FR 5947 M	08-04-1968
		IL 26353 A	19-07-1970
		NL 6611584 A	20-02-1967
		NO 121097 B	18-01-1971
		SE 310679 B	12-05-1969
		AT 265248 B	10-10-1968
		AT 260918 B	25-03-1968
US 3522252 A	28-07-1970	NINGUNO	
GB 1162257 A	20-08-1969	DE 1670534 A1	12-11-1970
		FR 6916 M	05-05-1969

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/422 A61K31/4439 A61K31/427 A61P25/28 A61P35/00
C07D413/04 C07D417/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 22610 A (JANETKA JAMES ;MASHAL ROBERT (US); VERTEX PHARMA (US); CAO JINGRON) 21 March 2002 (2002-03-21) Page 10, line 25 the linker group can be -C(O)NH- claim 1	1-38
A	WO 01 12621 A (BAKER CHRISTOPHER ;HARRINGTON EDMUND (US); BEMIS GUY (US); LEDEBOE) 22 February 2001 (2001-02-22) G is aryl where aryl is as defined on page 11, lines 3-13, claim 1	1-38
A	GB 1 250 219 A (J.R.GEIGY A.G:) 20 October 1971 (1971-10-20) cited in the application claim 1	13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 December 2002	13/12/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/08634

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 631 169 A (MINAMI SHINSAKU ET AL) 28 December 1971 (1971-12-28) cited in the application claim 1	13
A	US 3 562 267 A (HOYLE WILLIAM ET AL) 9 February 1971 (1971-02-09) claim 1	13
A	US 3 522 252 A (LEMIEUX RAYMOND URGEL ET AL) 28 July 1970 (1970-07-28) claim 1	13
A	GB 1 162 257 A (DAINIPPON) 20 August 1969 (1969-08-20) claim 1	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/08634

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222610 A	21-03-2002	AU 9094001 A	26-03-2002
		WO 0222610 A1	21-03-2002
WO 0112621 A	22-02-2001	AU 6909600 A	13-03-2001
		CN 1378541 T	06-11-2002
		CZ 20020534 A3	17-07-2002
		EP 1218369 A1	03-07-2002
		NO 20020713 A	12-04-2002
		SK 3572002 A3	02-07-2002
		WO 0112621 A1	22-02-2001
GB 1250219 A	20-10-1971	NONE	
US 3631169 A	28-12-1971	NONE	
US 3562267 A	09-02-1971	GB 1108397 A	03-04-1968
		BE 685636 A	17-02-1967
		CH 475270 A	15-07-1969
		DE 1695085 A1	16-03-1972
		DK 118132 B	13-07-1970
		FI 45045 B	30-11-1971
		FR 1490038 A	28-07-1967
		FR 5947 M	08-04-1968
		IL 26353 A	19-07-1970
		NL 6611584 A	20-02-1967
		NO 121097 B	18-01-1971
		SE 310679 B	12-05-1969
		AT 265248 B	10-10-1968
		AT 260918 B	25-03-1968
US 3522252 A	28-07-1970	NONE	
GB 1162257 A	20-08-1969	DE 1670534 A1	12-11-1970
		FR 6916 M	05-05-1969

(12) **SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)**

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación**
20 de Febrero de 2003 (20.02.2003) PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 03/013517 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K 31/422,** 31/4439, 31/427, A61P 25/28, 35/00, C07D 413/04, 417/04.

(21) **Número de Solicitud Internacional:** PCT/EP02/08634

(22) **Fecha de Registro Internacional:** 29 de Julio de 2002 (29.07.2002)

(25) **Idioma de registro:** INGLES

(26) **Idioma de Publicación:** INGLES

(30) **Información de Prioridad:**
09/921,751 6 de Agosto de 2001 (06.08.2001) US

(71) **Solicitante:** (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): **PHARMACIA ITALIA S.P.A.** [IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2, I-20152 MILANO (IT).

(72) **Inventores: e**
(75) **Inventores / Solicitantes** (para los Estados Unidos de América únicamente): CAVICCHIOLI, Marcello [IT/FR]; 25, Rue du Professeur Patel, F-69009 LYON (FR). PEVARELLO, Paolo [IT/IT]; Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, I-27100 PAVIA (IT). SALOM, Barbara [IT/IT]; Via Villa, 20, I-20057 VEDANO AL LAMBRO (IT). VULPETTI, Anna [IT/IT]; Via Volturno Portici, 3, I-20047 Brugherio, (Milano) (IT).

(81) **Estados Designados** (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

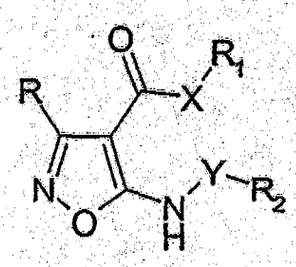
(84) **Estados Designados** (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GK, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
__ con *reporte de búsqueda internacional*

__ *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) **Título: "DERIVADOS AMINOISOXAZOL ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"**



(I)

(57) **Resumen:** Se revelan compuestos (I) que son derivados de aminoisoxazole o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con composiciones farmacéuticas que los comprenden; estos compuestos o composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad de la proteína quinasa alterada tales como cáncer, trastornos proliferativos de células, la enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y trastornos neurodegenerativos.

Pharmacia AB
03 04 HP/ma
14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/013517 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/422, 31/4439, 31/427, A61P 25/28, 35/00, C07D 413/04, 417/04

(21) International Application Number: PCT/EP02/08634

(22) International Filing Date: 29 July 2002 (29.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/921,751 6 August 2001 (06.08.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PHARMACIA ITALIA S.P.A. [IT/IT]; VIA ROBERT KOCH, 1.2, I-20152 MILANO (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: CAVICCHIOLI, Marcello [IT/FR]; 25, Rue du Professeur Patel, F-69009 LYON (FR). PEVARELLO, Paolo [IT/IT]; Piazza San Pietro in Ciel d'Oro, 7/A, I-27100 PAVIA (IT). SALOM, Barbara [IT/IT]; Via Villa, 20, I-20057 VEDANO AL LAMBRO (IT). VULPETTI, Anna [IT/IT]; Via Volturno Portici, 3, I-20047 Brugherio (Milano) (IT).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

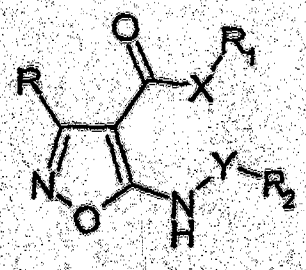
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINOISOXAZOLE DERIVATIVES ACTIVE AS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds (I) which are aminoisoxazole derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof, together with pharmaceutical compositions comprising them are disclosed; these compounds or compositions are useful in the treatment of diseases caused by and/or associated with an altered protein kinase activity such as cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

WO 03/013517 A1

14
15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00384	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/08634	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/07/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06/08/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/422		
Solicitante **PHARMACIA ITALIA S.P.A.**		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 2 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total _____ de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 05/03/2003	Fecha de terminación de este reporte 19/03/2003
Nombre y dirección de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL **Solicitud Internacional No.** PCT/EP 02/08634

I. Bases del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presento originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según se ha definido en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, es decir parece que es novedosa, que comprende un nivel inventivo y que es aplicable industrialmente.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PHARMACIA ITALIA S.p.A.
Patent Department
Viale Pasteur 10
I-20014 Nerviano (Milano)
ITALIE

Pharmacia & Upjohn S.p.A.
BREVETTI
R 26 MAR 2003 MP

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	24/03/2003
Applicant's or agent's file reference: 00384	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 02/ 08634	29/07/2002	06/08/2001

Applicant

PHARMACIA ITALIA S.P.A. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399-2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

22

18

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
00384		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 02/ 08634	29/07/2002	06/08/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
A61K31/422		
Applicant		
PHARMACIA ITALIA S.P.A. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
05/03/2003	19/03/2003
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, TX 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399-2828

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 02/ 08634

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

DERIVADOS AMINOISOXAZOL ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan compuestos (I) que son derivados de aminoisoxazole o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con composiciones farmacéuticas que los comprenden; estos compuestos o composiciones son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad de la proteína quinasa alterada tales como cáncer, trastornos proliferativos de células, la enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y trastornos neurodegenerativos.

25
Pharmacia
C-00364
21

DERIVADOS DE AMINOISOXAZOL ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA

La presente invención se refiere a derivados de aminoisoxazol activos como inhibidores de quinasa y más particularmente a derivados de 3-heteroaril-aminoisoxazol, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a su uso como agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento de enfermedades relacionadas a la irregularidad de proteínas quinasas.

El mal funcionamiento de las proteínas quinasas (PKs) es el instintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncógenos y proto-oncógenos involucrados en los cánceres humanos se codifican por PKs. Las actividades aumentadas de las PKs también se encuentran implicadas en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurifibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la arterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis.

Las PKs también se encuentran involucradas en condiciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs también pueden jugar un papel principal en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

A fin de una referencia general al mal funcionamiento o desregulación ver, por ejemplo, Current Opinion en Chemical Biology 1999, 3, 459-465.

Es un objetivo de la invención proporcionar compuestos que son útiles en terapia como agentes contra una enfermedad del huésped causada por y/o asociada a una desregulación actividad de la proteína quinasa.

Otro objetivo es el proporcionar compuestos que están dotados con múltiple actividad inhibidora de proteína quinasa.

Los presentes inventores ahora han encontrado que algunos derivados de 3-heteroaril-aminoisoxazol, de aquí en adelante referenciados de manera corta como derivados de aminoisoxazol o aminoisoxazoles, están dotados con múltiple actividad inhibidora de proteína quinasa y por consiguiente son útiles en terapia en el tratamiento de enfermedades asociadas con la desregulación de proteínas quinasas.

Más específicamente, los aminoisoxazoles de ésta invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres que incluyen, pero no se limitan: a carcinoma tales como de vesícula, de seno, de colón, de riñón, de hígado, que incluye cáncer de células pequeñas de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroide, próstata y piel, que incluye células escamosas de carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluye leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfobástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma de células del cabello y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluye leucemias de mielógeno agudas y crónicas, síndrome mielodisplástico y leucemia promielocítica, tumores de origen mesenquimal, que incluye fibrosarcoma y rabdomiosarcoma,

tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluye astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroide y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las PKs en la regulación de la proliferación celular, estos aminoisoxazoles también son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos celulares tales como por ejemplo: hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con la arteroscleroses, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reestenosis .
Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como se sugiere por el hecho que la cdK5, se encuentra involucrada en la fosforilación de la proteína tau (J. Biochem., 117,741-749, 1995).

Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, también puede ser útil en el tratamiento del cáncer, infecciones virales, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis y metástasis tumoral.
Los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de quinasa dependiente ciclina (cdk) y también como inhibidores de otras proteínas quinasas tales como por ejemplo, proteína quinasa c en diferentes isoformas,

Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, IGF-R, VEGF-R, PI3K, quinasa weel, Src, Abl, Akt, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek y por lo tanto son efectivos en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras proteínas quinasas.

Algunos derivados de 5-amino-isoxazol estructuralmente relacionados a los compuestos de la fórmula (I), son conocidos en el estado de la técnica, para uso farmacéutico o no farmacéutico.

Como un ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 98/47880 divulga guanidino isoxazoles útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

La WO 98/28282 divulga una clase muy amplia de derivados de isoxazol extensamente sustituidos, útiles en terapia como inhibidores del factor Xa.

La WO 97/34881 divulga derivados de isoxazol e isoxazolina, además sustituidos en la posición 5 por anillos heterocíclicos penta-atómicos, como agentes antitumorales.

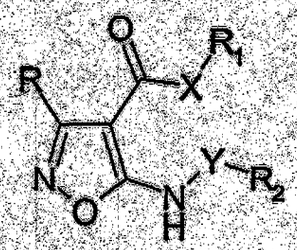
Se conocen en el estado de la técnica derivados de Nitrofuril-isoxazol como agentes antibacteriales y antiprotozoarios (ver para fererencia, US 3,631, 169 y GB 1250219).

Otros derivados de 5-aminoisoxazol además sustituidos en la posición 3 por grupos heteroarilos dados, se conocen en el estado de la técnica.

En particular, ver, Chemical Abstracts 79 (1973): 61409, el cual divulga 5-amino-3-(2-aminofuril-5-il)-4-metoxicarbonilo-isoxazol en un estudio para

evaluar la estabilidad de 3 (nitrofeuril)isoxazoles; o Indian J. Chem., Secc. B (1984), 23B (10), 926-9 la cual divulga 5-amino-3-(indol-3-il)-4-etoxicarbonilo-isoxazoles opcionalmente sustituido en la mitad indol, como productos finales de esquemas sintéticos.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína quinasa alterada, por la administración a un mamífero que requiere del mismo, una cantidad efectiva de un derivado aminoisoxazol representado por la fórmula (I):



(I)

en donde

R es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, además opcionalmente condensado con un carbociclo o heterociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

X es un grupo divalente seleccionado de -N(R_3)-o-O-;

Y es un grupo divalente seleccionado de -CH(R_3)-, -CO-, -CONH- o -SO_2-, o Y también puede ser un enlace sencillo cuando R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_6;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo, además opcionalmente sustituido, seleccionado de alquilo C_1-C_6, recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aril

alquiloC_1-C_6, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilalquilo C_1-C_6 que posee de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo que son además opcionalmente condensados con un grupo carbociclo o heterociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R_2 y R_3 tienen, cada uno de manera independiente, los significados anteriormente reportados para R_1 o representan un grupo alquenilo o alquinilo C_2-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

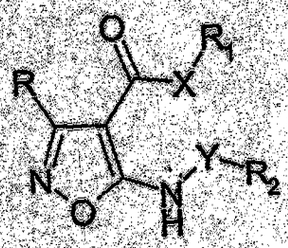
En una realización preferida del método descrito anteriormente, la enfermedad causada por y/o asociada con una actividad de proteína quinasa alterada se selecciona del grupo que consiste de cáncer, trastornos proliferativos celulares, Enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los tipos específicos de cáncer que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematompoyéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderoma pigmentosum, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroide y sarcoma de Kaposi.

En otra realización preferida del método descrito anteriormente, el trastorno proliferativo celular se selecciona del grupo que consiste de hiperplasia benigna

de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de célula lisa vascular asociada con arteroscleroses, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y reesterosis. Además, el método objeto de la presente invención, también proporciona inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral.

La presente invención, además proporciona un derivado de aminoisoxazol representado por la fórmula (I):



(I)

en donde

R es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, además, opcionalmente condensado con un carbociclo o heterociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

X es un grupo divalente seleccionado de $-N(R_3)-$ o $-O-$;

Y es un grupo divalente seleccionado de $-CH(R_3)-$, $-CO-$, $-CONH-$ o $-SO_2-$, o Y también puede ser un enlace sencillo cuando R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_6;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo, además opcionalmente sustituido, seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aril alquilo C_1-C_6, heterociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclil alquilo C_1-C_6 que posee de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo que son además opcionalmente condensados con un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros aromático o no-aromático con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R_2 y R_3 tienen cada uno de manera independiente, los significados anteriormente reportados para R_1 o representan un grupo alquenilo o alquinilo C_2-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición que:

a) R es todos menos nitrofurilo; y

b) sean excluidos los compuestos 5-amino-3-(2-amindofuril-5-il)-4-metoxicarbonilo-isoxazol y 5-amino-4-etoxicarbonilo-3-(indol-3-il) isoxazol, además opcionalmente sustituido en la mitad indol,.

Los compuestos de la fórmula (I), objeto de la presente invención, pueden tener átomos de carbono asimétricos y pueden por lo tanto existir como mezclas racémicas o como isómeros ópticos individuales.

En consecuencia, todos los posibles isómeros y sus mezclas y tanto los metabolitos y los bio-precursores farmacéuticamente aceptables (de otra manera referenciados como profármacos) de los compuestos de la fórmula (I), así como cualquier método terapéutico de tratamiento que los comprende, se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

En la presente descripción, a menos que se especifique de otra manera, el significado del sistema de anillo aromático o no-aromático es el

convencionalmente adoptado en química orgánica y claramente abarca sistemas de anillo carbocíclico y heterocíclico.

Con el término arilo, pretendemos de manera típica cualquier aromático o carbocíclico, como también un hidrocarburo heterocíclico con 1 o 2 mitades de anillo, o fusionados o unidos el uno al otro por enlaces sencillos, en donde al menos uno de los anillos carbocíclico o heterocíclico es aromático.

Los ejemplos no limitantes de grupos arilo, por ejemplo son fenilo, indenilo, bifenilo, α ó β-naftilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, imidazopiridilo, 1,2-metilendioxifenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirrolilo-fenilo, furilo, fenilfurilo, benzotetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, cromonilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, tetrazolilfenilo, pirrolidinilo-tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo quinoxalinilo, benzofurazanilo, 1,2, 3-triazolilo,1-fenil-1,2,3-triazolilo y similares.

Con el término grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, específicamente pretendemos un heterociclo aromático tal como por ejemplo, furano, oxazol, isoxazol, pirrol, imidazol, pirazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina y similares.

Con el término carbociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros pretendemos, a menos que se especifique de otra manera, hidrocarburos cíclicos aromáticos o no-aromáticos con 5 a 7 átomos de carbono, los cuales

entonces incluyen anillos carbocíclicos saturados, parcialmente saturados o totalmente saturados.

Ejemplos de los anteriores carbociclos de acuerdo con la invención son por ejemplo, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3- o 1,4-ciclohexadieno, benzeno, cicloheptano, cicloheptano y similares.

Con el término heterociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros pretendemos, a monees que se especifique lo contrario, cualquier heterociclo saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, por lo tanto, sistemas aromáticos que comprenden también los referidos como grupos heteroarilos, con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En consecuencia, a parte de cualquier grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros previamente reportado, ejemplos de los anteriores heterociclos son 2H-pirrol, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, oxazolidina, oxazolina, azepina, diazepina y similares.

De todo lo anterior, es claro para una persona versada en la materia que el término arilo se refiere a sistemas aromáticos que comprenden hidrocarburos heterocíclicos y carbocíclicos; el término heteroarilo se refiere de manera específica a anillos aromáticos heterocíclicos; el término carbociclo aromático o no-aromático abarca grupos arilo, como también saturados o parcialmente saturados, por consiguiente no aromático, carbociclos; el término heterocilo

aromático o no-aromático se refiere a grupos heteroarilo y saturados o parcialmente insaturados, por lo tanto no aromáticos, anillos heterocíclicos.

Además, cualquier grupo heteroarilo R y cualquiera de R_1, R_2 o R_3 cuando representan, cada uno de manera independiente, un grupo cicloalquilo, arilo o heterociclilo, puede ser opcionalmente condensado a través de cualquiera de sus enlaces disponibles con un aromático o no-aromático, o carbociclico así como anillo heterocíclico, sustancialmente como se estableció anteriormente. Ejemplos de grupos R los cuales son además condensados son por ejemplo, isobenzofurano, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, benzofurano y similares, que están todos enlazados a través de la mitad de heteroarilo al isoxazol en la fórmula (I).

Preferiblemente, cuando además de condensado, el grupo heteroarilo es condensado con anillos de benzeno o piridina.

Con el término alquil C_1-C_6 recto o ramificado pretendemos un grupo tal como por ejemplo, metilo, etilo, n-propil, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

Con el término alquenilo o alquinilo C_2-C_6 recto o ramificado pretendemos una cadena de hidrocarburo insaturada que posee un doble o triple enlace tal como por ejemplo, vinilo, etinilo, 1-propenilo, alilo, 1-o 2-propinilo, 1-,2-o 3-butenilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo y similares.

36
32

Con el término grupo cicloalquilo C_3-C_6 pretendemos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Con el término grupo heterociclilo pretendemos cualquier grupo heterocíclico aromático o no-aromático, como se indicó anteriormente.

En consecuencia, los significados proporcionados para R, R_1, R_2 y R_3, cualquiera de los grupos anteriores puede ser además opcionalmente sustituidos en cualquiera de las posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo de 1 a 6 grupos tales como, por ejemplo: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 recto o ramificado o alquilo perfluorinado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, ariloamino, diariloamino, ureido, alquilureido, ariloureido, formilamino, alquilcarboniloamino, alquenilcarboniloamino, arilocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, sulfonamido, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 recto o ramificado, ariloxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los grupos anteriores también puede ser además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos de los antes mencionados.

Cuando se hace referencia, en particular a los significados de R, R_2 o R_3, estos mismos grupos pueden ser opcionalmente sustituidos, en cualquiera de las posiciones libres, también por grupos alquenilo o alquinilo C_2-C_6 rectos o ramificados.

A menos que se especifique lo contrario, con el término alquilo perfluorinado pretendemos un grupo alquilo en donde dos o más átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor, tal como por ejemplo: trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

Con el término átomo de halógeno pretendemos un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

A partir de todo lo anterior, es claro para la persona versada en la material que cualquier grupo, cuyo nombre ha sido identificado como un nombre compuesto, se debe pretender como la interpretación a partir de las mitades sencillas. Como un ejemplo, el término alquenilcarbonilamino debe ser entendido como la referencia a un grupo carbonilamino al cual además es sustituido por un grupo alquenilo; el término heterociclilo alquil C_1-C_6 debe ser entendido como un grupo alquilo el cual es sustituido por un grupo heterociclilo y similares.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son las sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maléico, tartárico, cítrico, benzóico, cinámico, mandélico, metansulfónico, isetiónico y

salicílico, así como las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej., metales alcalinos o alcalinotérreos, en especial hidróxido de sodio, potasio, calcio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina o piperidina.

La primera clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un enlace sencillo y R_2 es un átomo de hidrógeno y R, R_1 y X son como se definieron anteriormente.

Aún más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos en donde X es un grupo -N(R_3)- y R_3 es como se definió anteriormente.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un grupo -CO- y R, R_1, R_2 y X son como se definieron anteriormente.

Aún más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en donde X es -N(R_3)- y R_1 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención, está representada por los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un grupo -CONH- y R, R_1, R_2 y X son como se definieron anteriormente.

Aún más preferidos, dentro de esta clase, son los compuestos en donde X es -N(R_3)- y R_1 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno.

Otra clase de compuestos preferidos de la invención está representada por los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es un grupo $-SO_2-$ y R, R_1, R_2 y X son como se definieron anteriormente.

Aún más preferidos, dentro de esta clase son los compuestos en donde X es $-N(R_3)-$ y R_1 y R_3 son ambos átomos de hidrógeno.

Preferiblemente, en cualquiera de las anteriores clases, cuando el grupo heteroarilo R es además condensado, se condensa con un anillo de benceno o piridina.

También son preferidos los compuestos de la fórmula (I) en donde cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

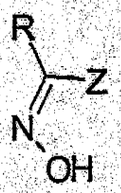
Ejemplos específicos de la fórmula (I), opcionalmente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, son enlistados de manera conveniente en la sección experimental.

Como se indicó anteriormente, el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) representa un objetivo adicional de la invención.

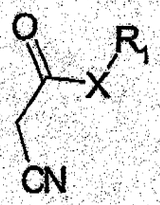
Los derivados de amino isoxazol de la fórmula (I), objeto de la invención, son por lo tanto obtenidos a través de un proceso sintético que comprende reacciones bien conocidas realizadas de acuerdo con las técnicas convencionales, así como a través de nuevos procesos de fase sólida combinatorial extremadamente versátiles, siendo ambos comprendidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser preparados por lo tanto de acuerdo con un proceso que comprende:

a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III)

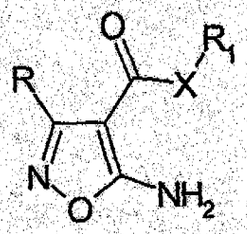


(II)



(III)

en donde R, R_1 y X son como se definieron anteriormente y Z representa un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I)



(I)

y opcionalmente, la reacción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas b) a continuación

b. 1) con un compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI)

R_2-COW (IV), R_2-SO_2W' (V), R_2-NCO (VI)

en donde R_2 es como se definió anteriormente, W es hidroxilo o un grupo saliente adecuado y W' es un grupo saliente adecuado, a fin de obtener los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es -CO-, -SO_2- o -CONH-, respectivamente, y R, R_1, R_2 y X son como se definieron anteriormente;

b.2) con un derivado de aldehído o de cetona adecuado de la fórmula (VII)

R_2-CO-R_3 (VII)

en donde R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, bajo condiciones de reducción, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es un grupo $-CH(R_3)-$ y R, R_1, R_2, R_3 y X son como se definieron anteriormente;

b.3) con un agente acilante adecuado en presencia de amoníaco, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde Y es -CONH-, R_2 es hidrógeno y R, R_1 y X son como se definieron anteriormente; y opcionalmente

c) la conversión del compuesto así obtenido de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El proceso anterior es un proceso análogo que se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos.

Es claro para una persona versada en la materia que si un compuesto de la fórmula (I), preparado de acuerdo con el proceso anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros sencillos de la fórmula (I), se realizará de acuerdo con técnicas convencionales, que aún se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

De igual forma, la conversión en el compuesto libre (I) de una sal correspondiente del mismo, aún se encuentra dentro del alcance de la invención.

De acuerdo con la etapa a) del proceso, el compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III).

Esta reacción se realiza en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, litiodiisopropilamida o litio bis(trimetilsilil)-amida y en un solvente adecuado tal

como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a un rango de temperatura de aproximadamente -40°C hasta teperatura ambiente y por un tiempo adecuado time, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos hasta arpoximadamente 96 horas.

Los 5-aminoisoxazoles de la fórmula (I) así obtenidos, pueden ser fácilmente convertidos en una variedad de derivados de la fórmula (I) y/o en sales de los mismos.

De acuerdo con la etapa b.1) del proceso, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con cualquiera de los compuestos de la fórmula (IV), (V) o (VI), a fin de obtener el correspondiente derivado de la fórmula (I). A este respecto, es claro para una persona versada en la materia que un derivado de carboxamido de la fórmula (I) en donde Y es (>C=O) se obtiene a traves de la reacción con un compuesto de la fórmula (IV); un derivado de sulfonamido de la fórmula (I) en donde Y es (-SO_2-) se obtiene a través de la reacción con un compuesto de la fórmula (V); y un derivado de ureido de la fórmula (I) en donde Y es (-NHCO-) se obtiene a través de la reacción con un compuesto de la fórmula (VI).

Como se indicó anteriormente, dentro del compuesto de la fórmula (IV), W es hidroxilo o un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno. Preferiblemente, W es un grupo hidroxilo o un átomo de cloro o bromo.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (I) y un derivado de ácido carboxílico de la fórmula (IV) en donde W es hidroxilo, se puede realizar en presencia de un agente condensador tal como, por ejemplo, benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio hexafluorofeosfatocarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, bromo-trispirrolidin-fosfonio hexafluorofeosfato, 1,3-diisopropilcarbodiimida, o-benzotriazol-1-il-n,n,n',n'-tetra-metiluronio tetrafluoroborate, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno o ciclohexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno, en un solvnete adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno o N,N-dimetilformamida, a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente –10°C hasta reflujo y por un tiempo adecuado que oscila de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Dicha reacción es opcionalmente llevada a cabo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina o en presencia de un agente condensador adicional tal como N-hidroxibenzotriazol. La reacción entre un compuesto de la fórmula (I) y un compuesto de la fórmula (IV) también se puede ealizar a través de un método de mezcla de anhídrido, que se hace por el uso de un alquilclorofeormiato como clorofeormiato de etilo, isobutilo o isopropilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N -diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, y en un rango de temperatura que oscila de aproximadamente –30°C hasta temperatura ambiente.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (I) y un compuesto de la fórmula (IV) en donde W es un grupo saliente adecuado; por ejemplo cloro o bromo, se puede realizar en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, y a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente -10°C hasta reflujo.

Dicha reacción es opcionalmente llevada a cabo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un agente condensador adicional tal como N-hidroxibenzotriazol.

Como se indicó anteriormente, dentro del compuesto de la fórmula (V) W' es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno y se prefiere cloro o bromo.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (I) y un derivado de sulfonilo de la fórmula (V) se puede realizar en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente -10°C hasta reflujo.

Dicha reacción es opcionalmente llevada a cabo en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un agente condensador adicional tal como N-hidroxibenzotriazol.

La reacción entre un compuesto de la fórmula (I) y un derivado de isocianato de la fórmula (VI) se puede realizar en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o N,N-dimetilformamida, y a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente –10°C hasta reflujo.

De acuerdo con la etapa b.2) del proceso, el compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar, bajo condiciones de reducción, con un derivado de aldehído o de cetona de la fórmula (VII) a fin de obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (I) en donde Y es como se definió anteriormente.

De lo anterior, es claro para una persona versada en la materia que mediante la reacción de un derivado de aldehído de la fórmula (VII), por ejemplo que posea R_3 como un átomo de hidrógeno, se puede obtener el correspondiente derivado de la fórmula (I) en donde Y es un grupo $-CH_2-$. Del mismo modo, mediante la reacción de un derivado de cetona de la fórmula (VII) en donde los dos R_2 y R_3 son todos menos hidrógeno, se puede obtener el correspondiente derivado de la fórmula (I) en donde Y es un grupo $-CH(R_3)-$ y R_3 es todos menos hidrógeno.

De manera análoga, si el derivado de cetona de la fórmula (VII) se representa por un compuesto $(R_2)=O$ en donde R_2 es una mitad de heterociclilo o cicloalquilo, p. ej., ciclohexanona, la reacción anterior de acuerdo con la etapa b.2) da origen al derivado correspondiente de la fórmula (I) en donde Y es un enlace sencillo y R_2 es sólo dicho grupo cicloalquilo o heterociclilo.

Todas estas reacciones son ampliamente conocidas en el estado de la técnica, como la alquilación reductiva de aminas y ocurre en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de ácido acético, metanol o etanol como co-solventes, a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente -10°C hasta reflujo y por un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

De acuerdo con la etapa b.3) del proceso, derivados de ureido de la fórmula (I) en donde Y es -NHCO- y R_2 es un átomo de hidrógeno, se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de la fórmula (I) con un agente acilante adecuado tal como, por ejemplo, trifosgeno o triclorometil cloroformiato, en presencia de amoníaco acuoso o gaseoso, de acuerdo con técnicas convencionales para la preparación de derivados de ureido -$NHCONH_2$ a partir de los derivados correspondientes de amino-NH_2.

Finalmente, de acuerdo con la etapa c) del proceso y cuando se desee, un compuesto dado de la fórmula (I) puede ser opcionalmente convertido en otro compuesto de la fórmula (I), mediante el empleo de acuerdo con métodos bien conocidos.

Sólo como un ejemplo, un derivado de 4-carboxi-isoxazol dado de la fórmula (I), en donde X es -O- y R_1 es hidrógeno, se puede convertir fácilmente en el correspondiente éster de la fórmula (I) en donde X es -O- y R_1 es todos menos

hidrógeno, por ejemplo un grupo alquilo o en el derivado de carboxamido correspondiente de la fórmula (I) en donde X es -NH(R_3)- y como un ejemplo, R_3 es un átomo de hidrógeno y R_1 es un grupo alquilo.

Es este caso específico, las reacciones anteriores se pueden realizar de acuerdo con métodos bien conocidos de esterificación o amidación, mediante la reacción del derivado de carboxilo dado de la fórmula (I) con un alcohol adecuado R_1-OH (VIII) o derivado de amino R_1-NH(R_3) (IX), ambos con la presencia de los grupos deseados R_1 y R_3.

Del mismo modo, la salificación opcional de un compuesto de la fórmula (I) o la conversión de su sal en el compuesto libre, todas, pueden ser realizadas mediante métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula (II) y (III) de acuerdo con el proceso objeto de la presente invención son compuestos conocidos, los cuales son fácilmente preparados de acuerdo con métodos conocidos.

Como un ejemplo, los compuestos de la fórmula (II) en donde Z es un átomo de cloro, se puede preparar a partir de las oximas correspondientes, en donde Z es hidrógeno, mediante los trabajos descritos en J. Org. Chem., (1980), 3916; o J. Org. Chem., (1992), 6649.

Las oximas, a su vez, son commercialmente disponibles o de fácil obtención a partir de los correspondientes derivados de aldehído, de acuerdo con los

métodos convencionales [ver, para fererencia, Org. Sinth. Coll., 2, 70, 313 (1955)].

También los compuestos de la fórmula (III) son comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales por síntesis de éster carboxílico o carboxamida, mediante la reacción de ácido cianoacético o un derivado adecuado del mismo con un compuesto de la fórmula (VIII) o (IX), como se definió anteriormente.

Del mismo modo, todos los compuestos de la fórmula a partir de (IV) hasta (IX) son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales.

Como será apreciado por la persona versada en la materia, cuando se preparan los compuestos de la fórmula (I) objeto de la invención, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o de los intermediarios de los mismos, podrían dar origen a reacciones laterales no deseadas, por esto, se requiere que los grupos funiconales sean protegidos de manera apropiada de acuerdo con técnicas convencionales.

Del mismo modo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

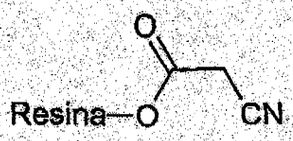
De acuerdo con un aspecto preferido del proceso de la invención, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar también mediante el trabajo en síntesis de fase sólida (SPS).

En consecuencia, es un objeto adicional de la invención un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéutiamente aceptables de los mismos, el cual comprende:

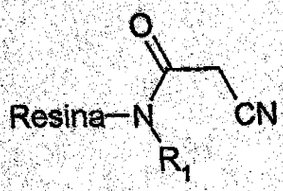
a') la reacción de ácido cianoacético con una resina de poliestireno adecuada de la fórmula (X) o (XI)

Resina-W (X), Resina-NHR_1 (XI)

en donde R_1 es como se definió anteriormente y W es hidroxilo o un grupo saliente adecuado, a fin de obtener los compuestos de la fórmula (XII) o (XIII), respectivamente



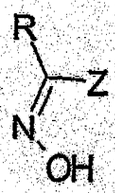
(XII)



(XIII)

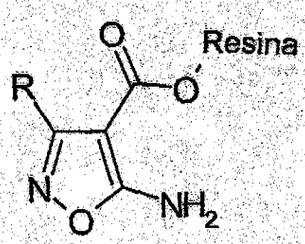
en donde R_1 es como se reportó anteriormente;

b') la reacción de cualquiera de los compuestos de la fórmula (XII) o (XIII) con un compuesto de la fórmula (II)

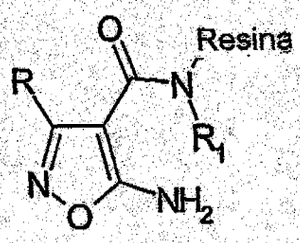


(II)

en donde R y Z son como se definieron anteriormente, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (XIV) o (XV)



(XIV)



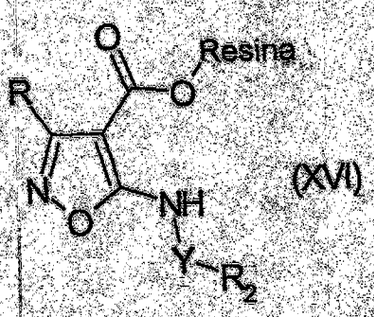
(XV)

c') el clivaje de la resina de los compuestos de la fórmula (XIV) o (XV) bajo condiciones ácidas o básicas, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde X es un grupo -O- y R_1 es hidrógeno o X es un grupo -N(R_3)- en donde R_3 es hidrógeno y R_1 es como se definió anteriormente, respectivamente o alternativamente, la reacción de los compuestos de la fórmula (XIV) o (XV) anteriores de acuerdo con cualquiera de las etapas alternativas d') a continuación

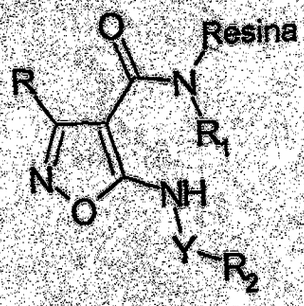
d.1') con un compuesto de la fórmula (IV), (V) o (VI)

R_2-COW (IV), R_2-SO_2W' (V), R_2-NCO (VI),

en donde R_2 es como se definió anteriormente, W es hidroxilo o un grupo saliente adecuado y W' es un grupo saliente adecuado, a fin de obtener los compuestos de la fórmula (XVI) o (XVII)



(XVI)



(XVII)

en donde Y es -CO-, -SO_2- ó -CONH-, respectivamente y R, R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente;

d.2') con un derivado de aldehido o de cetona adecuado de la fórmula (VII)

R_2-CO-R_3 (VII)

en donde R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente, bajo condiciones de reducción, a fin de obtener los compuestos de la anterior fórmula (XVI) o (XVII) en donde Y es un grupo -CH(R_3)- y R, R_1, R_2 y R_3 son como se definieron anteriormente;

d.3') con un agente acilante adecuado en presencia de amoníaco, a fin de obtener un compuesto de la anterior fórmula (XVI) o (XVII) en donde Y is-CONH-, R_2 es hidrógeno y R y R_1 son como se definieron anteriormente;

e') el clivaje de la resina de los compuestos de la fórmula (XVI) o (XVII) bajo condiciones ácidas o básicas, a fin de obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde X es un grupo-O- y R_1 es hidrógeno, o X es un grupo -N(R_3)- en donde R_3 es hidrógeno y R_1 es como se definió anteriormente, respectivamente; y, opcionalmente,

f') la conversión del compuesto así obtenido de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la etapa a') del proceso, se hace reaccionar ácido cianoacético con una resina de poliestireno adecuada de la fórmula (X) o (XI) de acuerdo con condiciones de operación convencionales, en presencia de una base y de agentes condensadores o catalizadores opcionales.

Del mismo modo, de acuerdo con la etapa b') del proceso, los compuestos así obtenidos de la fórmula (XII) o (XIII) se hacen reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula (II), sustancialmente como se divulgó anteriormente por la etapa a) del proceso bajo condiciones homogéneas.

Se aplican condiciones análogas a las etapas alternativas desde d.1') hasta d.3') las cuales son todas llevadas a cabo mediante el empleo como se describen las etapas que corresponden desde b.1) hasta b.3) del proceso bajo condiciones homogéneas.

52
48

De acuerdo con cualquiera de las etapas c') o e') del proceso, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener mediante el clivaje de los compuestos de la fórmula (XIV), (XV), (XVI) o (XVII), de la resina, bajo condiciones ácidas o básicas.

El clivaje ácido se puede realizar en presencia de ácidos adecuados tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, trifluoroacético, metansulfónico o p-toluensulfónico, así como mediante el uso de resinas ácidas de intercambio iónico. La reacción es llevada a cabo bajo métodos convencionales, por ejemplo mediante el uso de una solución de ácido, p. ej., una de solución de ácido trifluoroacético del 10% al 100% (v/v) en diclorometano, a un rango de temperatura que oscila de aproximadamente 0°C hasta reflujo y por un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 2 horas.

El clivaje básico se puede realizar bajo condiciones de hidrólisis básica, por ejemplo en presencia de una base convencional acuosa tal como hidróxido de sodio, potasio o litio. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etanol, metanol isopropanol o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida desde aproximadamente 20°C hasta reflujo y por un tiempo adecuado de por ejemplo aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 96 horas.

Finalmente, de acuerdo con la etapa f'), cualquier compuesto obtenido de la fórmula (I) se puede convertir opcionalmente en otro compuesto de la fórmula

(I) mediante el empleo, de acuerdo a métodos convencionales, por ejemplo como se reportó en la etapa c) del proceso bajo condiciones homogéneas.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para una persona versada en la materia que la conversión anterior opcional de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I), también se puede realizar después de la etapa c'), que tiene lugar, llevado a cabo el clivaje de la resina de los compuestos de la fórmula (XIV) o (XV).

Las resinas poliestirénicas de la fórmula (X) o (XI) son comercialmente disponibles y comprenden, por ejemplo, resina Wang, resina de tritilo, resina de C1-tritilo, resina Rink amida, resina Tentagel OH y derivados de las mismas.

Las resinas de la fórmula (XI), en donde R_1 es todo menos hidrógeno, se pueden también preparar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una resina de formilpoliestireno comercialmente disponible con un derivado de amina adecuado R_1-NH_2 de la fórmula (IX) bajo condiciones de reducción, como se divulgó anteriormente.

El ácido cianoacético también es un compuesto conocido y comercialmente disponible.

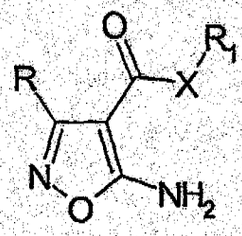
A partir de lo reportado anteriormente, es claro para la persona versada en la materia que los compuestos de la fórmula (I) de la invención se pueden preparar de manera beneficiosa mediante la realización de las reacciones anteriormente descritas en un modo combinatorial, por ejemplo de acuerdo con

las técnicas anteriormente mensionadas de síntesis en fase sólida (SPS), para lograr una biblioteca combinatorial de compuestos.

Como un ejemplo, los compuestos de la fórmula (XII) o (XIII), soportados sobre las partículas de la resina y preparados como se describió anteriormente, se pueden hacer reaccionar con una variedad de compuestos de la fórmula (II) a fin de obtener una pluralidad de compuestos de la fórmula (XIV) o (XV), para ser reaccionados además con una variedad de compuestos, por ejemplo de la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII), para conseguir miles de diferentes compuestos de la fórmula (XVI) o (XVII), de acuerdo con métodos de la química combinatorial.

Estos últimos derivados, a su vez, son luego convertidos de manera conveniente en los derivados de la fórmula (I) de la invención, mediante el clivaje del soporte de resina como antes se reportó.

Este es un objeto adicional de la invención: una biblioteca de dos o más compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

R es un un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, además opcionalmente condensado con un carbociclo o heterociclo aromático o no-

aromático de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

X es un grupo divalente seleccionado de $-N(R_3)-$ o $-O-$;

Y es un grupo divalente seleccionado de $-CH(R_3)-$, $-CO-$, $-CONH-$ ó $-SO_2-$, o Y también puede ser un enlace sencillo cuando R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo C_3-C_6;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo, además opcionalmente sustituido, seleccionado de alquilo C_1-C_6 recto o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6, arilo o aril alquiloC_1-C_6, heterociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros alquilo C_1-C_6 que posee de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo que son además opcionalmente condensados con un carbociclo o heterociclo aromático o no-aromático de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R_2 y R_3 tienen, cada uno de manera independiente, los significados anteriormente reportados para R_1 o representan un grupo alquenilo o alquinilo C_2-C_6 recto o ramificado opcionalmente sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todos los compuestos de la fórmula (I), los cuales se preparan de acuerdo con técnicas de química combinatorial, por ejemplo, como se reportan en los ejemplos, cuando sea apropiado en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, adjunto de manera conveniente se indican y definen como "productos por proceso", que son como compuestos de la fórmula (I), los cuales se obtienen a través de un proceso dado.

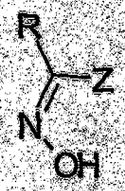
Propiamente dicho, es un objeto adicional de la presente invención cualquier compuesto específico de la fórmula (I) el cual se obtiene, por ejemplo a través de una técnica de química combinatorial, mediante la reacción de cada uno de los derivados de la fórmula (II), como se divulga en la tabla I, con cualquiera de los derivados de la fórmula (XIII) los cuales se obtienen como se indicó anteriormente a partir de las aminas de la fórmula (IX), como se establece en la tabla II, y mediante la reacción subsecuente como por el proceso de la invención por la reacción de cualquiera de los derivados obtenidos de la fórmula (XV) con cualquiera de los derivados de la fórmula (IV), como se divulga en la tabla III.

Es un objeto adiconal de la presente invención, cualquier compuesto específico de la fórmula (I) el cual se obtiene, por ejemplo a través de una técnica de química combinatorial, por la reacción de cada uno de los derivados de la fórmula (II), como se divulga en la tabla I, con cualquiera de los derivados de la fórmula (XIII), los cuales se obtienen como se indica a partir de aminas de la fórmula (IX), como se divulga en la tabla II, y por la operación subsecuente como por el proceso de la invención mediante la reacción de cualquiera de los derivados obtenidos de la fórmula (XV) con cualquiera de los derivados de la fórmula (V), como se divulga en la tabla IV.

Es un objeto adicional de la presente invención, cualquier compuesto de la fórmula (I) el cual se obtiene, por ejemplo a través de una técnica de química combinatorial, por la reacción de cada uno de los derivados de la fórmula (II), como se divulga en la tabla I, con cualquiera de los derivados de la fórmula (XIII) los cuales se obtienen como se indica a partir de aminas de la fórmula

(IX), como se divulga en tabla II, y por la operación subsecuente como por el proceso de la invención mediante la reacción de cualquiera de los derivados obtenidos de la fórmula (XV) con cualquiera de los derivados de la fórmula (VI), como se divulga en la tabla V.

Tabla I: Compuestos de la fórmula (II)



(II)

1	Cloruro de 3-tiofenilohidroxiaminometilo
2	Cloruro de Piridina-3-hidroxiaminometilo
3	Cloruro de Piridina-2-hidroxiaminometilo
4	Cloruro 2-tiofenohidroxiaminometilo
5	Cloruro Pirrol-2-hidroxiaminometilo
6	Cloruro 5-Metilfurfurhidroxiaminometilo
7	Cloruro de Indol-3-hidroxiaminometilo
8	Cloruro de 5-bromo-2-tiofenohidroxiaminometilo
9	Cloruro de 1-metilpirrol-2-hidroxiaminometilo
10	Cloruro de 4-piridinahidroxiaminometilo
11	Cloruro de 3-metiltiofeno-2-hidroxiaminometilo
12	Cloruro de 5-metil-2-tiofenohidroxiaminometilo
13	Cloruro de 6-metil-2-piridinahidroxiaminometilo
14	Cloruro de 5-metoxiindol-3-hidroxiaminometilo
15	Cloruro de 1-metilindol-3-hidroxiaminometilo
16	Cloruro de 4-bromotiofen-2-hidroxiaminometilo
17	Cloruro de N-etil-carbazol-3-hidroxiaminometiol
18	Cloruro de Furfurhidroxiaminometilo
19	cloruro de 3-furhidroxiaminometilo
20	cloruro de 5-fluoroindol-3-hidroxiaminometilo
21	cloruro de 5-etil-2-tiofenohidroxiaminometilo
22	cloruro de 3-fenil-1H-pirazol-4-hidroxiaminometilo
23	cloruro de Imidazol-4-hidroxiaminometilo

24	cloruro de Benzo[b]furan-2-hidroxiaminometilo
25	cloruro de Indol-7-hidroxiaminometilo
26	cloruro de 4-benciloxiindol-3-hidroxiaminometilo
27	cloruro de 3-metilbenzo[b]tiofeno-2-hidroxiaminometilo
28	cloruro de 3,5-dimetil-1-fenilopirazol-4-hidroxiaminometilo
29	cloruro de Tiazol-2-hidroxiaminometilo
30	cloruro de 7-metilindol-3-hidroxiaminometilo
31	cloruro de 2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-3-hidroxiaminometilo
32	cloruro de 5-acetoximetil-2-furhidroxiaminometilo
33	cloruro de 5-[2-(trifluorometil)fenil]furfurhidroxiaminometilo
34	cloruro de 5-(4-clorofenil)furfurhidroxiaminometilo
35	cloruro de 5-(2-clorofenil)furfurhidroxiaminometilo
36	cloruro de 5-(4-nitrofenil)-2-furhidroxiaminometilo
37	cloruro de 5-(2-nitrofenil)furfurhidroxiaminometilo
38	cloruro de 5-bromo-2-furhidroxiaminometilo
39	cloruro de 5-(4-bromofenil)furfurhidroxiaminometilo
40	cloruro de 5-(3-clorofenil)furfurhidroxiaminometilo
41	cloruro de 5-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]furfurhidroxiaminometilo
42	cloruro de 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-hidroxiaminometilo
43	cloruro de 5-etil-2-furhidroxiaminometilo
44	cloruro de 5-cloro-2-tiofenohidroxiaminometilo
45	cloruro de 2-cloro-3-quinolinahidroxiaminometilo
46	cloruro de 2,4-dimetoxi-5-pirimidinahidroxiaminometilo
47	cloruro de N-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboximidoilo
48	3-[cloro(hidroxiimino)metil]-2-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo
49	cloruro de N-hidroxi-6-metoxipiridina-3-carboximidoilo
50	cloruro de N-hidroxi-1-benzofuran-2-carboximidoilo
51	cloruro de 5-cloro-N-hidroxifuran-2-carboximidoilo
52	cloruro de N-hidroxi-1,3-tiazol-5-carboximidoilo

Tabla II : Compuestos de la fórmula (IX)

R_1-NH_2 (IX)

1	2-aminofluoreno
2	Ciclopropilamina
3	Ciclopentilamina

4	2-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidina
5	2-(1-pirrolidinil)etilamina
6	Furfurilamina
7	(+/-)-1-(1-naftil)etilamina
8	2-aminotiazol
9	1-(2-aminofenil)pirrol
10	Tetrahidrofurfuriloamina
11	2-amino-5-clorobenzoxazol
12	4-aminobenzo-2,1,3-tiadiazol
13	2-aminopirimidina
14	4-(4-aminofenil)morfolina
15	3-amino-2-cloropiridina
16	2-aminopiridina
17	2-amino-5-cloropiridina
18	4-(aminometil)piridina
19	4-amino-1-piperidinacarboxilato de Etilo
20	3,4-etilendioxianilina
21	Anilina
22	2-(metiltio)anilina
23	3,4-difluoroanilina
24	3-cloro-4-metilanilina
25	m-anisidina
26	3-aminobenzotrifluoride
27	3,4-dimetilanilina
28	4-fluoro-2-metilanilina
29	N1-(4-aminofenil)-N1-metilacetamida
30	N,N-dietil-p-feniloenodiamina
31	4-butoxianilina
32	2-aminopentano
33	2-metoxibencilamina
34	4-fluorobencilamina
35	4-clorobencilamina
36	N,N-dimetiletilenodiamina
37	2-(4-metoxifenil)etilamina
38	5-amino-2-metilisoindolina-1,3-diona
39	3-metoxiprpilamina
40	Sulfapiridina
41	3-fenoxianilina
42	2-amino-4-metoxi-6-metilpiridmidina
43	4-(difluorometoxi)anilina
44	N-(4'-aminofenil)-4-metil-benzeno-sulfonamida
45	1,2,3,4-tetrahidro-1-Naftilamina
46	1,2-Dimetilpropilamina
47	1,2-Difeniletilamina
48	1,3-Dimetilbutilamina
49	1-Aminoindano
50	1-Metil-3-Fenilpropilamina
51	1-Naftalenometilamina
52	2-(1-Ciclohexenil)etilamina
53	2-(3-Clorofenil)etilamina
54	2-(trifluorometil)Bencilamina

55	2,4-Dimetoxibencilamina
56	2-Amino-6-Metilheptano
57	2-Aminohentano
58	2-Aminooctano
59	2-Bromobencilamina
60	2-Clorobencilamina
61	2-Etilhexilamina
62	2-Fluorobencilamina
63	2-Metoxiisopropilamina
64	2-Metilbencilamina
65	2-Metilciclohexilamina
66	3-(Di-N-Butilamino)Propilamina
67	3-(Metiltio)Propilamina
68	3-(Trifluorometil)Bencilamina
69	3,3-Difenilpropilamina
70	3,4-Difluorobencilamina
71	3,4-Dimetoxibencilamina
72	3,4-Metilendioxibencilamina
73	3,5-Bis(Trifluorometil)Bencilamina
74	3-Aminopentano
75	3-Clorobencilamina
76	3-Fluorobencilamina
77	3-Metilbencilamina
78	3-Fenilpropilamina
79	4-(Trifluorometoxi)Bencilamina
80	4-(Trifluorometil)Bencilamina
81	4-Amino-1-Bencilpiperidina
82	4-Metoxibencilamina
83	4-Metilbencilamina
84	4-Fenilbutilamina
85	4-Terc-Butilciclohexilamina
86	5-Metilfurfuriloamina
87	Aliloamina
88	Aminometilciclohexano
89	Benzhidriloamina
90	Bencilamina
91	Ciclobutilamina
92	Cicloheptilamina
93	Ciclohexilamina
94	Ciclopropanmetilamina
95	DL-Alfa-Metilbencilamina
96	Hexilamina
97	Isoamilamina
98	Isobutilamina
99	Isopropilamina
100	n-Amilamina
101	n-Butilamina
102	n-Heptilamina
103	n-Octilamina
104	n-Propilamina
105	Fenotilamina

106	Propargilamina
107	Sec-Butilamina
108	Terc-Butilamina
109	Tetrahidrofurfurilamina
110	Tiofeno-2-Metilamina

Tabla III: Compuestos de la fórmula (IV)

R_2-COW (IV)

1	Ácido 9-fluorencarboxílico;
2	Ácido 1-fenil-1-ciclopropancarboxílico;
3	Ácido 1-metilciclopropan-1-carboxílico;
4	Ácido Ciclobutancarboxílico;
5	Ácido ciclopentancarboxílico;
6	Ácido (-)-mentoxiacético;
7	Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftóico;
8	Ácido 2-fluorobenzóico;
9	Ácido 2,5-dimetoxibenzóico;
10	Ácido 2-bifenilocarboxílico;
11	Ácido 2-(4-clorobenzoil)benzóico;
12	Ácido 2,6-dimetilbenzóico;
13	Ácido 3-cianobenzóico;
14	Ácido 3-bromobenzóico;
15	Ácido 3,4-dimetoxibenzóico;
16	Ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico;
17	Ácido 3,4-dietoxibenzóico;
18	Ácido 4-cianobenzóico;
19	Ácido 4-iodobenzóico;
20	Ácido 4-dietilaminobenzóico;
21	Ácido 4-bifenilocarboxílico;
22	Ácido 3-metil-2-oxovalérico;
23	Ácido pirúvico;
24	Ácido 2-metilvalérico;
25	Ácido Terc-butilacético;
26	Ácido 3-(2-metoxifenil)propiónico;
27	Ácido 5-nitro-2-furóico;
28	Ácido 1-naftóico;
29	Ácido 2-naftóico;
30	Ácido 2-cetobutírico;
31	Ácido piválico;
32	Ácido 2,2-dimetilbutírico;
33	Ácido difenilacético;
34	Ácido N,N-dimetilglicina;
35	Ácido 2,3-diclorofenoxiacético;
36	Ácido fenilacético;
37	Ácido 2,4-diclorofenilacético;
38	Ácido 3-fluorofenilacético;
39	Ácido 4-etoxifenilacético;
40	Ácido p-tolilacético;

41	Ácido 4-pentinóico;
42	mono-metil glutarato;
43	monometil adipato;
44	Ácido 6-acetamidohexanóico;
45	Ácido 1-piroglutámico;
46	Ácido 3-furóico;
47	Ácido tiofeno-3-carboxílico;
48	Ácido tiofeno-3-acético;
49	Ácido nicotínico;
50	Ácido nalidíxico;
51	Ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzóico;
52	Ácido 4-metil-3-nitrobenzóico;
53	Ácido 3-nitrobenzóico;
54	Ácido 3-nitrofenilacético;
55	Ácido 4-carboxibenzensulfonamida;
56	Ácido succinámico;
57	Ácido N-(4-nitrobenzoil)-beta-alanina;
58	Ácido 3-(fenilosulfonil)propiónico;
59	Ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropancarboxílico;
60	Ácido 2-(4-nitrofenil)propiónico;
61	Ácido 2,2-dimetil-4-pentenóico;
62	Clorhidrato del ácido 3-(dietilamino)propiónico;
63	Clorhidrato del ácido 4-dimetilaminobutírico;
64	Ácido 4-isopropilfenoxiacético;
65	Ácido 5-benzoilpentanóico;
66	Ácido 4-acetamido-3-nitrobenzóico;
67	Ácido d-camfólico ácido;
68	Ácido 2,5-dibromobenzóico;
69	Ácido 3-acetoxibenzóico;
70	Ácido 2,4,6-trimetoxifeniloacético;
71	Ácido 2-benciloxifenilacético;
72	Ácido (3,5-dimetoxifenil)acético;
73	Ácido 2-nitrofenoxiacético;
74	Ácido cromona-3-carboxílico;
75	N-acetil-4-fluoro-dl-fenilalanina;
76	Ácido N-m-tolildetalámico;
77	Ácido 4-acetamidobutírico;
78	Ácido 3-(2-tenoil)-propiónico;
79	Ácido 3,5-diacetamidobenzóico;
80	Ácido 5-acetamido-2-nitrobenzóico;
81	Ácido acético;
82	Ácido 5-metilhexanóico;
83	Ácido N-benzoil-b-alanina;
84	Ácido 4-bromo-3-metilbenzóico;
85	Ácido 4,5-dibromotiofen-2-carboxílico;
86	Ácido 2-acetamido-5-bromobenzóico;
87	Ácido 4-bromo-2-metilbenzóico;
88	Ácido 2-fluoro-6-iodobenzóico;
89	Ácido 2-furanglioxílico;
90	Ácido N,N-dimetilsuccinámico;
91	Ácido 2-(2-metoxietoxi)acético

92	Ácido 4-cloro-alfa-metilfeniloacético;
93	Ácido 1-(p-tolilo)-1-ciclopentancarboxílico;
94	Clorhidrato del ácido picolínico;
95	Ácido 3,5-dibromobenzóico;
96	Ácido 5-clorotianafteno-3-acético;
97	Ácido 2-nitrotiofeno-4-carboxílico;
98	Ácido 3-cloro-2-metilbenzóico;
99	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzóico;
100	Ácido 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxílico;
101	Fenbufeno;
102	Indoprofeno;
103	Ácido crisantemo monocarboxílico;
104	Ácido 6-acetoxi-2-naftóico;
105	Ácido 3-metiltiopropiónico;
106	Ácido (r)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamico;
107	Ácido alfa-ceto carboxílico;
108	Ácido 5-metil-1-fenilpirazol-4-carboxílico;
109	Ácido 3-metil-1-ciclohexancarboxílico;
110	Ácido 3-metoxiciclohexancarboxílico;
111	Ácido diciclohexilacético;
112	Ácido 5,6-dicloronicotínico;
113	Ácido 4-(dimetilamino)feniloacético;
114	Ácido (r)-(+)-N-(1-feniletil)succinámico;
115	Ácido (s)-(-)-N-(1-feniletil)succinámico;
116	Ácido (+)-mentiloxiacético;
117	Suprofeno;
118	N,N-dimetil-1-fenilalanina;
119	Ácido 4-iodofenilacético;
120	Ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)butírico;
121	Ácido 2-fluoro-5-nitrobenzóico;
122	Ácido N,N-dietil-3,6-difluordetalamico;
123	Ácido 2-bromo-5-nitrobenzóico;
124	Ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico;
125	Ácido 5-(2-tienil) pentanóico;
126	Ácido isoxazol-5-carboxílico;
127	Ácido 5-nitrotiofeno-2-carboxílico;
128	Ácido 2-(4-piridilo) tiazol-4-carboxílico;
129	Ácido 2-metil-4,4, 4-trifluorobutírico;
130	Ácido 1-(aminocarbonil)-1-ciclopropancarboxílico;
131	Ácido 1-cianociclopropanecarboxílico;
132	Ácido (s)-(-)-2-acetoxipropiónico;
133	Ácido 3-(metilsulfonil)benzóico;
134	Ácido 2-cloro-4-etilsulfonilobenzóico;
135	Ácido 2,6-dicloropiridina-4-carboxílico;
136	Ácido 3-pindinpropiónico;
137	Ácido 5-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-furóico;
138	Ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxohidroquinolin-3-carboxílico;
139	Ácido cis-2-(2-tiofenocarbonil)-1-ciclohexanocarboxílico;
140	Ácido 5-bromo-3-piridiloacético;
141	Ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico;
142	Ácido 2,2-dimetilhexanóico;

143	3-carboxipropanesulfonamida;
144	Ácido 6-cianonicotínico;
145	Ácido (*r*)-(-)-2-metoxipropiónico;
146	Ácido (s)-(+)-2-metoxipropiónico;
147	Ácido 4-(Terc-butoximetil)benzóico ;
148	Ácido cis-2-(benciloxicarboniloamino)ciclohexanocarboxílico;
149	Ácido cis-2-(benciloxicarboniloamino)-4-ciclohexen-1-carboxílico

Tabla IV: Compuestos de la fórmula (V)

R_2-SO_2W' (V)

1	Cloruro de 1-naftalensulfonilo
2	Cloruro de 2-naftalensulfonilo
3	Cloruro de 2-tiofensulfonilo
4	Cloruro de 8-quinolinasulfonilo
5	Cloruro de benzenosulfonilo
6	Cloruro de 2,4,5-triclorobenzenosulfonilo
7	Cloruro de.2,5-diclorobenzenosulfonilo
8	Cloruro de 3,5-dicloro-2-hidroxibenzenosulfonilo
9	Cloruro de.2-mesitilenosulfonilo
10	Cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo
11	Cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo
12	Cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo
13	Cloruro de pipsil
14	Cloruro de 4-metoxibenzenosulfonilo
15	Cloruro de 4-Terc-butilbenzenosulfonilo
16	Cloruro de p-toluenosulfonilo
17	Cloruro de isopropilsulfonilo
18	Cloruro de methanesulfonilo
19	Cloruro de alfa-toluenosulfonilo
20	Cloruro de ethanesulfonilo
21	Cloruro de 1-propanesulfonilo
22	Cloruro de 1-butanesulfonilo
23	Cloruro de pentametilbenzenosulfonilo
24	Cloruro de 2,3,5,6-tetrametilbenzenosulfonilo
25	Cloruro de. 3-(trifluorometil) benzenosulfonilo
26	Cloruro de.3,5-bis (trifluorometil) benzenosulfonilo
27	Cloruro de 2,3,4-triclorobenzenosulfonilo
28	Cloruro de 2,5-dimetoxibenzenosulfonilo
29	Cloruro de.4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonilo
30	Cloruro de 3,4-diclorobenzenosulfonil
31	Cloruro de 4,5-dibromotiofen-2-sulfonilo
32	Cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonilo
33	Cloruro de 4-etilbenzenosulfonilo
34	Cloruro de 4-N-propilbenzenosulfonilo
35	Cloruro de 4-N-amilbenzenosulfonilo
36	Cloruro de 4-isopropilbenzenosulfonilo
37	Cloruro de 4-bromo-2, 5-difluorobenzenosulfonilo
38	Cloruro de 2-fluorobenzenosulfonilo

39	Cloruro de 3-fluorobenzenosulfonilo
40	Cloruro de 4-(trifluorometoxi) benzenosulfonilo
41	Cloruro de 4-(trifluorometil) benzenosulfonilo
42	Cloruro de 2,4-difluorobenzenosulfonilo
43	Cloruro de 2, 4-dicloro-5-metilbenzenosulfonilo
44	Cloruro de 4-cloro-2, 5-dimetilbenzenosulfonilo
45	Cloruro de 2-clorobenzenosulfonilo
46	Cloruro de 4-bromo-2, 5-diclorotiofeno-3-sulfonilo
47	Cloruro de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonilo
48	Cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo
49	Cloruro de 2-(trifluorometil) benzenosulfonilo
50	Cloruro de 3-clorobenzenosulfonilo
51	Cloruro de 3,5-diclorobenzenosulfonilo
52	Cloruro de m-toluenosulfonilo
53	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzenosulfonilo
54	Cloruro de 5-bromo-2-metoxibenzenosulfonilo
55	Cloruro de 3,4-dimetoxibenzenosulfonilo
56	Cloruro de 2,3-diclorobenzenosulfonilo
57	Cloruro de 2-bromobenzenosulfonilo
58	Cloruro de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonilo
59	Cloruro de 4-fenilotiofeno-2,4-disulfonilo
60	Cloruro de 5-fenilotiofeno-2,5-disulfonilo
61	Cloruro de 3-cloro-2-metilbenzenosulfonilo
62	Cloruro de 2-cloro-5-(trifluorometil)benzenosulfonilo
63	Cloruro de 2,6-diclorobenzenosulfonilo
64	Cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo
65	Cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzenosulfonilo
66	Cloruro de 4-cianobenzenosulfonilo
67	Cloruro de 2-cianobenzenosulfonilo
68	Cloruro de -(N-butoxi)benzensulfonilo
69	Cloruro de 4-acetamido-3-clorobenzenosulfonilo
70	Cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo
71	Cloruro de 2,4-diclorobenzensulfonilo
72	Cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzensulfonilo
73	Cloruro de 5-fluoro-2-metilbenzensulfonilo
74	Cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzensulfonilo
75	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzensulfonilo
76	Cloruro de.4-bifenilosulfonilo
77	Cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo
78	Cloruro de. 2,6-difluorobenzensulfonilo
79	Cloruro de 4-n-butilbenzensulfonilo
80	Cloruro de 4-metilsulfonilbenzensulfonilo
81	Cloruro de 2-metilsulfonilbenzensulfonilo
82	Cloruro de 4-acetilbenzensulfonilo
83	Cloruro de 3-metoxibenzensulfonilo
84	Cloruro de 2-metoxi-4-metilbenzensulfonilo

Tabla V: Compuestos de la fórmula (VI)

R_2-NCO (VI)

1	fenilisocianato
2	2-bromofenilisocianato
3	3,2-fluorofenilisocianato
4	2,4-difluorofenilisocianato
5	2,6-difluorofenilisocianato
6	2-clorofenilisocianato
7	2,3-diclorofenilisocianato
8	2,4-diclorofenilisocianato
9	2,5-diclorofenilisocianato
10	2,6-diclorofenilisocianato
11	2-metoxifenilisocianato
12	2,4-dimetoxifenilisocianato
13	2,5-dimetoxifenilisocianato
14	2-etoxifenilisocianato
15	2-(trifluorometil)fenilisocianato
16	o-toliloisocianato
17	2,6-dimetilfenilisocianato
18	2-etilfenilisocianato
19	3-bromofenilisocianato
20	3-fluorofenilisocianato
21	3-clorofenilisocianato
22	3,4-diclorofenilisocianato
23	3-metoxifenilisocianato
24	3-(trifluorometil)fenilisocianato
25	m-toliloisocianato
26	4-bromofenilisocianato
27	4-fluorofenilisocianato
28	4-clorofenilisocianato
29	4-metoxifenilisocianato
30	4-(trifluorometil)fenilisocianato
31	p-toliloisocianato
32	Benzoilisocianato
33	Terc-butilisocianato
34	(S)-(-)-1-feniletilisocianato
35	Isopropilisocianato
36	Etilisocianato
37	Alilisocianato
38	N-propilisocianato
39	n-butilisocianato
40	Ciclohexilisocianato
41	1-naftilisocianato
42	(R)-(-)-1-(1-naftil)etilisocianato
43	Bencilisocianato
44	3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato
45	2,5-difluorofenilisocianato
46	2,4,5-triclorfenilisocianato
47	2,4,6-triclorofeeniloisocianato
48	2-isopropilfenilisocianato
49	2,3-dimetilfenilisocianato
50	4-metoxi-2-metilfenilisocianato
51	2,4-dimetilfenilisocianato

52	2,5-dimetilfenilisocianato
53	2-etil-6-metilfenilisocianato
54	3-cianofenilisocianato
55	5-cloro-2,4-dimetoxifenilisocianato
56	3-cloro-4-metilfenilisocianato
57	3,5-diclorofenilisocianato
58	5-cloro-2-metoxifenilisocianato
59	3,4,5-trimetoxifenilisocianato
60	3,5-dimetoxifenilisocianato
61	3-(metiltio) fenilisocianato
62	3-acetilfenilisocianato
63	3,4-dimetilfenilisocianato
64	3,5-dimetilfenilisocianato
65	2-metoxi-5-metilfenilisocianato
66	3-etilfenilisocianato
67	4-bromo-2-(trifluorometil)fenilisocianato
68	4-cloro-2-(trifluorometil)fenilisocianato
69	4-cloro-3-(trifluorometil)fenilisocianato
70	4-iodofenilisocianato
71	4-fenoxifenilisocianato
72	4-etoxifenilisocianato
73	4-acetilfenilisocianato
74	4-isopropilfenilisocianato
75	4-etilfenilisocianato
76	4-n-butilfenilisocianato
77	2,4,6-trimetilfenilisocianato
78	2-isopropil-6-metilfenilisocianato
79	2,6-dietilfenilisocianato
80	5-cloro-2-metilfenilisocianato
81	4-cloro-2-metilfenilisocianato
82	4-(trifluorometoxi)fenilisocianato
83	2-cloro-5-(trifluorometil)fenilisocianato
84	2-cloro-6-metilfenilisocianato
85	2,4,5-trimetilfenilisocianato
86	3-cloro-2-metoxifenilisocianato
87	3-cloro-2-metilfenilisocianato
88	3-cloro-4-fluorofenilisocianato
89	4-bromo-2-metilfenilisocianato
90	4-bromo-2, 6-dimetilfenilisocianato
91	2,6-dibromo-4-fluorfenilisocianato
92	4-butoxifenilisocianato
93	3-fluoro-4-metilfenilisocianato
94	5-fluoro-2-metilfenilisocianato
95	2-bifeniloilisocianato
96	4-bifeniloilisocianato
97	2-bromo-4,6-difluorofenilisocianato
98	(r)-(+)-1-feniletilisocianato
99	1-(1-naftil)etilisocianato
100	(s)-(+)-1-(1-naftil)etilisocianato
101	3,4-difluorofenilisocianato
102	3-isopropenilo-alfa, alfa-dimetilbencil isocianato

103	2-(trifluorometoxi)fenilisocianato
104	4-benciloxifenilisocianato
105	4-bromo-2-clorofenilisocianato
106	4-bromo-2-fluorofenilisocianato
107	2-fluoro-5-metilfenilisocianato
108	2,3,4-trifluorofenilisocianato
109	2-(difluorometoxi)fenilisocianato
110	4-(difluorometoxi)fenilisocianato
111	2-metilbencilisocianato
112	2-clorobencilisocianato
113	4-fluorobencilisocianato
114	4-metoxibencilisocianato
115	2,6-difluorobenzoilisocianato
116	4-fluorobenzoilisocianato
117	2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilisocianato
118	2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato
119	2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilisocianato
120	4-fluoro-2-(trifluorometil)fenilisocianato
121	2-(Terc-butil)fenilisocianato
122	3-piridiloisocianato

De todo lo anterior, resulta claro para una persona versada en la materia que una vez, luego de preparada la biblioteca de derivados de aminoisoxazoles, por ejemplo que conste de unos pocos de miles de compuestos de la fórmula (I), dicha biblioteca se puede utilizar de manera beneficiosa para realizar un examen dirigido a las quinas dadas, como anteriormente se reportó.

Ver para fererencia general las bibliotecas de compuestos y los usos de las mismas como herramientas para las actividades de exámenes biológicos en J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000), 223-226.

Farmacología

Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores activos de la proteína quinasa y son por lo tanto útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales.

En terapia, los compuestos pueden ser utilizados en el tratamiento de varios tumores como por ejemplo, carcinomas, p. ej., carcinoma mamario, carcinoma pulmonar, carcinoma de vejiga, carcinoma de colón, tumores del ovario y del endometrio, sarcomas, p. ej., sarcomas de tejido liso y óseo y melignancias hematológias, p. ej., leucemias.

Además, los compuestos de la fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares tal como psoriasis, proliferación de células lisas asociada con la arteroscleroSis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La actividad inhibidora de los inhibidores de la porteína putativea de quinasa y la potencia de los compuestos seleccionados, se determinó a través de un método de ensayo basado en el uso de la placa de 96 pozos MultiScree-pH (Millipore), en el cual, un filtro de papel de fosfocelulosa se colocó en el fondo de cada uno de los pozos que permitió la unión del sustrato cargado de manera positiva, después de una etapa de lavado/filtración.

Cuando se transfirió una parte de fosfato marcado radioactivamente por la quinasa ser/threo al histón unido al filtro, se midió la luz emitida en un contador de centelleo.

De otra forma, a través de un método de ensayo basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste en la transferencia de la parte de fosfato marcado radioactivamente por la quinasa a un sustrato biotinilado. El producto biotinilado 33P-marcado se permite unir a gotas de SPA cubiertas con estreptavidina

(capacidad de la biotina 130 pmol/mg), y se midió la luz emitida en un contador de centelleo.

Ensayo de Inhibición de la actividad de cdk2/Ciclina A

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 4 μM en sustrato de histón biotinilado de reserva H1 (Sigma # H-5505), 10 μM de ATP (0.1 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4.2 ng de complejo Ciclina A/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 μl de solución amortiguadora (TRIS HC1 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml de BSA). Después de 30 minutos a tem. amb. en incubación, se detuvo la reacción mediante 100 ul de PBS + 32 mM EDTA + 0.1% de Tritón X-100 + 500 mM de ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA. Luego, un volumen de 110 ml se transfirió a la optiplaca. Luego de 20 minutos de incubación para la captura del substrato se adicionó 100 ml de CsCl 5M para permitir la estatifiación de las gotas a la parte superior de la placa y se dejó en reposo por 4 horas, antes de contar la radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación del IC50: se probaron los inhibidores a diferentes concentraciones que oscilaron desde 0.0015 hasta 10 μM. Los datos experimentales se analizaron mediante el programa de computación GraphPad Prizm y se utilizó la ecuación de parámeto logístico cuatro:

y = fondo+(superior-fondo)/(1+10^ ((logIC50-x) *pendiente))

donde x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y comienza en el fondo y se dirige hasta la parte superior en una forma sigmoide.

Cálculo de Ki:

Método experimental: la reacción se realizó solución amortiguadora (10 mM de Tris, pH 7.5, 10 mM de $MgCl_2$, 0.2 mg/ml de BSA, 7.5 mM de DTT) que contenía 3.7 nM de enzima, histón y ATP (proporción constante de ATP frío/radiomarcado 1/3000). La reacción se detuvo con EDTA y el sustrato capturado sobre la fosfomembrana (Placas de 96 pozos Multiscreen de Millipore). Después de un lavado exhaustivo, las placas multiscreen se leyeron sobre la parte superior del contador. Se midió el control (tiempo cero) para cada una de las concentraciones de ATP e histón.

Diseño experimental: Las velocidades de reacción se contaron a cuatro diferentes concentraciones de ATP, sustrato (histón) e inhibidor. Una matriz de concentración de 80-puntos, se designó alrededor de los valores de Km para el respectivo ATP y sustraro. El valor de IC50 del inhibidor (0.3, 1,3, 9 veces los valores de Km o IC50). Un ciclo experimental preliminar de tiempo en ausencia del inhibidor y a diferentes concentraciones de ATP y sustrato, permitió la selección de un único punto final de tiempo (10 min) en el rango lineal de la reacción para la detrminación experimental de Ki.

Parámetros cinéticos estimados: Se estimaron los parámetros cinéticos mediante regresiones de mínimos cuadrados no lineales simultáneos al utilizar la [Ec. 1]. (inhibidor competitivo respecto al ATP, mecanismo aleatorio) y se utilizaron los datos completos (80 puntos):

$$v = \frac{Vm \bullet A \bullet B}{\alpha \bullet Ka \bullet Kb + \alpha \bullet Ka \bullet B + \alpha \bullet Kb \bullet A + A \bullet B + \alpha \bullet \frac{Ka}{Ki} \bullet I \bullet (Kb + \frac{B}{\beta})} \quad \text{[Ec. 1]}$$

donde A= [ATP], B= [Sustrato], I= [inhibidor], Vm= velocidad máxima, Ka, Kb, Ki las constantes de disociación de ATP, sustrato e inhibidor respectivamente, α y β son los factores de coopertividad entre la unión del sustrato y el ATP y la unión del sustrado y el inhibidor, respectivamente.

Además, los compuestos seleccionados fueron caracterizados en un panel de quinasas ser/threo, exclusivamente relacionadas con el ciclo celular (cdk2 / ciclina E, cdkl /ciclina B1, cdk5 / p25, cdk4 / ciclina D1), y también para especificidad en MAPK, PKA, EGFR, IGF1-R, y Aurora-2.

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk2 / Ciclina E

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 10 μM en sustrato de histón biotinilado de reserva H1 (Sigma # H-5505), 30 μM de ATP (0.3 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 4 ng de complejo GST-Ciclina E/CDK2, inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml de BSA). Luego de 60 min a r. t. de incubación, se detuvo la reacción por 100 ml de PBS + 32 mM EDTA + 0.1% de Tritón X-100 + 500 mM de ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA. Luego, se transfirió un volumen de 110 ml a la Optiplaca.

Después de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, se adicionó 100 ml de CsCl 5M para permitir la estratificación de las gotas en la parte superior de la placa y se dejó en reposo por 4 horas antes de contar la radioactividad en uin instrumento Top-count.

Determinación de IC50: ver la parte anterior.

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk1 / Ciclina B1

Reacción de quinasa : Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 0.4 μM de sustrato de histón biotinilado de reserva H1 (Sigma # H-5505), 20 mM de ATP (0.2 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 3 ng de complejo Ciclina B/CDK1, inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (TRIS HC1 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml de BSA). Luego de 20 minutos a temp. Amb. en incubación, la reacción se detuvo mediante 100 ml de PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 +500 mM ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA. Luego se transfirió un volumen de 110ml a la Optiplaca. Luego de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, se adicionaron 100 ml de CsCl 5M para permitir la estratificación de las gotas a la parte superior de la optiplaca y se dejó en reposo por 4 horas antes de contar la radioactividad en un instrumetnoTop-count.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk5 / p25

El ensayo de inhibición de la actividad de cdk5/p25 se realizó de acuerdo con el siguiete protocolo.

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 10 uM de sustrato de histón biotinilado H1 (Sigma # H5505), 30 μM de ATP (0.3microCi P^{33} γ-ATP), 15 ng de complejo CDK5/p25, inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM +0. 2 mg/ml de BSA). Luego de 30 minutos a r.t. de incubación, la reacción se detuvo mediante 100 ml PBS + 32 mM EDTA + 0. 1% Tritón X-100 + 500 mM de ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA.

Luego se transfirió un volumen de 110 ml a la optiplaca. Despuésde 20 minutos de incubación para capturar el sustrato, se adicionaron100 ml de CsCl 5M para permitir la estratificación de las gotas en la parte superior de la placa y se dejó en reposo por 4 horas anter de contar la radioactividad en el instrumetno Top-count.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de cdk4/Ciclina D1

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U 0,4 uM de sustrato GST-Rb de ratón (769-921)(# sc-4112 de Santa Cruz), 10μM de ATP (0.5, Ci P^{33} γ-ATP), 100 ng de baculovirus que expresa la GST-cdk4/GST-Ciclina D1, concentraciones adecuadas de inhibidor en un volumen final de 50 ml de solución amortiguadora (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, 7.5 mM DTT+ 0.2mg/ml de BSA). Luego de 40 minutos a 37°C de incubación, la reacción se detuvo mediante 20 ml EDTA 120 mM.

Captura: se transfirieron 60 ml de cada uno de los pozos de la placa MultiScreen, para permitir que se uniera el sustrato al filtro de fosfocelulosa. Las placas entonces se lavaron 3 veces con 150 ml/pozo de PBS libre de Ca++/Mg++ y se filtró mediante sistema de filtración MultiScreen.

Detección: los filtros se dejaron secar a 37°C, luego se adicionó 100 ml/pozo de sentellante y se detectó el ^{33}P marcado del fragmento de Rb mediante el conteo de la radioactividad en la parte superior del instrumento de conteo.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de MAPK

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 10μM de sustrato de MBP biotinilado de reserva (Sigma # M-1891), 15nM de ATP (0.15 microCi $P^{33}\gamma$-ATP), 30 ng de GST-MAPK (Upstate Biothecnology # 14-173), inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2mg/ml de BSA). Luego de 30 minutos a tem. amb. de incubación, la reacción se detuvo mediante 100 ml PBS + 32 mM EDTA +0. 1% Tritón X-100 + 500 mM de ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA. Luego se transfirió un volumen de 110 ml a la optiplaca. Luego de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato, se adicionaron 100 ml de CsCl 5M para permitir la estatificción de las gotas en la parte superior de la optiplaca y se dejó 4 horas antes del conteo de la radioactividad en la parte superior del instrumetno de conteo.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de PKA

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada uno de los fondos de la placa de 96U, 10μM de sustrato de histón biotinilado de reserva H1 (Sigma # H-5505), 10 μM de ATP (0.2microM $P^{33}\gamma$-ATP), 0.45U PKA (Sigma # 2645), inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (TRIS HC1 10 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 7.5 mM + 0.2 mg/ml de BSA). Después de 90 minutos a temp. Amb. de incubación, la reacción se detuvo mediante 100 ml de PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 mM de ATP, que contenía 1 mg de gotas SPA. Luego se transfirió un volumen de 110 ml a la Optiplaca. Luego de 20 minutos de incubación para la captura del sustrato se adicionaron 100 ml CsCl 5M para permitir la estratificación de gotas en la parte superior de la

Optiplaca y se dejó en reposo por 4 horas antes del conteo de radioactividad en el instrumento Top-count.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de EGFR

Reacción de quinasa: se adicionaron a cada fondo de los pozos de 96 U, 10μM de sustrato de MBP biotinilado de reserva (Sigma # M-1891), 2 mM de ATP (0.04microCi P^{33} γ-ATP), 36 ng de células de insecto que expresan GST-EGFR, inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (Hepes 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaV0_3$ 3pM. + 0.2 mg/ml de BSA). Luego de 20 minutos a temp. Amb. de incubación, la reacción se detuvo mediante 100 ml PBS + 32 mM EDTA + 0.1% Triton X-100 + 500 mM ATP, que contenía 1 mg de gotas de SPA. Luego se transfirió un volumen de 110 ml a la Optiplaca. Luego de 20 minutos de la incubación para la captura del sustrato, se adionaron 100 ml de CsCl 5M para permitir la esstatificciçon de las gotas en la parte superior de la Optiplaca y se dejó en reposo 4 horas antes del conteo de la radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC50 : ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de la IGF1-R

El ensayo de inhibición de la actividad de la GF1-R se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

Reacción de quinasa: se adicionaron a cada fondo de los pozos de 96 U, 10 uM de sustrato de MBP biotinilado (Sigma cat. # M-1891), 0-20 mM inhibidor, 6

mM ATP, 1 microCi^{33}P-ATP, y 22.5 ng de GST-IGF1-R (pre-incubado por 30 min a temperatura mbiente 60 mM de ATP frío) en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (50 mM HEPES pH 7.9, 3mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3mM $NaVO_3$). Luego de la incubación por 35 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por la adición de 100 ml de solución amortiguadora de PBS que contenía 32 mM de EDTA, 500 mM de ATP frío, 0.1% de Tritón X100 y l0 mg/ml de gotas de SPA cubiertas con estreptavidina. Luego de 20 minutos de incubación, se retiraron 110 mL de suspensión y se transfirieron a optiplacas de 96 pozos que contenían 100 ml de CsCl 5M. Luego de 4 horas, las placas se leyeron por 2 minutos en un lector de radioactividad Pakcard TOP-count.

Ensayo de inhibición de la actividad de Aurora-2

Reacción de quinasa: Se adicionaron a cada fondo de los pozos de 96 U, 8μM de péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG), 10gM de ATP (0.5 uCi P^{33} γ-ATP), 15 ng de Aurora 2, inhibidor en un volumen final de 30 ml de solución amortiguadora (HEPES 50 mM pH 7.0, $MgCl_2$ 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml de BSA, 3mM de ortovanadato). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo y el péptido biotinilado se capturó por la adición de 100 ml de suspensión de gotas.

Estratificación: se adicionaron 100 ml de $CsCl_2$ 5M a cada uno de los pozos y se dejó en reposo 4 horas antes de ealizar la media de radioactividad en la parte superior del instrumento Top-Count.

Determinación de IC50: ver la parte anterior

Ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4

El ensayo de inhibición de la acitivdad de Cdc7/dbf4 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo.

Se realizó la trans-fosforilación del sustrato de Biotina-MCM2 medinate el complejo de Cdc7/Dbf4 en presencia de trazas de ATP con γ^{33}-ATP. El sustrato de Biotina-MCM2 fosforilado, luego se captura por gotas de SPA cubiertas con estreptavidina y el alcance de la fosforilación se evaluó mediante el conteo β

El ensayo de inhibición de la actividad de Cdc7/dbf4 se realizó en placa de 96 pozos de acuerdo con el siguiente protocolo.

A cada pozo de la placa se adicionó:

- 10 ul de sustrato (MCM2 biotinilado, concentración final de 6 uM)
- 10 ul enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final de 12.5)
- 10 ul del Compuesto de prueba (12 concentraciones, en aumento en el rango de nM hasta mM para generar una curva de dosis-respuesta)
- Se utilizó 10 ul de una mezcla de ATP frío (concentración final de 10uM) y ATP radioactivo (proporción molar de 1/2500 con el ATP frío), para dar comienzo a la reacción, la cual se realizó a 37°C.

Se diluyeron el sustrato, la enzima y el ATP en 50 mM de HEPES pH 7.9 que contenía 15 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 3 mM $NaV0_3$, 2mM glicerofosfato y 0.2mg/ml de BSA. El solvente para los compuestos de prueba también contenía 10% de DMSO.

Después de incubar por 20 minutos, la rección de detuvo por la adición a cada uno de los pozos de 100 ul de PBS pH 7.4, que contenía 50 mM de EDTA, 1

mM de ATP frío, 0.1% de Tritón X100 y 10 mg/ml de gotas de SPA cubiertas con estretavidina.

Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente para permitir la interacción entre la MCM2 biotinilada y las gotas de SPA con esteptavidina, las gotas se atraparon en una placa filtro de 96 pozos (UnifilterRGF/BTM) y se utilizó un cosechador de células (Filtermate), se lavaron con agua destilada y luego se leyó el conteo en un Top-count (Packard).

Se restó el blanco a las cuentas y luego los datos experimentales (cada punto por tripicado), se analizaron para la determinación de la IC50 y se utilizó un análisis de regresión no-lineal (Sigma Plot).

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y los niveles de dosis dependen de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la ruta de administración.

Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para administración de un compuesto de la fórmula (I), puede oscilar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, desde 1 a 5 veces diarias.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosis, p. ej., de manera oral, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas con película o azucar, soluciones líquidas o suspensiones; de manera rectal en la forma de supositorios; de manera parenteral, p. ej.,

intramuscularmente o por injección intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal o infusión.

Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como agentes solos o de manera alternativa, en combinación con tratamiento anti-cáncer conocidos, tal como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferon, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., inhibidores de COX-2), inhibidores de metalomatrizproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes del receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agnentes anti-EGFR, agentes antiangiogénosis, inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal de rasraf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdks, agentes de unión de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.

Como un ejemplo, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos tales como , por ejmplo, exemestano, formestano, anastrozol, letrozol, fadrozol, taxano y derivados tal como paclitaxel y docetaxel, taxanos encapsulados, CPT-11, derivados de camptotecina, glicósidos de antraciclina, p. ej., doxorubicina, idarubicina, epirubicina, etoposida, navelbina, vinblastina, carboplatina, cisplatina, estramustina, celecoxiba, parecoxiba, rofecoxiba, valecoxiba, tamoxifeno, raloxifeno, JTE 5222, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668,

Herceptina, estramustina y similares, opcionalmente dentro de formulaciones liposomales de los mismos.

Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos, emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosis descrito anteriormente y los otros agentes farmacéuticamente activos dentro del rango de dosificción aprobado.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar de manera subsecuente con agentes anti-cáncer conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en asocio con un excipiente farmacéuticamente aceptable,el cual puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son preparadas de manera usual al seguir los métodos convencionales y son administradas en una forma farmacéuticamente adecuada.

Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de máiz o almidón de papa; lubricantes, p. ej., sílica, talco, esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o glicoles de polietileno; agentes enlazantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa,

carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes des-agregantes, p. ej., un almidón, alginico, alginatos o almidón de glucolato sódico; mezclas efervescentes; material colorante; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilosulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas y no-tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, granulación, tableteado, revestimiento con azúcar o revestimiento con película.
Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.
Los jarabes pueden contener un portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

La suspensión o soluciones para las inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de olivas, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol, y si se desea, una antidad adecuada de clorhidrato de lidocaina.
Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener como portador, por ejemplo, agua estéril o de preferencia pueden contener en la forma estéril, soluciones salinas isotónicas, acuosas o pueden contener propilenglicol como un portador.

Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un surfactante de éster graso de polioxietilensorbitan o lecitina.

Los siguientes ejemplos adjuntos, tienen el propósito de ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación a la misma.

Métodos Generales

Se realizó cromatografía rápida en sílica gel (grado Merck 9385, 60A). Se llevó a cabo la HPLC/MS en una columna Waters X Terra RP 18 (4.6 x 50 mm, 3.5 mm) y se utilizó un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 PDA de Waters y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo sencillo, equipado con una fuente de ión electrospray (ESI). La fase móvil A fue solución amortiguadora de acetato de amonio 5nM (pH 5.5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue H_2O/acetonitrilo (5:95). Gradiente desde el 10 hasta el 90% de B en 8 minutos, mantenido en 90% de B por 2 min. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Tasa de flujo 1 ml/min. Volumen de inyección 10 µl. escan completo, rango de masas desde 100 hasta 800 amu. Voltaje capilar de 2.5KV; Temp. de la fuente 120ºC ; Cono de 10 V. Tiempos de retención (HPLC r. t.) son dados en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas están dadas como relaciones m/z.

HPLC/MS también se realizaron (Método B) en una columna Hipersil C18 BDS (50 x 2.0mm, 5mm) y se utilizó un sistema HPLC equipado con bomba binaria Hewlett Packard 1312A con automuestreador acoplado Gilson 215 con una jeringa de 1ml con un Detector de Dispersión de Luz Evaporativo (ELSD) de

Poymer Labs PL1000 y un espectrómetro de masas Micromass ZMD que opera en modo de Electrospray de ionización positiva. La fase móvil A fue agua con 0.1% de ácido trifluoroacético y la fase móvil B fue acetonitrilo con 0. 1% de ácido trifluoroacético. Gradiente desde 0% hasta 95% de B en 1.8 minutos, se matuvo en 95% de B por 0.3 min. Tasa de flujo 1 ml/min. Volumen de inyección 3 µl. Detector ELS: Nebulizador Temperatura 80ºC; Temperatura de Evaporación 90ºC; flujo del gas 1.51/hr. Escan completo, rango de masas desde 150 hasta 800 amu (@ 0.5secs/escan, 0.1 segundos de retraso entre escanes). Voltaje capilar de 25 V; Temperatura de la fuente 140ºC. Los tiempos de Retención (HPLC Método B r. t.) son dados en minutos (rev. ELSD); las masas están dadas como masa encontrada en el MassLinx® Report (Waters).

Cuando era necesaro, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm,5um) y se utilizó un HPLC 600 preparativo Waters equipado con un detector PDA 996 Waters y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZMD con cuadrupolo sencillo en modo de electrospray de ionización positiva. La fase móvil A fue agua con 0.01% de TFA, y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente desde 10 hasta 90% de B en 8 min, se mantuvo en 90% de B por 2 min. Tasa de flujo 20 ml/m. La espectroscopía NMR-^{1}H se realizó en un equipo Mercury VX 400 que opera a 400.45 MHz provisto con una sonda de 5 mm de doble resonancia (1H {15N-31P} ID_PFG Varian).

85
81

Ejemplo 1

N-(4-terc-butilfenil)cianoacetamida

A 100 mg de ácido cianoacético (1.17 mmol, 1.5 eq) en 8 ml de diclorometano (DCM), se adicionron 0.130 ml de 4-terc-butilanilina (0.78 mmol) y 804 mg de N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metilpoliestireno (1.94 mmol/g carga teórica, 2 eq). La suspension se agitó durante la noche, luego la resina se filtró y se lavó con diclorometano y dimetilformamida. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 80% (135 mg) con pureza del 100% por HPLC (de acuerdo con los análisis de HPLC a 220 nm). [M+H] + = 217; [M-H]-= 215; HPLC r. t. 5,35. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 10,2 (bs,1H), 7,42 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 3,8 (s, 2H),1, 2 (s, 9H).

A través de una manera análoga y mediante el uso de derivados de amina apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

N-(4-fluorofenil)cianoacetamida [M-H]-= 177; HPLC r. t. 3,2.

N-(2,4-difluorofenil)cianoacetamida [M-H]-= 195; HPLC r. t. 3,1.

N-(4-clorofenil)cianoacetamida [M-H]-= 193; HPLC r. t. 4,2

N-(Bencil)cianoacetamida [M+H] + = 175[M-H]-= 173; HPLC r. t. 2,6.

2-ciano-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida [M+H] + = 215; [M-H]-= 213; HPLC r. t. 4,5.

2-ciano-N-(2, 3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida [M-H]-= 199; HPLC r. t. 4,5.

N-(4-(trifluorometoxi)fenil)cianoacetamida [M-H]-=243; HPLC r. t. 4,9

N-(1-naftil)cianoacetamida [M+H]+=211[M-H]-=209; HPLC r. t. 4,0.

N-(2-bencilfenil)cianoacetamida [M-H]-=249; HPLC r.t. 4,9.

2-ciano-N-(4-metilfenil)acetamida [M+H]+= 175; [M-H]= 173; HPLC r. t. 3,63

2-ciano-N-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida [M+H]+=204; HPLC r. t. 3,06.

N-(3-benciloxifenil)cianoacetamida [M+H]+ = 267; [M-H]- =265; HPLC r. t. 5,4

N-benzhidril-2-cianoacetamida [M-H]-=249; HPLC r.t. 4,9.

N-(2,4-dimetoxibencil)cianoacetamida [M-H]-=233; HPLC r.t. 3,28.

N-(3,4,5-trimetoxifenil)cianoacetamida [M+H]+=251; [MH]-= 249; HPLC r.t. 2,79.

2-ciano-N-(2-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il)acetamida [M+H]+=281 [M-H]-=279 HPLC r.t. 5,7

2-ciano-N-quinolin-8-ilacetamida [M+H]+=212 [M-H]-=210, HPLC r.t. 3,97.

2-ciano-N-[2-oxo-4-(trifluorometil)-2H-chromen-7-il]acetamida [M-H]-=295 HPLC r.t. 4,7.

N-(3,5-dimetoxifenil)cianoacetamida [M+H]+ =221[M-H]- =219 HPLC r. t. 3,58.

3-[(cianoacetil) amino] benzoato de Etilo [M-H]-=231 HPLC r. t.4,1.

2-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetamida [M-H]-=257 HPLC r. t. 4,2.

2-ciano-N-[(5-metil-2-furil)metil]acetamida.

2-ciano-N-ciclobutilacetamida.

2-ciano-N-ciclohexilacetamida.

2-ciano-N-(2-metilciclohexil)acetamida.

2-ciano-N-(ciclohexilmetil)acetamida.

2-ciano-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida.

2-ciano-N-(l-naftilmetil)acetamida.

2-ciano-N-cicloheptilacetamida.

2-ciano-N-(tien-2-ilmetil)acetamida.

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-cianoacetamida.

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cianoacetamida.

N-(terc-butil)-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(1,2-difeniletil)acetamida

2-ciano-N-(1-feniletil)acetamida.

2-ciano-N-(1,2-dimetilpropil)acetamida.

2-ciano-N-isopropilacetamida.

2-ciano-N-(2-metoxi-1-metiletil)acetamida.

2-ciano-N-(1,3-dimetilbutil)acetamida.

2-ciano-N-(1-metil-3-fenilpropil)acetamida.

2-ciano-N-(1,5-dimetilhexil)acetamida.

N-(sec-butil)-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(1-etilprpil)acetamida.

2-ciano-N-(1-metilhexil)acetamida.

2-ciano-N-(1-metilheptil)acetamida.

N-bencil-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(2-fluorobencil)acetamida.

N-(2-clorobencil)-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(2-metilbencil)acetamida.

2-ciano-N-(3-fluorobencil)acetamida.

2-ciano-N-(3,4-dimetoxibencil)acetamida.

2-ciano-N-[3-(trifluorometil)bencil]acetamida.

2-ciano-N-(3-metilbencil)acetamida.

2-ciano-N-(4-metoxibencil)acetamida.

2-ciano-N-(4-metilbencil)acetamida.

2-ciano-N-isobutilacetamida.

2-ciano-N-(2-etilhexil)acetamida.

2-ciano-N-(2-feniletil)acetamida.

2-ciano-N-prop-2-iniloacetamida

N-alilo-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(3,3-difenilpropil)acetamida.

2-ciano-N-isopentilacetamida.

2-ciano-N-propilacetamida.

2-ciano-N-[3-(dibutilamino)propil]acetamida.

2-ciano-N-(3-fenilpropil)acetamida.

2-ciano-N-(4-fenilbutil)acetamida.

2-ciano-N-pentilacetamida.

2-ciano-N-hexilacetamida.

2-ciano-N-heptilacetamida.

2-ciano-N-octilacetamida.

N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(3,4-difluorobencil)acetamida.

2-ciano-N-[4-(trifluorometil)bencil]acetamida.

2-ciano-N-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida.

N-butil-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)acetamida.

N-(4-terc-butilciclohexil)-2-cianoacetamida.

N-(2-bromobencil)-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(ciclopropilmetil)acetamida

N-(3-clorobencil)-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-[3-(metiltio)propil]acetamida.

N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-cianoacetamida.

2-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida.

2-ciano-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]acetamida.

Ejemplo 2

ácido Cianoacético Rink amida

Se suspendió Rink amida (100 mg, *Novabiochem*, 0.59 mmol/g, 0.059 mmol) en 2 ml de piperidina al 20% en dimetilformamida (DMF), después de 20 minutos de agitación, se lavó la resina con DMF, DCM y DMF y se repitió el procedimiento.

A la resina Fmoc-desprotegida, se adicionaron 2 ml de DCM/DMF 1:1, ácido cianoacético (20 mg, 0.236 mmol, 4 eq.), HOBt (64 mg, 0.47 mmol, 8 eq.) y DIPEA (80.8 µl, 0.47 mmol, 8 eq.). La suspensión se agitó por 10 minutos y se adicionó DIC (74 µl, 0.47 mmol, 8 eq.). Luego de 16 horas, la resina se lavó con DCM (x2), DMF (x2), DCM (x2), DMF (x2) y DCM (x5); y se repitió un segundo ciclo. Se cubrieron los grupos amino que no reaccionaron con andrídrido acético (3 eq). La resina de lavó con DCM (x2), DMF(x2), DCM (x2), DMF (x2) y DCM (x5).

Ejemplo 3

Amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico

Cianacetamida (1.5g, 18 mmol) y cloruro de 3-tioferilohidroxiaminometilo (3.46 g, 21 mmol) se suspendieron en THF seco (80 ml) y se enfrió hasta –20°C. Luego, se adicionó litio bis(trimetilsililo)-amida LiHMDS (41.02 ml de solución 1M en THF, 41.02 mmol), La suspensión resultante se agitó a –20°C por 15 min, se dejó calentar hasta tepertura ambiente (23°C) y se agitó por 2 horas. La reacción se enfrió por inmersión con agua (50 ml) y se agitó por 10', la mezcla final se extrajo varias veces con acetato de etilo AcOEt y las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los solventes se retiraron bajo

90
86

presión reducida. El producto se purificó por cristalización a partir de isopropanol y agua o mediante cromatografía rápida sobre sílica gel. [M+H]+ = 210. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 7.9 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (bs, 2H), 7.3 (d, 1H).

A través de una forma analáloga y mediante el uso de los derivados de cloroxima apropiados y el derivado apropiado del ácido cianocético tal como el ester, amida primaria o secundaria, se prepararon los siguientes compuestos:

Amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico [M+H] + = 210. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 7.85 (d, 1H), 7.8 (bs, 3H), 7.2 (dd, 1H).

Amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. [M+H]+ = 205. NMR-1H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 9,8 (bs,1H), 8,7 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,95 (bs, 2H), 7,6 (m,1H), 7,2 (bs, 1H)

Amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

[M+H] + = 205. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 8,7 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,6 (bs, 2H), 7,5 (m, 1H).

Amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

[M+H] + = 205. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 8,7 (d, 2H), 7,7 (bs, 2H), 7,5 (s, 2H).

Amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. [M+H] + = 211. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 9,5 (bs, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (bs, 2H), 7,9 (d, 1H).

Amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. [M+H]+ = 298. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 7,65 (bs, 2H), 7,4-7, 5 (m, 5H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

Amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. [M+H] + = 255. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 10,4 (bs, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,1 (dd, 1H) 8,15 (bs, 2H), 8,0 (dd, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

Butilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. [M+H] + = 279. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico (ppm): 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (bs, 2H), 7,2 (dd, 1H) 3,2 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).

5-amino-3-(2-piridinil)-4-isoxazolcarboxilato de metilo. [M+H] + =220. NMR-^{1}H (DMSO-d_6), señales de diagnóstico(ppm): 8,6 (d, 1H), 7,9 (bs, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H) 7,45 (dd, 1H), 3,5 (s, 3H).

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.1, [M+H] + =415.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.58, [M+H] + =315.1.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.55, [M+H] + =295.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.96, [M+H]+=335.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.86, [M+H]+=299.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.02, [M+H]+=371.1.

(2,4difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.94, [M+H]+=322.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.26, [M+H]+=438.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.08, [M+H]+=300.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.7, [M+H]+=340.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.57, [M+H]+=304.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.37, [M+H]+=375.9.

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.8, [M+H]+=322.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.15, [M+H] + =320.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.96, [M+H]+=300.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico HPLC r. t. 6.55, [M+H]+=340.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.48, [M+H]+=304.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.24, [M+H]+=375.9.

(2,4difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.82, [M+H]+=323.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.25, [M+H]+=321.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.63, [M+H] + =301.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.21, [M+H]+=341.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.5, [M+H] + =305.

benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.76, [M+H] + =376.8.

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.79, [M+H]+=317.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.07, [M+H]+=315.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.44, [M+H]+=295.1.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.89, [M+H] + =335.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.32, [M+H] + =299.

benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.64, [M+H]+=370.9.

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.08, [M+H] +=317.1.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.59, [M+H]+=315.1.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.54, [M+H] +=295.1.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5, [M+H] + =335.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.84, [M+H] + =299.1.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.05, [M+H] + =371.2.

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.04, [M+H] + =410.

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.39, [M+H] + =408.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.73, [M+H] + =428.2.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.78, [M+H] + =392.1.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t.6.35, [M+H] + = 464.2.

(2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r.t. 7.36, [M+H] + =367

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.18, [M+H] + =365.

Bencilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.77, [M+H] + =345.1.

(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.99, [M+H] + =385.1.

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.45, [M+H] + =349.

Benzhidril-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.79, [M+H] + =421.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.41, [M+H] + =331.1.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.12,[M+H] + =295.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.52, [M+H] + =387.1.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.85, [M+H] + =355.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.77, [M+H] + =321.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4, [M+H] + =341.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.25, [M+H] + =336.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.87, [M+H] +=300.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.92, [M+H] + =392.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.29, [M+H] + =359.9.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.48, [M+H] + =326.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.64, [M+H] + =346.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.14, [M+H] + =336.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.76, [M+H] + =300.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t., [M+H] + =392.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.18, [M+H] + =359.9.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.37, [M+H] + =326.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.52, [M+H] + =346.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.95, [M+H] + =337.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.73,[M+H] + =301.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r.t. 7.7, [M+H] + =393.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.64, [M+H] + =360.8.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.38, [M+H] + =327.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.37, [M+H] + =347.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.75.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.53, [M+H] + =295.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.55, [M+H] + =387.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.39, [M+H] + =417.1.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.17, [M+H] + =321.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.19, [M+H] + =341.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.44, [M+H] + =331.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.13, [M+H] + =295.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.53, [M+H] + =387.1.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.87, [M+H] + =355.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.78, [M+H] + =321. 1.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.99,[M+H] + =341.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.37, [M+H] + =424.1.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.01, [M+H] +=388.1.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.99, [M+H] + =480.1.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.31, [M+H] + =448.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.54, [M+H] + =414.1.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.8, [M+H] + =434.1.

Naftalen-1-ilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.66, [M+H] + =381.

p-tolilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.69, [M+H] + =345.

(3-benciloxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 8.51, [M+H] + =437.1.

2,4-dimetoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.6, [M+H] + =405.

Indan-5-ilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 8.35, [M+H] + =371.

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.34, [M+H] + =391.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.44, [M+H] + =401.

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.27, [M+H] + =371.2.

(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.66, [M+H] + =379.1.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.08, [M+H] + =332.

(4-tercbutil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLCr. t. 5.5, [M+H] + =337.1.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.8, [M+H] +=406.

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.87, [M+H] + =376.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.62, [M+H] + =336.9.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.04, [M+H] + =342.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.6, [M+H] + =406.

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.78, [M+H] + =376.

(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.84, [M+H] + =384.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.39, [M+H] + =337.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.95, [M+H] + =342.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 8.21, [M+H] + =407.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6. 71, [M+H] + =338.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.88, [M+H] + =343.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.98, [M+H] + =401.

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.45, [M+H] + =371.

(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.19, [M+H] + =379.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.55, [M+H] + =332.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.68, [M+H] + =337.1.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.37, [M+H] + =401.1.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 4.98, [M+H] + =332.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.52, [M+H] + =337.1.

(2-metoxi-dibenzenfuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.76, [M+H] + =494.

(2-metoxi-5-trifluorometilfenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.03, [M+H] + =472.

(4-terc-butil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.07, [M+H] + =430.2.

(2-metoxi-dibenzofuran-3-il)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 8.77, [M+H] + =451.

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.61, [M+H] + =421.

Quinolin-8-ilamida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.14, [M+H] + =382.

(4-terc-butil-fenil) del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico - amida. HPLC r. t. 8.75, [M+H] + =387.1.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.13, [M+H] + =371.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 4.44, [M+H] + =353.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.13, [M+H] + =365.

(2-bencil-fenil)-amida 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6, 6, [M+H] + =376.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 6.02, [M+H] + =358.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.59, [M+H] + =370.

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.32, [M+H] + =329.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.47, [M+H] + =376.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 5.92, [M+H] + =357.9.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.49, [M+H] + =370.

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.23, [M+H] + =330.1.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.04, [M+H] + =377.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 6.97, [M+H] + =358.9.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.5, [M+H] + =371.

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.98

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.74, [M+H] + =371.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 6.84, [M+H] + =353.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.34, [M+H] + =365.

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 3.66, [M+H] + =324.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.16, [M+H] + =371.2.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 4.45, [M+H] + =353.1.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 5.15, [M+H] + =365.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 6.72, [M+H] + =464. 2.

Etil ester del ácido 3-{[5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carbonilo]-amino}-benzóico. HPLC r. t. 6.18, [M+H] + =446.1.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1 isoxazol-4-carboxílico.HPLC r. t. 6.69, [M+H] + =458.1.

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.27, [M+H] + =374.1.

(2-bencil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 7.6, [M+H] + =421.

Etil ester del ácido 3-[(5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzóico. HPLC r. t. 7.99, [M+H] + =403.

(4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico. HPLC r. t. 8.33.

5-amino-N-bencil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 427.11.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 417.09.

5-amino-N-(2-feniletil)-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 441.13.

5-amino-N-ciclohexil-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]-2- furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 419.15.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 457.12.

5-amino-N-hexil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.76, masa encontrada = 421.16.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 421.12.

5-amino-3-5{3-(trifluorometil) fenil]-2-furil}-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 433.07.

5-amino-N-ciclopentil-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 405.13.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-{5-[3 (trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.87, masa encontrada = 449.19.

5-amino-N-isopentil-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 407.15.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-{5-[3-(trifluorometil) fenil]- 2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.87, masa encontrada = 449.19.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 469.16.

5-amino-N-(2-metilciclohexil)-3- 5-{3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 433.16.

5-amino-N-[3,5-bis (trifluorometil)bencil]-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 563.09.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 495.1.

5-amino-3-{5-{3-(trifluorometil) fenil]-2-furil}-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 455.15.

5-amino-N-isobutil-3-{5-{3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 393.13.

5-amino-3-5{[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 495.1.

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 457.12.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 445.1.

5-amino-3- 5-[3-(trifluorometil) fenil]-2-furil}-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 495.1.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 463.1.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 461.08.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 461.08.

5-amino-N-(3-metilbencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 441.13.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 477.13.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 391.11.

5-amino-N-cicloheptil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.75, masa encontrada = 433.16.

5-amino-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-{5-[3(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 471.14.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 445.16.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 407.15.

~~106~~ 102

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 531.18.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 517.16.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 487.14.

5-amino-N-[3-(dibutilamino)propil]-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 506.25.

5-amino-N-butil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 393.13.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 511.1.

5-amino-N-(1-metilhexil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.82, masa encontrada = 435.18.

5-amino-N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 409.12.

5-amino-N-(1-metilbutil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 407.15.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 445.1.

5-amino-N-(4-metilbencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 441.13.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 421.16.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-(1-metil-3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.75, masa encontrada = 469.16.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 425.1.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 471.1.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 407.15.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 433.16.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 475.09.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 407.15.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.67, masa encontrada = 441.13.

5-amino-N-(2-metilbencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 441.13.

5-amino-N-ciclobutil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 391.11.

5-amino-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil}-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.92, masa encontrada = 449.19.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 505.02.

5-amino-N-(1-metilheptil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.89, masa encontrada = 449.19.

5-amino-N-heptil-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.84, masa encontrada = 435.18.

5-amino-N-(terc-butil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 393.13.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 487.14.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 453.13.

5-amino-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-{5-[3-(trifluorometil)fenil]-2-furil} isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 467.15.

5-amino-N-bencil-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 376.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-furilmetil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 366.96.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 391.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(sec-butil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 343.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-ciclohexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 369.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 406.99.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-isopropilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 328.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 371.03.

~~109~~ 105

N-alil-5-amino-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 326.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.29, masa encontrada = 370.99.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.44, masa encontrada = 382.94.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-ciclopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 355.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1,5-dimetilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1. 78, masa encontrada = 399.06.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 357.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-etilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.79, masa encontrada = 399.06.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 419.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 383.03.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 512.96

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 444.97

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 405.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 343.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 444.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-metoxibencil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 406.99.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 394.97

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 444.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3,4-difluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 412.96.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3-clorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 410.94.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-clorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 410.94.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 391.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 427.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(ciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 340.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-cicloheptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 383.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 421.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-ciclohex-1-en-1- iletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 395.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-prop-2-inilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 324.95.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1,2-dimetilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 357.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3,3-difenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 481.05.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1,2-difeniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t 1.68, masa encontrada = 467.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[3-(dibutilamino)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 456.12.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-butilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 343.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 460.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 380.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 385.05.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-metoxi-1-metiletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 358.99.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(4-terc-butilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.88, masa encontrada = 425.08.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 357.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 394.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(4-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 391.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1,3-dimetilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 371.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-metil-3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 419.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 374.97.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 420.97.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 357.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(ciclohexilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 383.03.

4-({[5-amino-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-il]carbonilo}amino)piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 442.03.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-[2-(3-clorofenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 424.96.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-etilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 357.01.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 391.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-propilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 328.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 391.

~~113~~
109

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-ciclobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 340.98.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(3-metoxipropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 358.99.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.82, masa encontrada = 399.06.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(5-bromotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 454.89.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 399.06.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 385.05.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(terc-butil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 343.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 403.

5-amino-3-(5-bromotien-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 417. 01.

5-amino-N-bencil-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 333.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-furilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada =323.01.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-fenileti) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada =347.05.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada =299.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-ciclohexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada =325.07.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 363.04.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-isopropilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada =285.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada =327.08.

N-alil-5-amino-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada =283.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1. 44, masa encontrada = 338.99.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-ciclopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada =311.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada =313.07.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-etilhexil) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.81, masa encontrada =355.11.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 375.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 339.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 401.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 351.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(3,4-difluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 369.02.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 366.99.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 366.99.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 383.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(ciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 297.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-cicloheptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 339.08

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 377.06.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 351.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(3,3-difenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 437.1.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1,2-difeniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 423.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[3-(dibutilamino)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 412.17.

5-amino-N-butil-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 299.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 417.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[(5-metil-2-furil)metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 337.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 341.1.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.16, masa encontrada = 416.11.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-metoxi-1-metiletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.32, masa encontrada = 315.04.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 313.07.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(3-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada =351.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1,3-dimetilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 327.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-metil-3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 375.08.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 331.02.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 377.02.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 313.07.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(ciclohexilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 339.08.

4-({[5-amino-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-il]carbonilo}amino)piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 398.08.

~~117~~
113

5-amino-N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 381.01.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-etilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 313.07.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 347.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-propilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 285.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 347.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-ciclobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 297.03.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(3-metoxipropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.26, masa encontrada = 315.04.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 410.94.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.82, masa encontrada = 355.11.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 341.1.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(5-clorotien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 299.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(3,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 393.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 359.05.

5-amino-3-(5-clorotien-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 373.07.

5-amino-N-bencil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 313.09.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 303.07.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 279.1.

5-amino-N-ciclohexil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 305.12.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 343.1.

5-amino-N-isopropil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 265.09.

5-amino-N-hexil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r.t. 1. 59, masa encontrada = 307.14.

N-alil-5-amino-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada = 263.07.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada =319. 04.

5-amino-N-ciclopentil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 291.1.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 335.17.

H9
H5

5-amino-N-isopentil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 335.17.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 355.14.

5-amino-N-(2-metilciclohexil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 319.14.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 449.06.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 381.08.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 341.12.

5-amino-N-isobutil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 279.1.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 381.08.

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 343.1.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 331.08.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 349.07.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 347.05.

5-amino-N-cicloheptil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 319.14.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 417.15.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-(5-metiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 403.14.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 373.11.

5-amino-N-[3-(dibutilamino) propil]-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 392.22.

5-amino-N-butil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 279.1.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 397.07.

5-amino-N-[(5-metil-2-furil)metil]-3-(5-metiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 317.08.

5-amino-N-(1-metilhexil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 321.15.

5-amino-N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada = 295.1.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.83, masa encontrada = 361.18.

5-amino-N-(1-metilbutil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 293.12.

121
117

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 331.08.

5-amino-N-(4-metilbencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-(1-metil-3-fenilpropil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 355.14.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 357.08.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 319.14.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 327.1.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-propilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 265.09.

5-amino-N-(2-metilbencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-ciclobutil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 277.09.

5-amino-N-(3-metoxipropil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.17, masa encontrada = 295.1.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.76, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-(1-metilheptil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-heptil-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 321.15.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 279.1.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 373.11.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(5-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 339.1.

5-amino-3-(5-metiltien-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 353.12.

5-amino-N-bencil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 313.09.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 303.07.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 279.1.

5-amino-N-ciclohexil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 305.12.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 343.1.

5-amino-N-isopropil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.25, masa encontrada = 265.09.

5-amino-N-hexil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 307.14.

N-alil-5-amino-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 263.07.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t.1.14, masa encontrada = 307.1.

5-amino-N-ciclopentil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t, 1.36, masa encontrada = 291.1.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-isopentil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 335.17.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 355.14.

5-amino-N-(2-metilciclohexil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 319.14.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 449.06.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 381.08.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 341.12.

5-amino-N-isobutil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 279.1.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 381.08.

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 343.1.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 331.08.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 381.08.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 349.07.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 347.05.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 347.05.

5-amino-N-(3-metilbencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 327.1.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 363.1.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 277.09.

5-amino-N-cicloheptil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 319.14.

5-amino-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 357.11.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-(3-metiltien-2il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 331.14.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 417.15.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 373.11.

5-amino-N-[3-(dibutilamino)propil]-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.17, masa encontrada = 392.22.

5-amino-N-butil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 279.1.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 397.07.

5-amino-N-[(5-metil-2-furil)metil]-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 317.08.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.05, masa encontrada = 396.16.

5-amino-N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(3-metiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 295.1.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 361.18.

5-amino-N-(1-metilbutil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 331.08.

5-amino-N-(4-metilbencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 307.14.

126
122

5-amino-N-(1-metil-3-fenilpropil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 355.14.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 311.08.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 357.08.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 319.14.

4-({[5-amino-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-il] carbonilo}amino)piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 378.14.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil) etil]-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 361.07.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 293.12.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-(2-metilbencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 327.1.

5-amino-N-ciclobutil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 277.09.

5-amino-N-benzhidril-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 389.12.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 391.

5-amino-N-(1-metilheptil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-heptil-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 321.15.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 279.1.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 373.11.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3-metiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 339.1.

5-amino-3-(3-metiltien-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 353.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2- furilmetil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 383.07.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 407.1.

5-amino-N-(sec-butil)-3-[5-(3-clorofenil)-2- furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-ciclohexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 385.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 423.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-isopropilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 345.09.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.79, masa encontrada = 387.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(tetrahidrofuran- 2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 387.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N- ciclopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 371.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1,5-dimetilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.9, masa encontrada = 415.17.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 373.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2-etilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.91, masa encontrada = 415.17.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 435.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 399.14.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.79, masa encontrada = 529.06.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 461.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 421.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 461.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 423.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2- fluorobencil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 411.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 461.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(3,4-difluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 429.07

.5-amino-N-(3-clorobencil)-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.7, masa encontrada = 427.05.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-[5-(3-clorofenil)-2- furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 427.05.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(3-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 407.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 443.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(ciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 357.09.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-cicloheptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 399.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 437.11.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2-ciclohex-1-en- 1-iletil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.79, masa encontrada = 411.14

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1, 2dimetilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 373.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(3, 3difenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 497.15.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1,2-difeniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 483.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2,4-dimetoxibencil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 453.11.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[3-(dibutilamino)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 472.22.

5-amino-N-butil-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 477.07,

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[(5-metil-2- furil)metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 397.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r.t. 1.84, masa encontrada = 401.15.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 476.16.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1,3-dimetilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.76, masa encontrada = 387.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1-metil-3-fenilpropil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 435.14.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 391.08.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 373.12.

4-[((5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]isoxazol- 4-il} carbonil)amino] piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 458.14.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 441.06.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1-etilpropil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 373.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 407.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2- metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 407.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-ciclobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada =357.09.

5-amino-N-benzhidril-3-[5-(3-clorofenil)-2- furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.76, masa encontrada = 469.12.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.96, masa encontrada = 415.17.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-[5-(3-clorofenil)-furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 471.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(l- metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.93, masa encontrada = 415.17.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.87, masa encontrada = 401.15.

5-amino-N-(terc-butil)-3-[5-(3-clorofenil)-2- furil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(3,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 453.11.

141
128

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 419.1.

5-amino-3-[5-(3-clorofenil)-2-furil]-N-(1, 2,3, tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 433.12.

5-amino-N-bencil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 297.11.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.25, masa encontrada = 287.09.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 311.13.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-ciclohexil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 289.14.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 327.12.

5-amino-N-hexil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 291.16.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.14, masa encontrada = 291.12.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 303.07.

5-amino-N-ciclopentil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 275.13.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 319.19.

~~142~~
129

5-amino-N-isopentil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 277.14.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 319.19.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 339.16.

5-amino-N-(2-metilciclohexil)-3-(5-metil-2furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 303.16.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 365.1.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 325.14.

5-amino-N-isobutil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 263.13.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 365.1.

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 327.12.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 315.1.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 365.1.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 333.09.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 331.07.

~~143~~
130

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 331.07.

5-amino-N-(3-metilbencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 311.13.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(l-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 347.13.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-(5-metil-2furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 261.11.

5-amino-N-cicloheptil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 303.16.

5-amino-N-[2-(4-metoxifenil) etil]-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 341.14.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 315.16.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(5-metil-2-furil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 277.14.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 401.17.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-(5-metil-2- furil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 387.16.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-metil-2furil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 357.13.

5-amino-N-[3-(dibutilamino) propil]-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.16, masa encontrada = 376.25.

5-amino-N-butil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 263.13.

~~144~~
131

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 381.09.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[(5-metil-2- furil)metil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1,33, masa encontrada = 301.11.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 305.17.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(5-metil-2-furil)isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.03, masa encontrada = 380.18.

5-amino-N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.17, masa encontrada = 279.12.

5-amino-N-(1-metilbutil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 277.14.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 315.1.

5-amino-N-(4-metilbencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 311.13.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-(5-metil-2furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 291.16.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(1-metil-3- fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 339.16.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC

(Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 295.1.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-metil-2-furil)isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 341.1.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r.

t. 1.42, masa encontrada = 277.14.

145
132

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 303.16.

4-({[5-amino-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-il] carbonilo} amino) piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.21, masa encontrada = 362.16.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 345.09.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 277.14.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(l-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 311.13.

5-amino-N-(2-metilbencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 311.13.

5-amino-N-ciclobutil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.26, masa encontrada = 261.11.

5-amino-N-benzhidril-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 373.14.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 319.19.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 375.02.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 319.19.

5-amino-N-heptil-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 305.17.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(5-metil-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(5-metil-2- furil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 357.13.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(5-metil-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 323.13.

5-amino-3-(5-metil-2-furil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 337.14.

5-amino-N-bencil-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.26, masa encontrada = 283.1.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-furilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.15, masa encontrada = 273.08.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada= 297.11.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 249.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 313.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 277.14.

5-amino-3-(2-furil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.02, masa encontrada = 277.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 289.05.

5-amino-N-ciclopentil-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 261.11.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 305.17.

~~147~~
139

5-amino-3-(2-furil)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada= 305.17.

5-amino-3-(2-furil)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 325.14.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 289.14.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 419.07.

5-amino-3-(2-furil)-N-[3-(trifluorometil) bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 351.08.

5-amino-3-(2-furil)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 311.13.

5-amino-3-(2-furil)-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.21, masa encontrada = 249.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-[2-(trifluorometil) bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 351.08.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 313.11.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 301.09.

5-amino-3-(2-furil)-N-[4-(trifluorometil) bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 351.08.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 319.08.

~~148~~
135

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 317.06.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 317.06.

5-amino-3-(2-furil)-N-(3-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 297.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 333.11.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.13, masa encontrada = 247.1.

5-amino-N-cicloheptil-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 289.14.

5-amino-3-(2-furil)-N-[2-(4-metoxifenil) etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 327.12.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 301.14.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 387.16.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 373.14.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 343.12.

5-amino-N-[3-(dibutilamino)propil]-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.09, masa encontrada = 362.23.

5-amino-N-butil-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 249.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 367.08.

5-amino-3-(2-furil)-N-[(5-metil-2-furil) metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 287.09.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 291.16.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada = 366.17.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-metoxi-1-metiletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.05, masa encontrada = 265.11.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 331.19.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 301.09.

5-amino-3-(2-furil)-N-(4-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 297.11.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 277.14.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1-metil-3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 325.14.

5-amino-3-(2-furil)-N-[3-(metiltio) propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.16, masa encontrada = 281.08.

~~150~~
137

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada = 327.09.

5-amino-3-(2-furil)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 263.13.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 289.14.

4-({[5-amino-3-(2-furil) isoxazol-il] carbonilo} amino) piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.14, masa encontrada = 348.14.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 331.07.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 263.13.

5-amino-3-(2-furil)-N-(l-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 297.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 297.11.

5-amino-N-ciclobutil-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.15, masa encontrada = 247.1.

5-amino-N-benzhidril-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 359.13.

5-amino-3-(2-furil)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 305.17.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 361.01.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 305.17.

5-amino-3-(2-furil)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 291.16.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.25, masa encontrada = 249.11.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.14, masa encontrada = 343.12.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 309.11.

5-amino-3-(2-furil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 323.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-bencilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 333.11.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-furilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 323.09.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 347.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(sec-butil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 299.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-ciclohexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 325.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 363.12.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 327.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 327.12.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 339.07.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-ciclopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 311.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1,5-dimetilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.78, masa encontrada = 355.19.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 313.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-etilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 355.19.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 375.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 339.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[3,5 bis (trifluorometil) bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 469.09.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 401.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 361.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 299.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 401.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 363.12.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 351.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 401.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3,5-difluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 369.09.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3-clorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 367.07.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-clorobencil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 367.07.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 347.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 383.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(ciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 297.11.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-cicloheptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 339.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 377.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-ciclohex-1-en-1 iletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 351.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1,2-dimetilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada= 313. 14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3,3-difenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 437.17.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1,2-difeniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 423.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 393.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[3-(dibutilamino)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 412.25.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-butilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 299.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 417.09.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[(5-metil-2-furil) metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 337.11.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 341.17.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-bencilpiperidin-4- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.16, masa encontrada = 416.18.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-metoxi-1-metiletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 315.12.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 313.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 351.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1,3-dimetilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 327.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-metil-3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 375.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 331.1.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(1-benzofuran-3il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 377.1.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 313.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(ciclohexilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 339.16.

4-{[[5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)isoxazol-il]carbonilo}amino) piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 398.16.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-[2-(3-clorofenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 381.09.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-etilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 313.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 347.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 347.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-ciclobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 297.11.

5-amino-N-benzhidril-3-(1-benzofuran-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 409.14.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.83, masa encontrada = 355.19.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2-bromobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 411.02.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.8, masa encontrada = 355.19.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 341.17.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(terc-butil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 299.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(3,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 393.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada =359.13.

5-amino-3-(1-benzofuran-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 373.14.

5-amino-N-bencil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 327.1.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-furilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 317.08.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 341.12.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-ciclohexil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 319.14.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 357.11.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 321.15.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 333.06.

5-amino-N-ciclopentil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 305.12.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.83, masa encontrada = 349.18.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 307.14.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.83, masa encontrada = 349.18.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 369.15.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 333.15.

5-amino-N-[3,5-bis (trifluorometil)bencil]-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 463.08.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 395.09.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 355.14.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 293.12.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 395.09.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 357.11.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 345.09.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 363.09.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 361.07.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 361.07.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(3-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 341.12.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-naftilmetil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 377.12.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 291.1.

5-amino-N-cicloheptil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 333.15.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 371.13.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.69, masa encontrada = 345.15.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 307.14.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.72, masa encontrada = 431.17.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-(5-etiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.71, masa encontrada = 417.15.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-etiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 387.13.

5-amino-N-[3-(dibutilamino) propil]-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 406.24.

5-amino-N-butil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 293.12.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[4-(trifluorometoxi) bencil]isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 411.09.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[(5-metil-2- furil)metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 331.1.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.75, masa encontrada = 335.17.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-metoxi-1- metiletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 309.11.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(5-etiltien-2-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.92, masa encontrada = 375.2.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 307.14.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(3-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 345.09.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(4-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 341.12.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 321.15.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-metil-3- fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.66, masa encontrada = 369.15.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 325.09.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 371.09.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 307.14.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 333.15.

4-([[5-amino-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-il] carbonilo) amino) piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 392.15.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil) etil]-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 375.08.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 307.14.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 341.12.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 341.12.

5-amino-N-ciclobutil-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 291.1.

5-amino-N-benzhidril-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 403.14.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.86, masa encontrada = 349.18.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.6, masa encontrada = 405.01.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.85, masa encontrada = 349.18.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 335.17.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada = 293.12.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.36, masa encontrada = 387.13.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(5-etiltien-2-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 353.12.

5-amino-3-(5-etiltien-2-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 367.14.

5-amino-N-bencil-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 317.06.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-furilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 307.04.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 331.07.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 283.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-ciclohexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 309.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(4-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 347.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-hexilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 311.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-ciclopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 295.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1,5-dimetilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.73, masa encontrada = 339.14.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-isopentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 297.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-etilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.74, masa encontrada = 339.14.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(4-fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.57, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2- metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 323.1.

5-amino-N-[3,5-bis (trifluorometil)bencil]-3-(5-cloro-2- furil)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 453.03.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 385.04.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3-fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 345.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-isobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 283.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 385.04.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-metoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.42, masa encontrada = 347.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 335.05.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 385.04.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3,4 difluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 353.04.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada =351.02.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada =351.02.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3-metilbencil) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada =331.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(l-naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.53, masa encontrada =367.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(ciclopropilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.31, masa encontrada = 281.06.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-cicloheptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 323.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.41, masa encontrada = 361.08,

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-ciclohex-1-en-1- iletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 335.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1,2-dimetilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 297.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3,3-difenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.63, masa encontrada = 421.12.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1,2-difeniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.64, masa encontrada = 407.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 377.08.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[3-(dibutilamino)propil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 396.19.

5-amino-N-butil-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 283.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[4 (trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 401.04.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[(5-metil-2-furil)metil] isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 321.05.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1-metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.67, masa encontrada = 325.12.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(5-cloro-2- furil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.08, masa encontrada = 400.13.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-metoxi-1-metiletil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 299.07.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida.

HPLC (Método B) r. t. 1.83, masa encontrada = 365.15.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1-metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 297.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3-fluorobencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 335.05.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(4-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 331.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1,3-dimetilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.55, masa encontrada = 311.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1-metil-3- fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 359.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 315.04.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(5-cloro-2- furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 361.05.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.48, masa encontrada = 297.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(ciclohexilmetil) isoxazol- 4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 323.1.

4-({[5-amino-3-(5-clor-2-furil) isoxazol-4- il] carbonilo} amino) piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.26, masa encontrada = 382.1.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-[2-(3clorofenil)etil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 365.03.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(l-etilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.45, masa encontrada = 297.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(l-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 331.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.46, masa encontrada = 331.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-ciclobutilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 281.06.

5-amino-N-benzhidril-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.61, masa encontrada = 393.09.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.77, masa encontrada = 339.14.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 394.97.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1-metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.76, masa encontrada = 339.14.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-heptilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.68, masa encontrada = 325.12.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(5-cloro-2-furil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 283.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(3,4-dimetoxibencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.26, masa encontrada = 377.08.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.5, masa encontrada = 343.07.

5-amino-3-(5-cloro-2-furil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.56, masa encontrada = 357.09.

5-amino-N-bencil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada = 324.12.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.12, masa encontrada = 314.1.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada = 338.14.

5-amino-N-(sec-butil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.17, masa encontrada =290.14.

5-amino-N-ciclohexil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada =316.15.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 354.13.

5-amino-N-hexil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r.t. 1.41, masa encontrada =318.17.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 330.08.

5-amino-N-ciclopentil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.2, masa encontrada = 302.14.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 346.2.

5-amino-N-isopentil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.29, masa encontrada =304.15.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.58, masa encontrada = 346.2.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(4- fenilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 366.17.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2- metilciclohexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 330.17.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.54, masa encontrada = 460.1.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 392.11.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(3- fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 352.15.

5-amino-N-isobutil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.18, masa encontrada = 290.14.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 392.11.

168
155

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 354.13.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.25, masa encontrada = 342.11.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 392.11.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 360.1.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.34, masa encontrada = 358.08.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 358.08.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(3- metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 338.14.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(l- naftilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 374.14.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.11, masa encontrada = 288.12.

5-amino-N-cicloheptil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 330.17.

5-amino-N-[2-(4-metoxifenil) etil]-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 368.15.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.44, masa encontrada = 342.17.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 304.15.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 428.18.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.52, masa encontrada = 414.17.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 384.14.

5-amino-N-[3-(dibutilamino) propil]-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.11, masa encontrada = 403.26.

5-amino-N-butil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 290.14.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 408.1.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[(5-metil-2- furil)metil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.22, masa encontrada = 328.12.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(l- metilhexil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.49, masa encontrada = 332.18.

5-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada = 407.2.

5-amino-N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.03, masa encontrada = 306.13.

5-amino-N-(4-terc-butilciclohexil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.65, masa encontrada = 372.22.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(l- metilbutil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.28, masa encontrada = 304.15.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 342.11.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(4-metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.32, masa encontrada = 338.14.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.37, masa encontrada = 318.17.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-3- fenilpropil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.43, masa encontrada = 366.17.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[3-(metiltio)propil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.13, masa encontrada = 322.11.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.21, masa encontrada = 368.11.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-pentilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 304.15.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.4, masa encontrada = 330.17.

4-({[5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4- il] carbonilo} amino)piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 1.11, masa encontrada = 389.17.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil) etil]-3-(6-metoxipiridin-3il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.38, masa encontrada = 372.1.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.27, masa encontrada = 304.15.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(1-feniletil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 338.14.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(2- metilbencil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.3, masa encontrada = 338.14.

5-amino-N-ciclobutil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.12, masa encontrada = 288.12.

5-amino-N-benzhidril-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.47, masa encontrada = 400.15.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-octilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.62, masa encontrada = 346.2.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.35, masa encontrada = 402.03.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(l- metilheptil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.59, masa encontrada = 346.2.

5-amino-N-heptil-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.51, masa encontrada = 332.18.

5-amino-N-(terc-butil)-3-(6-metoxipiridin-3-il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada = 290.14.

5-amino-N-(3, 4-dimetoxibencil)-3-(6-metoxipiridin-3- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.13, masa encontrada = 384.14.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(6-metoxipiridin- 3-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.33, masa encontrada = 350.14.

5-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.39, masa encontrada = 364.15.

5-amino-N-bencil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.87, masa encontrada = 294.11.

5-amino-N-(2-furilmetil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.74, masa encontrada = 284.09.

5-amino-N-(2-feniletil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.93, masa encontrada = 308.13.

5-amino-N-ciclohexil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.89, masa encontrada = 286.14.

5-amino-N-(4-metoxibencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.89, masa encontrada = 324.12.

5-amino-N-hexil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.03, masa encontrada = 288.16.

5-amino-3-piridin-3-il-N-(tien-2-ilmetil) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.83, masa encontrada = 300.07.

5-amino-N-ciclopentil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.79, masa encontrada = 272.13.

5-amino-N-(1,5-dimetilhexil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada = 316.19.

5-amino-N-isopentil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.9, masa encontrada = 274.14.

5-amino-N-(2-etilhexil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.21, masa encontrada = 316.19.

5-amino-N-(4-fenilbutil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.1, masa encontrada = 336.16.

5-amino-N-(2-metilciclohexil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada = 300.16.

5-amino-N-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-3-piridin-3- ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 430.09.

5-amino-3-piridin-3-il-N-[3-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.08, masa encontrada = 362.1.

5-amino-N-(3-fenilpropil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.03, masa encontrada = 322.14.

5-amino-N-isobutil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.79, masa encontrada = 260.13.

~~175~~
160

5-amino-3-piridin-3-il-N-[2-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.05, masa encontrada = 362.1.

5-amino-N-(2-metoxibencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0. 92, masa encontrada = 324.12.

5-amino-N-(2-fluorobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.89, masa encontrada = 312.1.

5-amino-3-piridin-3-il-N-[4-(trifluorometil)bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.1, masa encontrada = 362.1.

5-amino-N-(3,4-difluorobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada =330.09.

5-amino-N-(3-clorobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1, masa encontrada = 328.07.

5-amino-N-(2-clorobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada =328.07.

5-amino-N-(3-metilbencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada =308.13.

5-amino-N-(1-naftilmetil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.04, masa encontrada =344.13.

5-amino-N-(ciclopropilmetil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.72, masa encontrada =258.11.

5-amino-N-cicloheptil-3-piridin-3-ilisoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.98, masa encontrada =300.16.

5-amino-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-piridin-3- ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.94, masa encontrada = 338.14.

5-amino-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.07, masa encontrada = 312.16.

5-amino-N-(1,2-dimetilpropil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.86, masa encontrada =274.14.

5-amino-N-(3,3-difenilpropil) -3-piridin-3-ilisoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.23, masa encontrada =398.17.

5-amino-N-(1,2-difeniletil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4 carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.19, masa encontrada =384.16.

5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.95, masa encontrada = 354.13.

5-amino-N-[3-(dibutilamino)propil]-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.86, masa encontrada = 373.25.

5-amino-N-butil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.79, masa encontrada = 260.13.

5-amino-3-piridin-3-il-N-[4-(trifluorometoxi) bencil] isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.13, masa encontrada = 378.09.

5-amino-N-[(5-metil-2-furil)metil]-3-piridin-3- ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.84, masa encontrada = 298.11.

5-amino-N-(1-metilhexil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.1, masa encontrada = 302.17.

5-amino-N-(1-metilbutil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.87, masa encontrada = 274.14.

5-amino-N-(3-fluorobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.92, masa encontrada = 312.1.

5-amino-N-(4-metilbencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada = 308.13.

5-amino-N-(1,3-dimetilbutil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.97, masa encontrada = 288.16.

5-amino-N-(1-metil-3-fenilpropil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.09, masa encontrada = 336.16.

5-amino-N-[3-(metiltio) propil]-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.79, masa encontrada =292.1.

5-amino-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.9, masa encontrada = 338.1.

5-amino-N-pentil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.92, masa encontrada = 274.14.

5-amino-N-(ciclohexilmetil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.02, masa encontrada =300.16.

4-[(5-amino-3-piridin-3-ilisoxazol-4- il)carbonilo] amino} piperidin-1-carboxilato de etilo. HPLC (Método B) r. t. 0.84, masa encontrada = 359.16.

5-amino-N-[2-(3-clorofenil) etil]-3-piridin-3- ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.05, masa encontrada = 342.09.

5-amino-N-(1-etilpropil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.86, masa encontrada =274.14.

5-amino-N-(1-feniletil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.94, masa encontrada =308.13.

5-amino-N-(2-metilbencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.95, masa encontrada =308.13.

5-amino-N-ciclobutil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.72, masa encontrada = 258.11.

5-amino-N-benzhidril-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.15, masa encontrada = 370.14.

5-amino-N-octil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.24, masa encontrada = 316.19.

5-amino-N-(2-bromobencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.99, masa encontrada =372.02.

5-amino-N-(1-metilheptil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.21, masa encontrada =316.19.

5-amino-N-heptil-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.14, masa encontrada = 302.17.

5-amino-N-(terc-butil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.8, masa encontrada = 260.13.

5-amino-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-piridin-3-ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.84, masa encontrada = 354.13.

5-amino-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-piridin-3- ilisoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 0.98, masa encontrada = 320.13.

5-amino-3-piridin-3-il-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il) isoxazol-4-carboxamida. HPLC (Método B) r. t. 1.04, masa encontrada = 334.14.

Ejemplo 4

Resina AM 4-(3-Metoxi-4-fenilaminometil-fenoxi)-butirilo

La resina AM 4-(4-Formil-3-metoxifenoxi) butirilo [copoli(estireno-1% dvb) malla 100-200] (1,5 g,1 eq, cargado 0, 94 mmol/g) se hinchó en DCM y luego se filtró. Se adicionó una mezcla de THF/DCM (4:1, 15 ml), anilina (6 eq.) y AcOH (6 eq.). Luego de 15 minutos, se adicionó $NaBH(OAc)_3$ (3 eq) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la filtaración, La resina se lavó con metanol (x 3), DMF/DCM(1:1) (x 3) y DCM (x 5).

Ejemplo 5

Resina AM 4-(4-[[(2-Ciano-acetil)-fenil-amino]-metil}-3-metoxi- fenoxi)-butirilo

Se adicionó diisopropil carbodimida (1.1 ml, 7.08 mmol) a un suspensión de ácido cianoacético (1.34 g, 15.79 mmol) en DCM (18.9 ml) a 0°C , la solución resultante se agitó por 30 minutos, luego se adicionó a 1.4 g de Resina AM 4-(3-Metoxi-4- fenilaminometil-fenoxi)-butirilo (1.32 mmol). La suspensión se agitó por 16 horas, luego se filtró y se lavó con diclorometano (2x), dimetilformamida (2x) y diclorometano (3x).Se realizó un segundo ciclo con el mismo procedimiento por 16 horas, luego la solución se drenó y la resina se lavó con diclorometano (2x), dimetilformamida (2x), metanol (2x), diclorometano (2x), dimetilformamida (2x), diclorometano (5x) y se secó al vacío durante la noche.

Ejemplo 6

Resina AM amida 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico4-(3-metoxi-4-fenilaminometil-fenoxi)-butirilo

Se suspendieron resina AM 4-(4-[[(2-ciano-acetil)-fenil-amino]-metil}-3-metoxi-fenoxi)-butirilo (0.75 g, 0.443 mmol) y cloruro de piridina-2-hidroxiaminometil (208 mg, 1.328 mmol) en THF seco (8 ml) y se enfrió hasta –20°C. Luego, se adicionó litio bis(trimetilsililo)-amida, LiHMDS, (2.2 ml de solución 1M en THF, 2.2 mmol), la suspensión resultante se agitó a –20°C por 15 minutos, se dejó calentar hasta temperatura ambiente (23°C) y se agitó por 2 horas y se drenó. La resina se lavó con dimetilformamida, diclorometano, dimetilformamida (2x) y diclorometano (3x) y se secó al vacío.

A través de una forma análoga a partir de la amida Rink del ácido cianoacético se prepararon los siguientes compuestos:

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico.

Amida Rink del ácido 5-Amino-3-quinolin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Ejemplo 7

fenilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

La resina AM amida 4-(3-metoxi-4-fenilaminometil-fenoxi)-butiril del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (0.75 mmol) se trató con una solución de TFA al 20% en diclorometano anhidro (10 ml). La suspensión resultante se agitó o se sacudió suavemente a 22ºC por 1 hora, luego se lavó con con diclorometano anhidro, metanol, diclorometano y se secó al vacío para proporcionar un sólido crudo, el cual luego de la purificación por cromatografía rápiada, proporcionó 120 mg del compuesto deseado.

De manera análoga, mediante el uso del derivado de cloroxima adecuado y del derivado de cianacetamida apropiado en el soporte de la resina, se prepararon

los siguientes compuestos y después purificados por cromatografía rápida o HPLC preparativa cuando era necesario:

(9H-fluoren-2-il)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico.

(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico.

(3-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico.

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico.

(9H-fluoren-2-il)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

(9H-fluoren-2-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico.

(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Fenilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Fenilamida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico.

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

Fenilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3-fenoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico.

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

Etil ester del ácido 4-{[5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carbonilo]-amino}-piperidin-1-carboxílico.

(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico.

Fenilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

2-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

4-cloro-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

2-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

4-fluoro-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4 carboxílico.

(2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)- isoxazol-4-carboxílico.

(9H-fluoren-2-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

(9H-fluoren-2-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-dietilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-dietilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-dietilamino-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico.

(4-butoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-butoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-isoxazol-4-carboxílico.

(1-etil-propil)-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico.

(3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

(4-fluoro-2-metil-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

[4-(acetil-metil-amino)-fenil]-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

2-metoxi-bencilamida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico.

(3-metoxi-propil)-amida del ácido 5-Amino-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

4-cloro-bencilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 5-Amino-3-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il) isoxazol-4-carboxílico.

(3-fenoxi-fenil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-3-il-isoxazol-4-carboxílico.

(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 5-Amino-3-tiazol-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 5-Amino-3-tiofen-2-il-isoxazol-4-carboxílico.

Fenilamida del ácido 5-Amino-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico.