

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 192**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10711883 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2414354**

54 Título: **Derivados de Hidroxi-Metil isoxazol como moduladores de GABA A.**

30 Prioridad:

**02.04.2009 EP 09157200**

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

**26.03.2013**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUETTELDMANN, BERND;  
GABRIEL, STEPHEN, DEEMS;  
HANLON, STEVEN, PAUL;  
JAKOB-ROETNE, ROLAND;  
LUCAS, MATTHEW, C.;  
SPURR, PAUL;  
THOMAS, ANDREW y  
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 399 192 T3

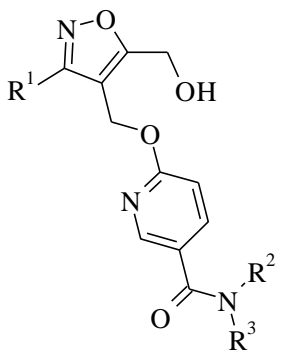
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de Hidroxi-Metil isoxazol como moduladores de GABA A.

La presente invención se refiere a derivados hidroximetil-isoxazol que presentan afinidad y selectividad para el receptor GABA A  $\alpha 5$ , a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y a su utilización como medicamentos.

En particular, la presente invención se refiere a derivados hidroximetil-isoxazol de fórmula I:



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se indica posteriormente y en las reivindicaciones.

Los receptores para el principal neurotransmisor inhibitorio, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando, y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores ligados a proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, está compuesto principalmente de subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

En la actualidad se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades del receptor GABA A. Resultan necesarios tres tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) para la construcción de receptores GABA A recombinantes que imiten más estrechamente las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células cerebrales de mamífero. Existe evidencia sólida de que el sitio de unión de las benzodiazepinas se encuentra entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ . De entre los receptores GABA A recombinantes,  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  imita muchos efectos de los subtipos BzR tipo I clásicos, mientras que los canales iónicos  $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 2\gamma 2$  se denominan BzR de tipo II.

Ha sido demostrado por McNamara y Skelton, *Psychobiology* 21:101-108, 1993, que el agonista inverso del receptor de benzodiazepina  $\beta$ -CCM potencia el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris. Sin embargo,  $\beta$ -CCM y otros agonistas inversos convencionales del receptor de benzodiazepina son proconvulsivos o convulsivos, lo que impide su utilización como agentes potenciadores de la cognición en el ser humano. Además, estos compuestos son no selectivos dentro de las subunidades del receptor GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o total de receptor GABA A  $\alpha 5$ , que se encuentra relativamente libre de actividad en los sitios de unión de receptor GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$ , puede utilizarse para proporcionar un medicamento que resulte útil para potenciar la cognición con una actividad proconvulsiva reducida o nula. También resulta posible utilizar agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$  que no se encuentren libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  pero que sea funcionalmente selectivo para las subunidades que contienen  $\alpha 5$ . Sin embargo, resultan preferentes los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades  $\alpha 5$  de GABA A y que se encuentran relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ .

Se ha publicado literatura que establece una relación entre las subunidades  $\alpha 5$  de GABA A y el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo *Neuroscience Letts.* 381:108-13, 2005; *Neuropsychobiology* 43(3):141-44, 2001; *Amer. J. Med. Genetics* 131B:51-9, 2004; *Autism* 11(2): 135-47, 2007; *Investigación Clínica* 48:529-41, 2007; *Nature Neuroscience* 10:411-13, 2007; *Neuroscience Letts.* 433:22-7, 2008; y *Cell* 135:549-60, 2008.

Los objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos anteriormente indicados, medicamentos que contienen los mismos y su preparación, así como la utilización de los compuestos anteriormente indicados en el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor  $\alpha 5$  de GABA A. Los compuestos de la presente invención preferentemente son agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$ .

Los compuestos de la presente invención y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, como potenciadores cognitivos o para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits

de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastorno obsesivo/compulsivo, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención.

A menos que se indique lo contrario, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la presente invención.

Las definiciones siguientes de los términos generales resultan aplicables con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

La nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNom<sup>TM</sup>2000, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente invención se prepararon utilizando el programa ISIS<sup>TM</sup>/Draw, versión 2.5. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras de la presente invención indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

El término "sustituido", a menos que se indique específicamente lo contrario, se refiere a que el grupo o dominio especificado puede portar 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. En el caso de que cualquier grupo porte múltiples sustituyentes y se proporcione una diversidad de posibles sustituyentes, estos se seleccionan independientemente y no son necesariamente iguales. El término "no sustituido" se refiere a que el grupo especificado no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el grupo especificado no se encuentra sustituido o se encuentra sustituido con uno o más sustituyentes, seleccionados independientemente de entre el grupo de posibles sustituyentes. Al indicar el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" se refiere a entre uno y el número más alto posible de sustitución, es decir la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución con sustituyentes de todos los hidrógenos. Resultan preferentes 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, a menos que se indique específicamente lo contrario. Resultan particularmente preferentes 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, resultando preferentes flúor y cloro.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. Los grupos de alquilo inferior preferentes son metilo, isopropilo, n-butilo y terc-butilo. Resulta particularmente preferente el isopropilo.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo -O-R, en el que R es alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, preferentemente 2-metoxi-etilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado monovalente de entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo, preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. Los cicloalquilos más preferentes son ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Resultan particularmente preferentes ciclopropilo y ciclopentilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de entre 3 y 7 elementos, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O y S. Resulta preferente uno o dos heteroátomos en el anillo. Resultan preferentes los heterociclilos de entre 4 y 6 elementos que comprenden uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O y S. S puede sustituirse opcionalmente con dos grupos oxo. Son ejemplos de grupos heterociclilo: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirilo, azetidínilo, tiazolidínilo, oxazolidínilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo o dihidro-oxazolilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. Entre los heterociclilos preferentes se encuentran: pirrolidín-1-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-pirán-4-ilo, morfolín-4-ilo, azetidín-1-ilo, tiomorfolín-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolín-4-ilo y oxetán-3-ilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos monovalentes, que comprende entre 6 y 14, preferentemente entre 6 y 10, átomos de carbono y que presenta por lo menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados en los que por lo menos un anillo es aromático. Son ejemplos de arilo: fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. El arilo preferente es el fenilo. El arilo también puede sustituirse, por ejemplo tal como se define posteriormente y en las reivindicaciones.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 elementos, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 elementos, que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, tal como furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo y benzoisotiazolilo. Los grupos heteroarilo preferentes son piridín-2-ilo y pirazol-4-ilo. El heteroarilo también puede sustituirse, por ejemplo tal como se define posteriormente y en las reivindicaciones.

La expresión "alquilo inferior sustituido con cicloalquilo" se refiere a un grupo de alquilo inferior tal como se define posteriormente, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido con un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos de alquilo inferior sustituido con cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo. Entre los alquilos inferiores sustituidos con cicloalquilo preferentes se encuentra el ciclopropilmetilo.

La expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a grupos de alquilo inferior monosustituidos o múltiplemente sustituidos con halógeno. Son ejemplos de alquilo inferior sustituido con grupos halógenos, por ejemplo,  $\text{CFH}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$  o  $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$ , así como aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos proporcionados posteriormente en la presente memoria. Entre los alquilos inferiores sustituidos con halógeno preferentes se encuentran 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

La expresión "alquilo inferior sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo de alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha sustituido con un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de alquilo inferior sustituido con hidroxilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, en particular con uno, dos o tres grupos hidroxilo, preferentemente con uno o dos grupos hidroxilo. Entre los alquilos inferiores sustituidos con grupos hidroxilo preferentes se encuentran hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxio-1,1-dimetiletilo y 1-hidroximetilpropilo. Resultan particularmente preferentes hidroximetilo y 1-hidroximetilpropilo.

La expresión "cicloalquilo sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha sustituido con un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de cicloalquilo sustituido con hidroxilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, preferentemente con un grupo hidroxilo. Entre los cicloalquilos sustituidos con hidroxilo preferentes se encuentra 2-hidroxio-ciclopentilo.

La expresión "heterociclilo sustituido con alquilo inferior" se refiere a un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo heterociclilo se sustituye con un grupo de alquilo inferior. Entre los ejemplos de heterociclilo sustituido con alquilo inferior se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-metil-pirrolidín-1-ilo, 2-etil-tetrahydro-furán-3-ilo y 3-metil-oxetán-3-ilo. Entre los heterociclilos sustituidos con alquilo inferior preferentes se encuentra 3-metil-oxetán-3-ilo.

La expresión "heteroarilo sustituido con alquilo inferior" se refiere a un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo heteroarilo se sustituye con un grupo de alquilo inferior. Entre los ejemplos de heteroarilo sustituido con alquilo inferior se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-metil-piridín-1-ilo, 2-etil-imidazol-3-ilo y 1-metil-1H-pirazol-4-ilo. Entre los heterociclilos sustituidos con alquilo inferior preferentes se encuentra 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

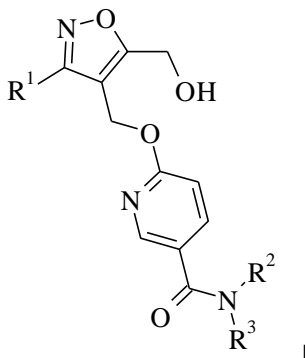
La expresión "heteroarilo sustituido con halógeno" se refiere a un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo heteroarilo se sustituye con un grupo halógeno. Entre los heterociclilos sustituidos con halógeno preferentes se encuentra 5-fluoro-piridín-2-ilo.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de fórmula I con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a dichas sales. Los compuestos de fórmula I que comprenden un grupo ácido, tales como, por ejemplo, un grupo  $\text{COOH}$ , pueden formar además sales con bases. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérricas y de amonio, tales como, por ejemplo, las sales de Na, de K, de Ca y de trimetilamonio. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a dichas sales.

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" comprende los derivados de los compuestos de fórmula I, en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster. Son ejemplos de ésteres adecuados los ésteres de: alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y arilo-alquilo inferior. Los ésteres de: metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo son ésteres preferentes. La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables"

comprende además compuestos de fórmula I en los que se han convertido grupos hidroxilo en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no resultan tóxicos para los organismos vivos.

5 Con mayor detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



en la que:

10  $R^1$  es alquilo inferior, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo inferior opcionalmente puede sustituirse con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi inferior, y en el que arilo y heteroarilo opcionalmente pueden sustituirse con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior-C(O)OH, alquilo inferior-C(O)O-alquilo inferior, alquilo inferior-CO-NH<sub>2</sub>, alquilo inferior-CO-N(H,alquilo inferior), alquilo inferior-CO-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, alquilo inferior-N(H,alquilo inferior), alquilo inferior-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, alcoxi inferior-alquilo inferior, CO-alquilo inferior, COOH, COO-alquilo inferior, CONH<sub>2</sub>, CON(H,alquilo inferior), CON(alquilo inferior)<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NH<sub>2</sub>, N(H,alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, hidroxilo, alcoxi inferior, feniloxi, SO<sub>2</sub>-alquilo inferior, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H,alquilo inferior) y SO<sub>2</sub>-N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,

15  $R^2$  es hidrógeno o alquilo inferior,

20  $R^3$  es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido con alquilo inferior, heteroarilo, heteroarilo sustituido con alquilo inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo inferior o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

o en el que  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterociclilo,

n es 1 ó 2,

$R^4$ ,  $R^5$  independientemente uno de otro se seleccionan de entre hidrógeno y alquilo inferior,

25 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I resultan individualmente preferentes y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan individualmente preferentes, y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan individualmente preferentes, resultando particularmente preferentes los compuestos de fórmula I.

30 Los compuestos de fórmula I pueden presentar uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante resolución del racemato, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención comprende la totalidad de dichas formas.

35 Además, debe interpretarse que cada realización referente a un residuo  $R^1$  a  $R^5$  específico tal como se da a conocer en la presente memoria puede combinarse con cualquier otra realización referente a otro residuo  $R^1$  a  $R^5$  tal como se da a conocer en la presente memoria.

40 En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I,  $R^1$  es preferentemente alquilo inferior, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos halógenos. Son compuestos todavía más preferentes de la presente invención aquellos en los que  $R^1$  es n-butilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo y piridín-2-ilo. Resultan más preferentes los compuestos en los que  $R^1$  es 4-cloro-fenilo, 4-fluorofenilo, piridín-2-ilo y 5-fluoro-piridín-2-ilo.

En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo inferior, preferentemente hidrógeno o metilo. Son compuestos todavía más preferentes de la presente invención aquellos en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>3</sup> es preferentemente alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido con alquilo inferior, heteroarilo, heteroarilo sustituido con alquilo inferior, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo inferior o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que n es 1 ó 2 y en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo inferior. Son compuestos todavía más preferentes de la presente invención aquellos en los que R<sup>3</sup> es metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 2,2,2-trifluoro-1-  
10 metiletilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, 1-hidroximetilpropilo, 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiciclopentilo, pirrolidín-1-ilo, tetrahidro-furán-3-ilo, tetrahidro-pirán-4-ilo, morfólin-4-ilo, 3-metil-oxetán-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo o dimetilamina. Son más preferentes los compuestos en los que R<sup>3</sup> es isopropilo, 1-hidroximetilpropilo, ciclopropilo, 2-hidroxiciclopentilo o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

15 En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, preferentemente forman un heterociclilo. Son compuestos todavía más preferentes de la presente invención aquellos en los que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman azetidín-1-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfólin-4-ilo o morfólin-4-ilo.

En determinadas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son preferentemente alquilo inferior. Son compuestos todavía más preferentes de la presente invención aquellos en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son metilo.

20 En particular, son compuestos preferentes los compuestos de fórmula I indicados en los ejemplos como compuestos individuales, así como las sales farmacéuticamente aceptables, así como los ésteres farmacéuticamente aceptables, de los mismos. Además, los sustituyentes tal como se encuentran en los ejemplos específicos proporcionados posteriormente, constituyen individualmente realizaciones preferentes separadas de la presente invención.

25 Son compuestos particularmente preferentes de fórmula I de la presente invención aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

6-(5-Hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
N-(2-Hidroxietil)-6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,  
(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfólin-4-il)-[6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il]-metanona,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
30 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida,  
N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
N-Ciclopropil-6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida,  
35 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-nicotinamida,  
40 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetan-3-il)-nicotinamida,  
{6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il)-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfólin-4-il)-metanona,  
45 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N,N-dimetil-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
50 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
55 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
N-Ciclopropilmetil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
N-Ciclopropil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
60 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-nicotinamida,

- 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 5 N-terc-Butil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-morfolin-4-il-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-pyrrolidin-1-il-nicotinamida,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 10 6-(5-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-furan-3-il)-nicotinamida,  
 N,N'-dimetil-hidrazida de ácido 6-(5-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,  
 6-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-morfolin-4-il-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 15 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3-metil-oxetan-3-il)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-ciclobutil-nicotinamida, y

- Azetidín-1-il-[6-(3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,  
 [6-(5-Hidroximetil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,  
 20 [6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-[1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il]-metanona,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il]-metanona,  
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos particularmente preferentes de fórmula I de la presente invención aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

- 25 6-(5-Hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 N-(2-Hidroxietil)-6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il]-metanona,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 30 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropil-6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 35 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 40 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetan-3-il)-nicotinamida,  
 {6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-[1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il]-metanona,  
 45 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N,N-dimetil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 50 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 55 N-Ciclopropilmetil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 60 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,

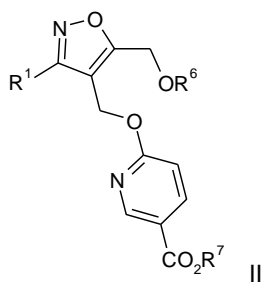
- 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 N-terc-Butil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-pyrrolidin-1-il-nicotinamida,  
 5 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-[6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-furán-3-il)-nicotinamida,  
 N',N'-dimetil-hidrazida de ácido 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 10 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-cyclobutil-nicotinamida, y  
 15 Azetidín-1-il-[6-(3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona,  
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos todavía más preferentes de fórmula I de la presente invención aquellos seleccionados de entre el grupo que consiste de:

- 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 20 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-iso-propil-nicotinamida,  
 25 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida, y  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,  
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Asimismo, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, que comprende:

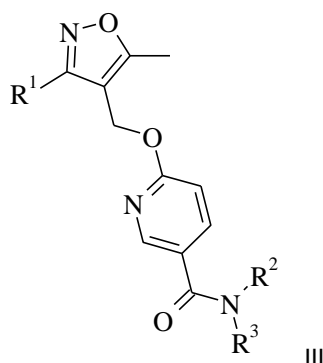
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ .



o

b) la biotransformación enzimática de un compuesto de fórmula III:





en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se ha definido anteriormente,  $R^6$  es hidrógeno o terc-butildimetilsililo y  $R^7$  es hidrógeno o alquilo inferior.

- 5 La reacción de un compuesto de fórmula II, en la que  $R^6$  es hidrógeno y  $R^7$  es alquilo inferior, con  $NHR^2R^3$ , formando un compuesto de fórmula I, puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en los ejemplos o bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de trimetilaluminio en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano, a temperaturas elevadas, por ejemplo de entre 85°C y 95°C. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno, a temperaturas elevadas, por ejemplo a 50°C.

- 15 La reacción de un compuesto de fórmula II, en la que  $R^6$  y  $R^7$  son hidrógeno, con  $NHR^2R^3$ , formando un compuesto de fórmula I, puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en los ejemplos o bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de base de Hünigs (N,N-diisopropiletilamina) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de 1,1'-carbonyldiimidazol en un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, a temperaturas elevadas, por ejemplo a 80°C. Además, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N1-hidroxibenzotriazol y base de Hünigs (N,N-diisopropiletilamina) en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente.

- 20 La reacción de un compuesto de fórmula II, en la que  $R^6$  es terc-butildimetilsililo y  $R^7$  es alquilo inferior, con  $NHR^2R^3$ , formando un compuesto de fórmula I, puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en los ejemplos o bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de trimetilaluminio en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano, a temperaturas elevadas, por ejemplo a entre 85°C y 95°C, seguido de una reacción con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

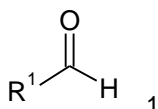
La biotransformación enzimática de un compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula I puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en los ejemplos o bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia del citocromo P450 3A4 y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en un tampón adecuado a temperatura ambiente.

- 30 Asimismo, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, en el caso de que se preparen mediante un procedimiento tal como el descrito anteriormente.

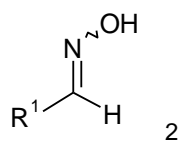
Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:

35



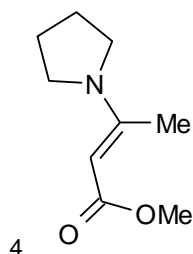
con hidrocloreto de hidroxilamina en un solvente adecuado, tal como etanol y agua en presencia de una base, tal como hidróxido sódico acuoso, proporcionando un compuesto de fórmula 2:



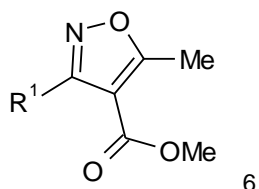
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con un agente clorante, tal como N-clorosuccinimida, en un solvente adecuado, tal como DMF, proporcionando un compuesto de fórmula 3:



c) y seguidamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4:



10 en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como cloroformo, proporcionando un compuesto de fórmula 6:

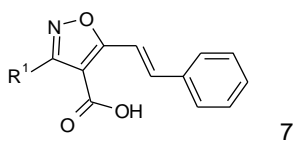


d) o alternativamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 5:

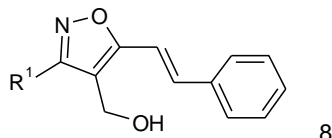


en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como éter dietílico, proporcionando un compuesto de fórmula 6,

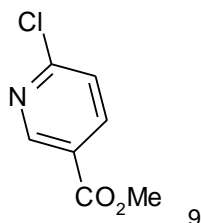
20 e) y seguidamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula 6 con benzaldehído en presencia de una base, tal como etóxido sódico en un solvente adecuado, tal como etanol, bajo reflujo, proporcionando un compuesto de fórmula 7:



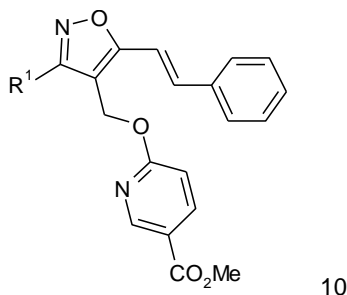
- f) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 7 con un agente reductor, tal como hidruro de litio-aluminio o formato de etilcloro, en presencia de borohidruro sódico y una base adecuada, tal como trietilamina en un solvente adecuado, tal como THF o agua, proporcionando un compuesto de fórmula 8:



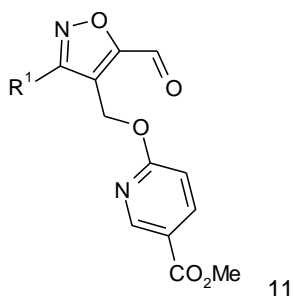
- g) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 8 con un compuesto tal como 9:



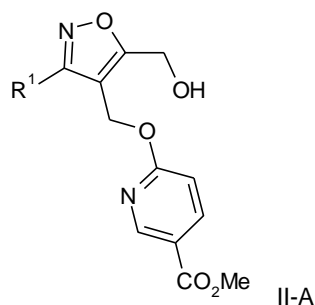
- 10 en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula 10:



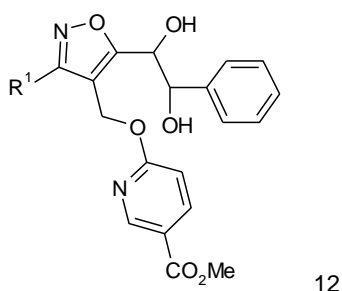
- h) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 10 con un agente oxidante, tal como óxido de osmio (VIII) y metaperyodato sódico en presencia de cloruro de benciltriethylamonio y en presencia de un solvente adecuado, tal como terc-butanol, dioxano y agua, proporcionando un compuesto de fórmula 11:



- i) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 11 con un agente reductor, tal como borohidruro sódico en un solvente adecuado, tal como metanol, proporcionando un compuesto de fórmula II-A:



j) Alternativamente, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula 10 con AD-mix  $\alpha$  con metanosulfonamida en un solvente adecuado, tal como terc-butanol y agua, proporcionando un compuesto de fórmula 12:

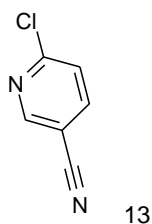


5

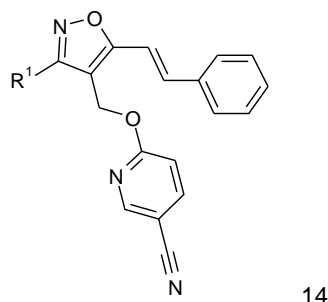
k) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 12 con tetraacetato de plomo en un solvente adecuado, tal como benceno, y seguidamente la reacción con un agente reductor, tal como borohidruro sódico en un solvente adecuado, tal como metanol, proporcionando un compuesto de fórmula II-A.

10

l) Alternativamente, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula 13:

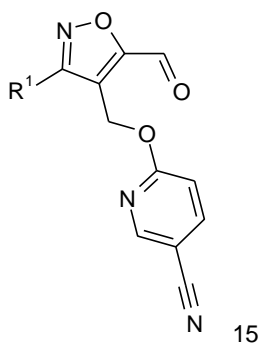


en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como DMF, proporcionando un compuesto de fórmula 14:

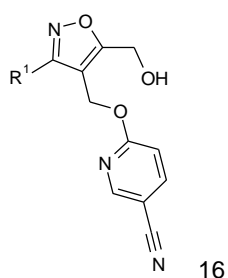


15

m) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 14 con un agente oxidante, tal como óxido de osmio (VIII) y metaperyodato sódico en presencia de cloruro de benciltrietilamonio y en presencia de un solvente adecuado, tal como terc-butanol, dioxano y agua, proporcionando un compuesto de fórmula 15:

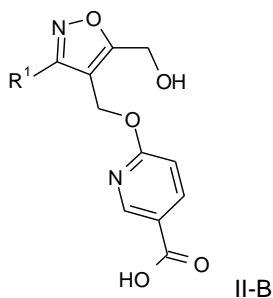


n) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 15 con un agente reductor, tal como borohidruro sódico en un solvente adecuado, tal como metanol, proporcionando un compuesto de fórmula 16:



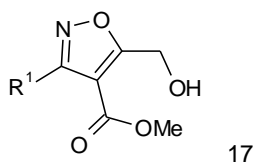
5

o) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 16 con una base, tal como etóxido sódico en un solvente adecuado, tal como etanol, bajo reflujo, proporcionando un compuesto de fórmula II-B:

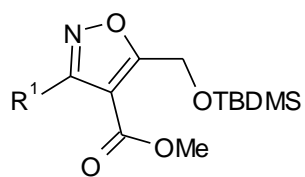


10

p) Alternativamente, un compuesto de fórmula 17:

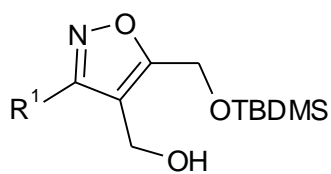


15 puede hacerse reaccionar con un grupo protector adecuado, tal como terc-butildimetilclorosilano en presencia de una base adecuada, tal como imidazol en un solvente adecuado, tal como DMF, proporcionando un compuesto de fórmula 18:



18

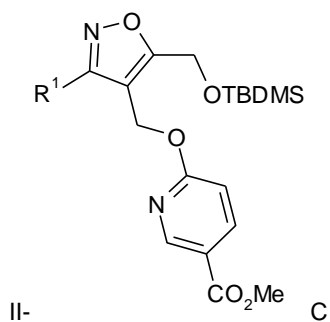
5 q) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 18 en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro de litio en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula 19:



19

10

15 r) seguido de la reacción de un compuesto de fórmula 19 con un compuesto tal como 9, en presencia de una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como THF, proporcionando un compuesto de fórmula II-C:

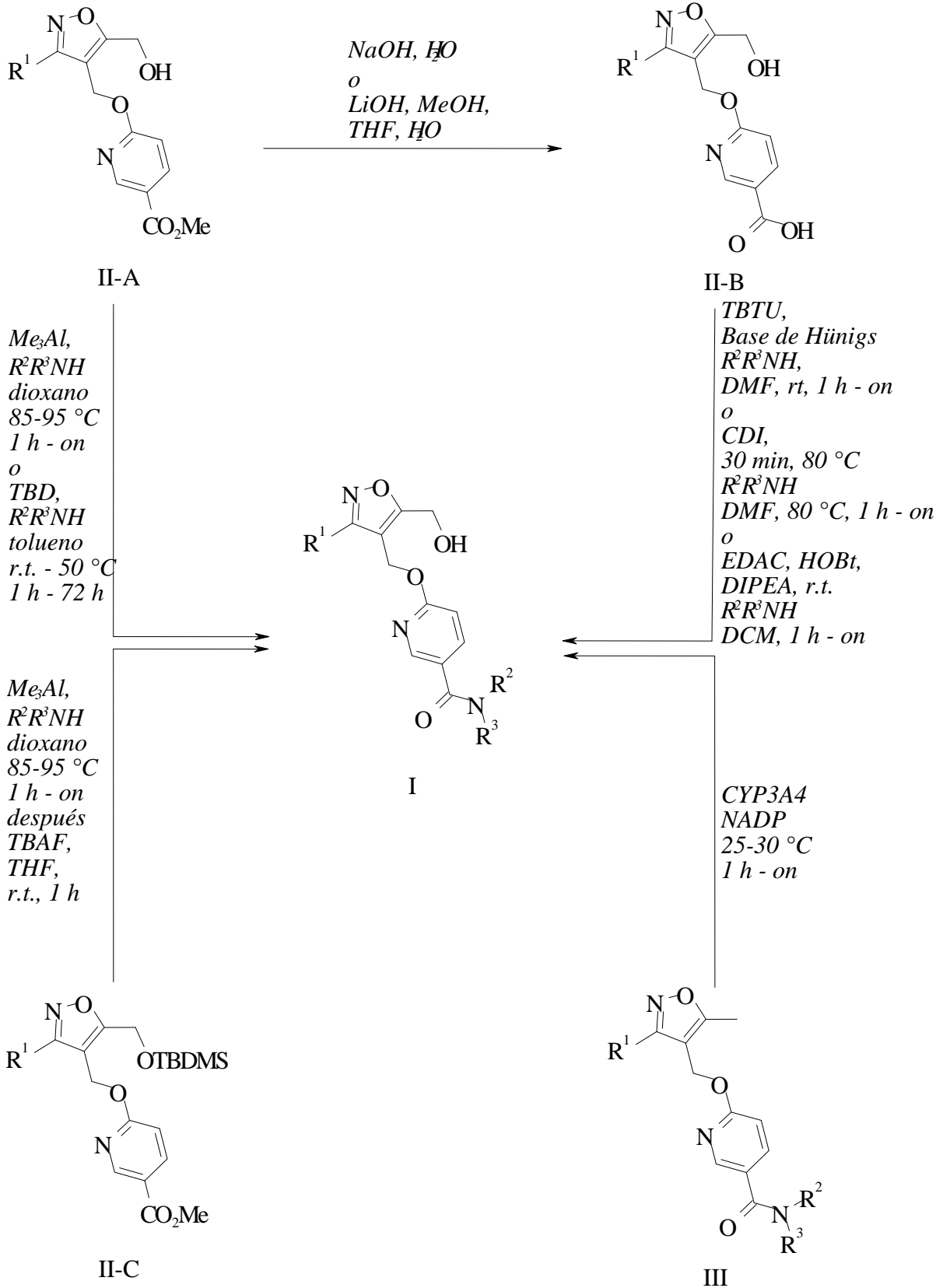


II-

C

20 De acuerdo con el Esquema 1, pueden prepararse compuestos de fórmula I siguiendo métodos estándares.

Esquema 1



CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

CYP3A4 = Citocromo P450 3A4

DCM = diclorometano

DMAP = N,N-dimetilamino-4-piridina

5 DIPEA = N,N-diisopropiletilamina (base de Hünigs)

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDAC = hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOH = etanol

10 HOBT = N1-hidroxibenzotriazol

Me<sub>3</sub>Al = trimetilaluminio

NADP = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

on = durante la noche

rt = temperatura ambiente

15 TBAF = fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBD = 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno

TBTU = Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

TBDMS = terc-butildimetilsililo

20 Las sales correspondientes con ácidos pueden obtenerse mediante métodos estándares conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante la disolución de los compuestos de fórmula I en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o THF, y la adición de una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos habitualmente pueden aislarse mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede llevarse a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante la adición de 25 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, M(OH)<sub>n</sub>, en donde M=cación metal o amonio y n=número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el solvente mediante evaporación o liofilización.

30 La conversión de compuestos de fórmula I en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento de un grupo carboxi adecuado presente en la molécula con un alcohol adecuado utilizando, por ejemplo, un reactivo de condensación, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o 35 mediante reacción directa con un alcohol adecuado bajo condiciones ácidas, tal como, por ejemplo, en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido hidrocloreuro, ácido sulfúrico o similar. Pueden convertirse en ésteres compuestos que presentan un grupo hidroxilo utilizando ácidos adecuados mediante métodos análogos.

40 En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I, así como todos los productos intermedios, pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos proporcionados anteriormente. Los materiales de partida se encuentran comercialmente disponibles, son conocidos de la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica o análogos a los mismos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental in vivo.

45 Tal como se ha indicado anteriormente, los nuevos compuestos de la presente invención y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismo presentan valiosas propiedades farmacológicas y se ha encontrado que son ligandos de los receptores GABA A  $\alpha 5$ . Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la prevención de enfermedades moduladas por



ligandos para los receptores GABA A que contengan la subunidad  $\alpha 5$ . Entre estas enfermedades se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos psicóticos, el trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno delirante, los trastornos obsesivo/compulsivos, el trastorno de estrés agudo, las adicciones farmacológicas, los trastornos del movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos de deficiencia de la cognición, la demencia multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, las condiciones neuropsiquiátricas, la psicosis, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención, el dolor neuropático, el ictus, los trastornos de la atención y la necesidad de potenciar la cognición.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal se ha definido anteriormente y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

De manera similar, la invención comprende compuestos tales como los indicados anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ , particularmente para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención o para la utilización como potenciadores de la cognición.

En otra realización preferente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ , particularmente para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de la memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención o para potenciar la cognición, comprendiendo dicho método administrar un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en un ser humano o animal.

Asimismo, la invención se refiere a la utilización de compuestos tal como se ha indicado anteriormente, para la preparación de medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor GABA A  $\alpha 5$ , particularmente para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de la memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por el SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivo/compulsivos, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención o para potenciar la cognición. Dichos medicamentos comprenden un compuesto tal como se ha indicado anteriormente.

Resulta preferente el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, síndrome de Down y neurofibromatosis de tipo I.

Resulta particularmente preferente el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Resulta particularmente preferente el tratamiento o la prevención del síndrome de Down.

Resulta particularmente preferente el tratamiento o la prevención de la neurofibromatosis de tipo I.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Preparación de membrana y ensayo de unión

5 Se midió la afinidad de los compuestos en subtipos de receptor GABA A mediante la competición para la unión de [<sup>3</sup>H]flumazenil (85 Ci/mmoles, Roche) a células HEK293 que expresaban receptores de rata (establemente transfectados) o humanos (transfectados transitoriamente) de composiciones α1β3γ2, α2β3γ2, α3β3γ2 y α5β3γ2.

10 Se suspendieron pellets celulares en tampón Krebs-tris (KCl 4,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM, pH 7,5, tampón de ensayo de unión), homogeneizados con un Polytron durante aproximadamente 20 segundos sobre hielo, y se centrifugaron durante 60 minutos a 4°C (50.000xg, Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Los pellets celulares se resuspendieron en tampón Krebs-tris y se homogeneizaron con un Polytron durante aproximadamente 15 segundos sobre hielo. Se midieron las proteínas (método de Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80°C.

15 Se llevaron a cabo ensayos de unión de ligando radioactivo en un volumen de 200 ml (placas de 96 pocillos) que contenía 100 ml de membranas celulares, [<sup>3</sup>H]flumazenil a una concentración de 1 nM para las subunidades α1, α2, α3 y de 0,5 nM para las subunidades α5 y el compuesto de ensayo en el intervalo de entre 10 y 10<sup>-3</sup> x 10<sup>-6</sup> M. Se definió la unión no específica a partir de diazepam 10<sup>-5</sup> M y típicamente representaba menos de 5% de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4°C y se recolectaron sobre unifiltros GF/C (Packard) mediante filtración utilizando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado helado (Tris 50 mM, pH 7,5). Tras secar, se detectó la radioactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo líquido. Se calcularon los valores de K<sub>i</sub> utilizando Excel-Fit (Microsoft) y son medias de dos determinaciones.

20 Los compuestos de los ejemplos adjuntos se sometieron a ensayo en el ensayo anteriormente descrito, y se encontró que los compuestos preferentes presentaban un valor de K<sub>i</sub> para el desplazamiento del [<sup>3</sup>H]flumazenil de las subunidades α5 del receptor GABA A de rata de 100 nM o inferior. Resultan más preferentes los compuestos con una K<sub>i</sub> (nM) <35. En una realización preferente, los compuestos de la invención son selectivos para la unión a la subunidad α5 frente a las subunidades α1, α2 y α3.

25 En la Tabla 1, a continuación, se muestran resultados experimentales representativos, obtenidos mediante el ensayo anteriormente descrito que medía la afinidad de unión a células HEK293 que expresaban receptor humanos (h).

| Ej. | hK <sub>i</sub> GABA A α5 [nM] |
|-----|--------------------------------|
| 1   | 2,2                            |
| 2   | 1,6                            |
| 3   | 8,6                            |
| 4   | 1,1                            |
| 5   | 1,3                            |
| 6   | 1,7                            |
| 7   | 1,3                            |
| 8   | 1,7                            |
| 9   | 4,1                            |
| 10  | 1,6                            |
| 11  | 1,4                            |
| 12  | 10,1                           |
| 13  | 3,4                            |
| 14  | 3,5                            |
| 15  | 0,6                            |
| 16  | 0,9                            |

| Ej. | hK <sub>i</sub> GABA A α5 [nM] |
|-----|--------------------------------|
| 20  | 1                              |
| 21  | 2                              |
| 22  | 43,4                           |
| 23  | 3,9                            |
| 24  | 0,7                            |
| 25  | 1,7                            |
| 26  | 1,2                            |
| 27  | 0,6                            |
| 28  | 1,5                            |
| 29  | 2                              |
| 30  | 4                              |
| 31  | 2,7                            |
| 32  | 1,8                            |
| 33  | 3,1                            |
| 34  | 13,6                           |
| 35  | 6,8                            |

| Ej. | hK <sub>i</sub> GABA A α5 [nM] |
|-----|--------------------------------|
| 39  | 2,1                            |
| 40  | 11,8                           |
| 41  | 1,1                            |
| 42  | 4,5                            |
| 43  | 10,8                           |
| 44  | 0,7                            |
| 45  | 1,8                            |
| 46  | 2,5                            |
| 47  | 1,1                            |
| 48  | 1,7                            |
| 49  | 16                             |
| 50  | 8,7                            |
| 51  | 10,2                           |
| 52  | 13,7                           |
| 53  | 51,3                           |
| 54  | 67,2                           |

|    |     |    |     |    |      |
|----|-----|----|-----|----|------|
| 17 | 1,8 | 36 | 7,7 | 55 | 50,5 |
| 18 | 3,5 | 37 | 4,4 | 56 | 13,5 |
| 19 | 0,4 | 38 | 1,3 |    |      |

Tabla 1.

- 5 Los compuestos de fórmula I, así como las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.
- 10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como excipientes para, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.
- 15 Son excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.
- Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.
- 20 Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.
- Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 25 La dosis a la que pueden administrarse compuestos de la invención puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se adaptará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.
- 30 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se proporcionan en grados centígrados.

Ejemplo A

Se preparan tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

| ingrediente              | mg/tableta |
|--------------------------|------------|
| Sustancia activa         | 5          |
| Lactosa                  | 45         |
| Almidón de maíz          | 15         |
| Celulosa microcristalina | 34         |
| Estearato de magnesio    | 1          |
| Peso de la tableta       | 100        |

Tabla 2: posible composición de la tableta

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granulado con agua purificada.
2. Secado de los gránulos a 50°C.
- 5 3. Molido de los gránulos en un equipo de molido adecuado.
4. Adición del ingrediente 5 y mezcla durante tres minutos; compresión en una prensa adecuada.

Ejemplo B

Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente:

| ingrediente                    | mg/cápsula |
|--------------------------------|------------|
| Sustancia activa               | 10         |
| Lactosa                        | 155        |
| Almidón de maíz                | 30         |
| Talco                          | 5          |
| Peso del relleno de la cápsula | 200        |

10 Tabla 3: posible composición de la cápsula

Procedimiento de preparación

1. Mezcla de los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
  2. Adición del ingrediente 4 y mezcla durante 3 minutos.
  3. Rellenado de una cápsula adecuada.
- 15 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclan en un mezclador y después en un aparato triturador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade el talco a la misma y se mezcla uniformemente. Se rellenan cápsulas de gelatina dura con la mezcla utilizando un aparato.

Ejemplo C

Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

| ingrediente         | mg/supositorio |
|---------------------|----------------|
| Sustancia activa    | 15             |
| Masa de supositorio | 1285           |
| Total               | 1300           |

20

Tabla 4: posible composición del supositorio

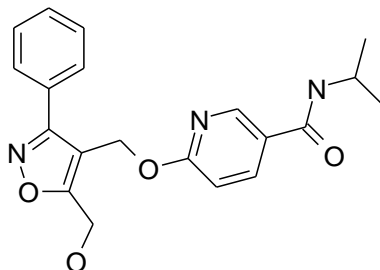
Procedimiento de preparación

- La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcló uniformemente y se enfrió hasta 45°C. A continuación, se añadió a la misma la sustancia activa en forma de polvos finos y se agitó hasta conseguir su total dispersión. La mezcla se vertió en moldes para supositorio de tamaño adecuado, se dejó que se enfriase, después se sacaron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o en papel metálico.
- 25

Los ejemplos 1 a 53 siguientes se proporcionan para ilustrar la invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente representativos de la misma.

## Ejemplo 1

(6-Hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida



## 5 a) etiléster de ácido 5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

Se preparó según Synthesis 1984, 868-870. A una solución de etiléster de ácido 5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (10,0 g, 40 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió terc-butildimetilclorosilano (5,49 g, 36 mmoles) e imidazol (2,75 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se evaporó el solvente y se dividió el residuo (éter dietílico/agua). A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Tras la purificación cromatográfica (sílice, heptano:acetato de etilo=100:0 a 9:1), se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite incoloro (12,2 g, 84%). EM: m/e = 362,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## b) [5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-metanol

Se disolvió etil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (12,2 g, 34 mmoles) en THF (200 ml), se añadió borohidruro de litio (1,47 g, 67 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de sal de Seignette y la mezcla se agitó durante 1 hora. Tras el tratamiento extractivo (acetato de etilo/éter dietílico), se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación cromatográfica (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 85:15) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (4,4 g, 41%). EM: m/e = 320,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## c) Metiléster de ácido 6-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

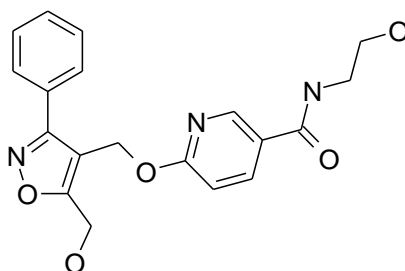
Se añadió gota a gota una solución de [5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-metanol (4,09 g, 12,8 mmoles) en THF (20 ml) a una suspensión de hidruro sódico (0,73 g de una dispersión al 55% en aceite mineral, 16,7 mmoles). Tras agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de 6-cloronicotinato de metilo (2,20 g, 12,8 mmoles) en THF (20 ml). Se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras refrescar con agua y el tratamiento extractivo (acetato de etilo/agua), se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación cromatográfica (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 8:2) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro (2,76 g, 47%). EM: m/e = 455,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## 30 d) 6-(5-Hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida

Se añadió lentamente trimetil-aluminio (4,4 ml de una solución 2 M en hexano, 8,8 mmoles) a una solución de isopropilamina (0,76 ml, 8,9 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de metiléster de ácido 6-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,0 g, 2,2 mmoles) en dioxano (7,5 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente y el tratamiento extractivo (acetato de etilo/solución acuosa saturada de sal de Seignette), se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró por una almohadilla de sílice. El solvente se evaporó para proporcionar un intermediario, que se disolvió en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (2 ml de una solución 1 M en THF). Tras 1 hora, la mezcla de reacción se sometió a tratamiento extractivo (acetato de etilo/solución acuosa saturada de ácido cítrico). Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, y después se purificó mediante HPLC (Chiralpak AD, heptano/etanol), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (0,15 g, 18%). EM: m/e = 368,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2

N-(2-Hidroxietil)-6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida



a) Ácido 3-fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

A una solución de etiléster de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,28 g, 10 mmoles) y benzaldehído (1,01 ml, 10 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió etóxido sódico (0,74 g, 11 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 10 minutos. A continuación, se añadió ácido hidroclicórico acuoso (1 M, 12 ml) y tras agitar durante 15 minutos, se filtró el precipitado y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (2,0 g, 71%). EM: m/e = 292,1 [M+H]<sup>+</sup>.

b) [3-Fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

A una solución bajo agitación de ácido 3-fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (2,0 g, 6,9 mmoles) en THF (50 ml) se añadió trietilamina (0,95 ml, 6,9 mmoles). A continuación, a temperatura ambiente se añadió gota a gota clorofornato de etilo (0,65 ml, 6,9 mmoles). Tras 30 minutos, se filtró la sal precipitada y se lavó con una cantidad reducida de THF. El filtrado se añadió a una solución de borohidruro sódico (0,65 g, 17,1 mmoles) en agua (20 ml) a 5°C. Tras agitar durante 1 hora a 5°C, se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M, 40 ml). La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico, la filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,89 g, 99%). EM: m/e = 278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

c) Metiléster de ácido 6-[3-fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Se enfrió en un baño de hielo una solución bajo agitación de [3-fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (1,50 g, 5,4 mmoles) en THF (50 ml) Se añadió hidruro sódico (0,28 g de una dispersión al 55% en aceite mineral, 6,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que se calentase hasta la temperatura ambiente. A la suspensión resultante se añadió 6-cloropiridín-3-carboxilato (0,93 g, 5,4 mmoles). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se refrescó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Tras la evaporación del solvente orgánico se realizó una extracción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (0,78 g, 35%). EM: m/e = 413,5 [M+H]<sup>+</sup>.

d) Metiléster de ácido 6-(5-formil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

Una mezcla de metiléster de ácido 6-[3-fenil-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (0,62 g, 1,5 mmoles), solución de óxido de osmio (VIII) (0,38 ml de una solución al 2,5% en terc-butanol, 0,037 mmoles), metaperyodato sódico (1,29 g, 6 mmoles), cloruro de benciltrietilamonio (0,14 g, 0,6 mmoles) en dioxano (13 ml) y agua (4,5 ml) se irradió en el microondas durante 10 minutos a 120°C. Tras el tratamiento extractivo (acetato de etilo/agua) se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 60:40) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,26 g, 51%). EM: m/e = 339,3 [M+H]<sup>+</sup>.

e) Metiléster de ácido 6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

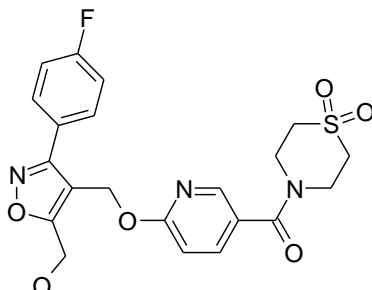
Una solución de metiléster de ácido 6-(5-formil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (0,25 g, 0,74 mmoles) en metanol (10 ml) se trató a temperatura ambiente con borohidruro sódico (0,03 g, 0,74 mmoles) y se agitó durante 1 hora. Tras refrescar con ácido cítrico acuoso (5 ml de una solución al 10%) y extraer con acetato de etilo, se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (sílice, heptano:acetato de etilo = 90:10 a 40:60) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,22 g, 89%). EM: m/e = 341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

f) N-(2-Hidroxietil)-6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

A una solución bajo agitación de metiléster de ácido 6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (0,11 g, 0,32 mmoles) en tolueno (0,5 ml) se añadió etanolamina (0,03 g, 0,39 mmoles) y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (0,03 g, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 68 horas, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 90:10), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,10 g, 85%). EM: m/e = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3

(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il]-metasona



5

## a) Ácido 3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

A una solución de etiléster de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (20,0 g, 80,2 mmoles) y benzaldehído (8,19 ml, 80,2 mmoles) en etanol (113 ml) se añadió etóxido sódico (2,71 M, 32,5 ml, 88,3 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió ácido hidrocórico (1 N, 96,3 ml) y la mezcla resultante se extrajo con tolueno. A continuación, se eliminó mediante destilación el solvente, proporcionando el compuesto del título (19,1 g, 77%) en forma de sólido amarillo pálido. EM: m/e = 308,0 [M-H]<sup>-</sup>.

10

## b) [3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

A una solución de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (19,0 g, 61,4 mmoles) y trietilamina (8,6 ml, 61,4 mmoles) en THF (475 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución de cloroformato de etilo (5,97 ml, 61,4 mmoles) en THF (55 ml). Tras 1 hora, se eliminó mediante filtración la sal hidrocórico de trietilamina y se lavó con una cantidad pequeña de THF. La mezcla se añadió a una solución de borohidruro sódico (6,05 g, 154 mmoles) y agua (55 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 180 ml). La extracción con éter terc-butilmetílico, la eliminación del solvente mediante destilación y la cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 1:0 a 95:5) proporcionaron el compuesto del título (11,4 g, 63%) en forma de sólido amarillo pálido. EM: m/e = 296,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

## c) Metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

A una suspensión de hidruro sódico (813 mg, 18,6 mmoles) en 28 ml de THF se añadió una solución de [3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (5,00 g, 16,9 mmoles) en THF (52 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 6-cloronicotinato de metilo (3,26 g, 18,6 mmoles) en THF (52 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió agua (50 ml) cuidadosamente y después solución saturada de cloruro amónico (150 ml) y agua (100 ml). La extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (3,88 g, 94%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 431,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## d) Metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-formil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Una mezcla de metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (3,88 g, 9,01 mmoles), óxido de osmio (VIII) (57,3 mg, 0,23 mmoles), metaperyodato sódico (7,71 g, 36,1 mmoles), cloruro de benciltrietilamonio (838 mg, 3,61 mmoles) en dioxano (60 ml) y agua (20 ml) se calentó durante 15 minutos a 120°C en un microondas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se evaporó el extracto orgánico y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 2:3), proporcionando el compuesto del título (2,51 g, 78%) en forma de aceite blanquecino. EM: m/e = 357,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## e) Metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Se agitó metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-formil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (2,50 g, 7,02 mmoles) y borohidruro sódico (553 mg, 14,0 mmoles) en metanol (125 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de solución acuosa al 10% de ácido cítrico (200 ml) y la extracción con acetato de etilo rindieron metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (2,60 g, cuant.) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## f) Ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

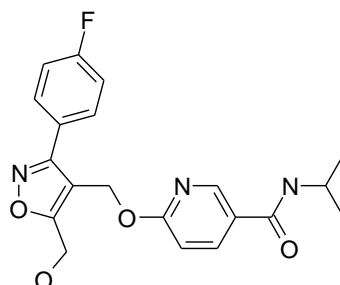
A metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,00 g, 2,79 mmoles) en THF (6,25 ml), metanol (1,75 ml) y agua (6,25 ml) se añadió hidróxido de litio (136 mg, 5,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La adición de solución acuosa de hidrocloreuro (1 N, 100 ml) y la extracción con acetato de etilo rindieron el compuesto del título (1,00 g, 100%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## g) (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-metanona

A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (250 mg, 0,73 mmoles) en THF (6,6 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (113 mg, 0,73 mmoles), N-etildiisopropilamina (317 µl, 1,82 mmoles), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (142 mg, 0,73 mmoles) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (98,1 mg, 0,73 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla, seguido de cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 10:1 a 9:1) proporcionó el compuesto del título (0,27 g, 80%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 462,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4

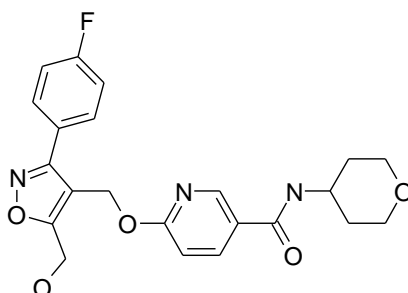
## 15 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida



Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 418 µl, 0,84 mmoles) a una solución de isopropilamina (49,6 mg, 0,84 mmoles) en dioxano (3,75 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (75,0 mg, 0,21 mmoles) en dioxano (3,75 ml) tras 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Nuevamente se añadió solución de trimetil-aluminio en tolueno (2 M, 418 µl, 0,84 mmoles) e isopropilamina (49,6 mg, 0,84 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 horas a 85°C. Se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:1 a 7:3), proporcionando el compuesto del título (32 mg, 39%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 386,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 5

## 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahydro-pirán-4-il)-nicotinamida

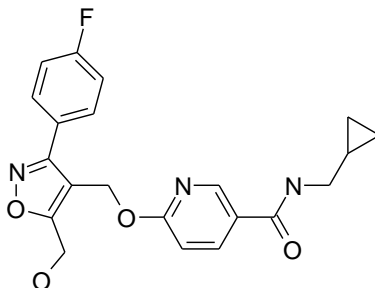


Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 418 µl, 0,84 mmoles) a una solución de 4-aminotetrahidropirano (87,2 mg, 0,84 mmoles) en dioxano (3,75 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (75,0 mg, 0,21 mmoles) en dioxano (3,75 ml) tras 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Nuevamente se añadió solución de trimetil-aluminio en tolueno (2 M en tolueno, 418 µl, 0,84 mmoles) y 4-aminotetrahidropirano (87,2 mg, 0,84 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 horas a 85°C. Se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (columna flash de NH<sub>2</sub> Isolute<sup>®</sup> SPE), acetato de etilo:heptano = 1:1 a 9:1), proporcionando el compuesto del título (24 mg, 27%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 6

N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

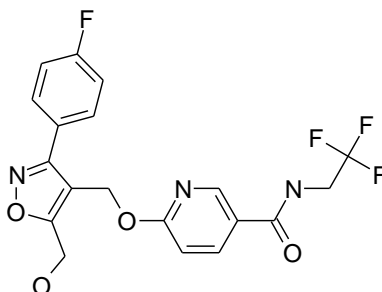


5

Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 418  $\mu$ l, 0,84 mmoles) a una solución de aminometilciclopropano (61,3 mg, 0,84 mmoles) en dioxano (3,75 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (75,0 mg, 0,21 mmoles) en dioxano (3,75 mL) tras 1 hora a 50 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 85°C durante la noche. Nuevamente se añadió solución de trimetil-aluminio en tolueno (2 M en tolueno, 418  $\mu$ L, 0,84 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 horas a 85°C. Se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 4:6 a 8:2), rindiendo el compuesto del título (30 mg, 36%) en forma de sólido amarillo pálido. EM: m/e = 398,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 7

6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida

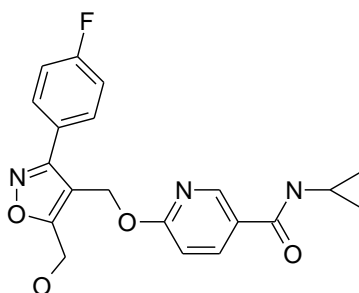


20 Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 418  $\mu$ l, 0,84 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoroetilamina (84,5 mg, 0,84 mmoles) en dioxano (3,75 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (75 mg, 0,21 mmoles) en dioxano (3,75 ml) tras 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Nuevamente se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 418  $\mu$ l, 0,84 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 horas a 85°C. Se eliminó el solvente mediante destilación.

25 El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 4:6 a 6:4, y sílice, diclorometano-metanol 98:2 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (70 mg, 78%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

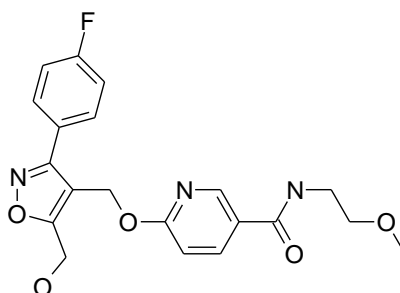
N-Ciclopropil-6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida



- 5 Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,51 ml, 1,00 mmol) a una solución de ciclopropilamina (71,9  $\mu$ l, 1,00 mmol) en dioxano (4,0 ml). Tras agitar durante 45 minutos a 50°C, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (90 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (4,0 ml) y se continuó la agitación durante la noche a 85°C. Se eliminó el dioxano mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (40 mg, 42%) en forma de sólido marrón pálido. EM: m/e = 382,1 [M-H].

#### 10 Ejemplo 9

6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida

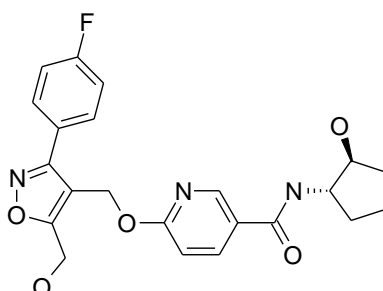


- 15 Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,51 ml, 1,00 mmol) a una solución de 2-metoxietilamina (88,0  $\mu$ l, 1,00 mmol) en dioxano (4 ml). Tras agitar durante 45 minutos a 50°C, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (90,0 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (4 ml) y se continuó la agitación durante la noche a 85°C. Se eliminó el dioxano mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo), rindiendo el compuesto del título (16,1 mg, 16%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 400,0 [M-H].

#### Ejemplo 10

6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida ó 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida

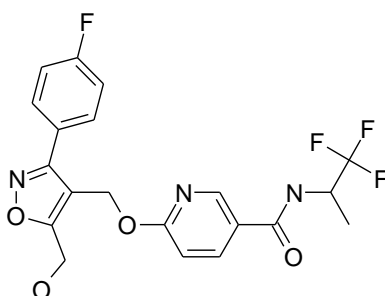
25



Se añadió N-etildiisopropilamina (177  $\mu$ l, 1,02 mmoles) a una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), HCl de trans-2-aminociclopentanol (41,1 mg, 0,29 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,3 mg, 0,29 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,7 mg, 0,29 mmoles) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:metanol = 100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (74 mg, 60%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 426,1 [M-H].

#### 10 Ejemplo 11

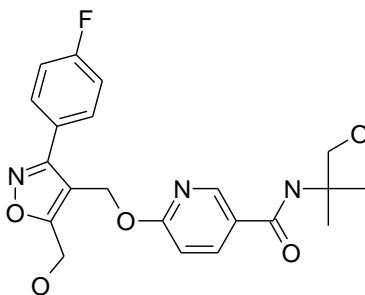
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida



Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,56 ml, 1,12 mmoles) a una solución de 1,1,1-trifluoroisopropilamina (129 mg, 1,12 mmoles) en dioxano (5 ml). Tras agitar durante 1 hora a 50°C, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante la noche a 85°C. Se eliminó el dioxano mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:3 a 3:2), proporcionando el compuesto del título (80 mg, 65%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 438,1 [M-H].

#### 20 Ejemplo 12

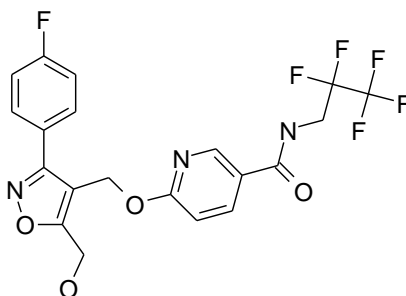
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida



A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmoles) en THF (6 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (90,8 mg, 0,58 mmoles), N-etildiisopropilamina (254  $\mu$ l, 1,45 mmoles), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (114 mg, 0,58 mmoles) y 2-amino-2-metil-1-propanol (53,4 mg, 0,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 0:100 a 95:5) proporcionó el compuesto del título (160 mg, 66%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 416,2 [M+H].

#### 30 Ejemplo 13

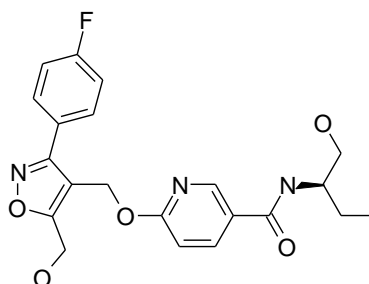
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-nicotinamida



5 Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,84 ml, 1,67 mmoles) a una solución de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (121  $\mu$ l, 1,12 mmoles) en dioxano (4 ml). Tras agitar durante 45 minutos a 50°C, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (4 ml) y se continuó la agitación durante la noche a 85°C. Se eliminó el dioxano mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano 1:1), rindiendo el compuesto del título (103 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 474,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 14

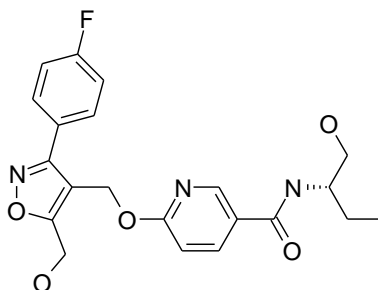
10 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida



15 Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,3 mg, 0,29 mmoles), N-etildiisopropilamina (253  $\mu$ l, 1,45 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,7 mg, 0,29 mmoles) a 0°C a una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles) y (R)-(-)-2-amino-1-butanol (34,0  $\mu$ l, 0,35 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La extracción con ácido hidrocloreuro acuoso 1 N/acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:1 a 100:0) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 50%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 15

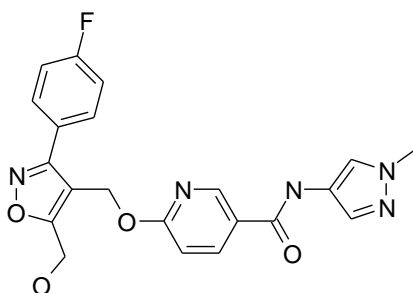
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida



20 Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,3 mg, 0,29 mmoles), N-etildiisopropilamina (253  $\mu$ l, 1,45 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,7 mg, 0,29 mmoles) a 0°C a una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles) y (S)-(+)-2-amino-1-butanol (34,0  $\mu$ l, 0,35 mmoles) en THF (8 ml): La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La extracción con ácido hidrocloreuro acuoso 1 N/acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 0:1 a 100:0) proporcionó el compuesto del título (75 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 16

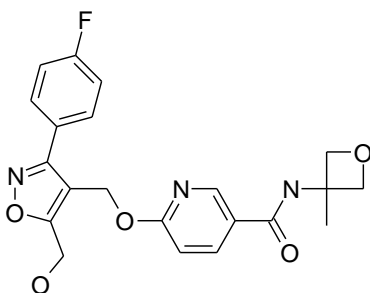
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida



5 A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles) en THF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,3 mg, 0,29 mmoles), N-etildiisopropilamina (127  $\mu$ l, 0,73 mmoles), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (56,7 mg, 0,29 mmoles) y 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (28,2 mg, 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:1 a 9:1) proporcionó el compuesto del título (70 mg, 57%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 17

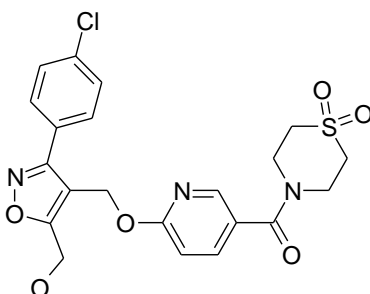
6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida



10 A una solución de ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles) en DMF (3,3 ml) se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (58,2 mg, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C. A continuación, se añadió 3-metil-3-oxetanamina (27,8 mg, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La extracción con agua/acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 1:1) proporcionaron el compuesto del título (10 mg, 8%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

20 {6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-(1,1-dioxo-1-tiomorfólin-4-il)-metasona

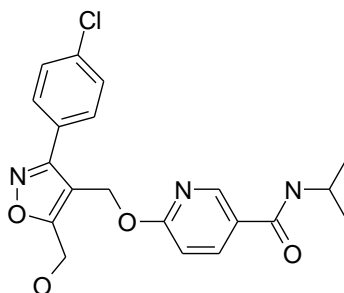


25 Una solución de {6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-(1,1-dioxo-1-tiomorfólin-4-il)-metanona (44,5 mg, 0,096 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió a una suspensión de CYP3A4 (800 nmoles) y NADP en un volumen total de 1.000 ml de tampón de reacción (823 ml de tampón fosfato K<sup>+</sup> 0,1 M, pH 7,4, 50 ml de citrato trisódico 1 M, 10 ml de cloruro de magnesio 1 M, 2,5 ml de NADP 20 mM). La mezcla se agitó en un matraz Erlenmeyer de 2 litros con placas deflectoras a 220 rpm a 27°C durante 4 horas, tiempo en el que la proporción de sustrato:producto (12:8 a las 3 horas y 11:9 a las 4 horas) se estabilizó en un valor prácticamente constante

- (monitorización de la reacción: se trataron 0,2 ml de suspensión con 0,2 ml de acetonitrilo, se centrifugaron a 13.200 rpm durante 2 minutos y se analizó el sobrenadante mediante HPLC). La suspensión (1.000 ml) se extrajo con 2 litros de acetato de etilo. El solvente se eliminó mediante destilación y el residuo se disolvió en 100 ml de agua. Éste se aplicó a un cartucho C18 de fase inversa de 10 gramos que se eluyó con un gradiente escalonado de acetonitrilo en agua (alícuotas de 15 ml). Las fracciones que contenían metabolito que eluyeron a 35% de MeCN se agruparon según resultase apropiado y tras la eliminación del solvente orgánico mediante evaporación rotatoria se liofilizaron, proporcionando el compuesto del título (8,4 mg, 18%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 536,1 [M+CH<sub>3</sub>COO]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 19

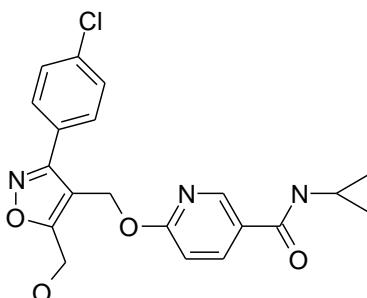
## 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida



- Tal como se describe para el Ejemplo 18, se llevó a cabo la biotransformación de la 6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida (47 mg, 0,12 mmoles) por CYP 3A4. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano), proporcionando el compuesto del título (8,5 mg, 49%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

## 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida



## a) Ácido 3-(4-clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

- A una solución bajo agitación de etiléster de ácido 3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (9,6 g, 36,1 mmoles) y benzaldehído (3,69 ml, 36,1 mmoles) en etanol (54 ml) se añadió etóxido sódico (2,71 M, 14,6 ml, 39,7 mmoles) y la reacción se calentó bajo reflujo durante 10 minutos. Se añadió ácido hidrocórico (1 N, 43,4 ml) y la mezcla resultante seguidamente se trituró con diclorometano y se filtró, proporcionando el compuesto del título (6,21 g, 53%) en forma de sólido amarillo pálido. EM: m/e = 324,1 [M-H]<sup>-</sup>.

## b) [3-(4-Clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

- A una solución de ácido 3-(4-clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (6,0 g, 18,4 mmoles) y trietilamina (2,58 ml, 18,4 mmoles) en THF (150 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución de clorofornato de etilo (1,8 ml, 18,4 mmoles) en THF (17,4 ml). Tras 1 hora, se separó mediante filtración la sal hidrocórico de trietilamina, y se lavó con una cantidad reducida de THF. A continuación, la solución se añadió a una solución de borohidruro sódico (1,82 g, 46,1 mmoles) en agua (18 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió solución de hidróxido sódico (1 N). La extracción con éter terc-butil metílico y la purificación mediante cromatografía (sílice, diclorometano) proporcionó el compuesto del título (4,52 g, 79%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 369,9 [M+OAc]<sup>-</sup>.

## c) Metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

A una suspensión de hidruro sódico (2,64 G, 60,5 mmoles) en THF (100 ml) se añadió una solución de [3-(4-clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (17,2 g, 55,0 mmoles) en THF (185 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (10,6 g, 60,5 mmoles) en THF (185 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y el producto se extrajo con acetato de etilo/cloruro amónico acuoso y acetato de etilo/solución hipersalina. La cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano, 2:8 a 7:3) proporcionó el compuesto del título (15,6 g, 64%) en forma de sólido blanco. EM: m/e (%) = 446 (0,7, M+), 309 (47), 294 (28), 240 (26), 131 (100), 103 (51).

## d) Metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-formil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Se trató metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (6,35 g, 14,2 mmoles) con óxido de osmio (VIII) (90,3 mg, 355 µmoles), metaperyodato sódico (12,2 g, 56,8 mmoles) y cloruro de benciltrietilamonio (1,32 g, 5,68 mmoles) en dioxano (140 ml) y agua (47 ml). La mezcla se calentó durante 35 minutos a 120°C en un horno microondas. La extracción con acetato de etilo/agua y la cromatografía (sílice, acetato de etilo: heptano, 1:9 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (3,43 g, 65%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 373,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## e) Metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Se añadió borohidruro sódico (719 mg, 18,2 mmoles) en porciones a metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-formil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (3,4 g, 9,12 mmoles) en metanol (170 ml). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de ácido cítrico (al 10% en agua). La extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:9 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (3,11 g, 91%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 375,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## f) Ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

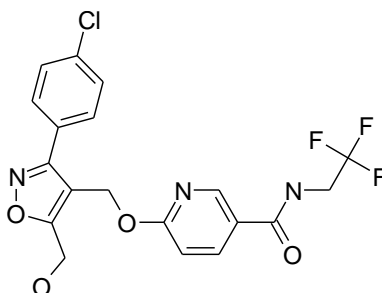
Se trató metiléster de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (3,0 g, 8,0 mmoles) en THF (20 ml), metanol (5,2 ml) y agua (19 ml) con monohidrato de hidróxido de litio (678 mg, 16,0 mmoles) durante 8 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 25 ml) y agua (200 ml) a la mezcla de reacción. Se separó mediante filtración el precipitado y se lavó con agua y acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (2,67 g, 93%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 359,0 [M-H].

## g) 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida

A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) y ciclopropilamina (16,1 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (121 µl, 0,69 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:acetato de etilo = 4:6 a 1:0), proporcionando el compuesto del título (95,2 mg, 86%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,0 [M-H].

## Ejemplo 21

## 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida



40

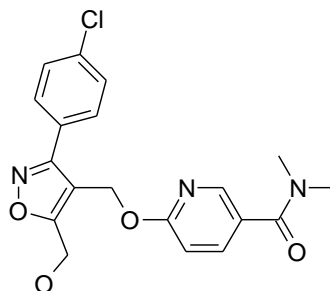
A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmole) y 2,2,2-trifluoroetilamina (38,3 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg,

0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (121  $\mu$ l, 0,69 mmoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles).

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:9 a 1:1), proporcionando el compuesto del título (81 mg, 66%) en forma de sólido blanco. MS: m/e = 440.1 [M-H].

#### Ejemplo 22

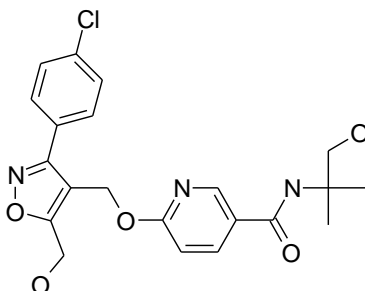
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N,N-dimetil-nicotinamida



10 A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) e hidrocloreto de dimetilamina (23,1 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (170  $\mu$ l, 0,97 mmoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 4:6 a 1:0), proporcionando el compuesto del título (66 mg, 61%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 446,3 [M+OAc].

#### Ejemplo 23

6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida

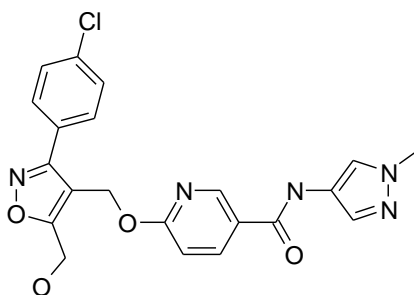


20 A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) y 2-amino-2-metil-1-propanol (25,5 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (121  $\mu$ l, 0,69 mmoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 99:1 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (91 mg, 76%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 430,1 [M-H].

#### Ejemplo 24

6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

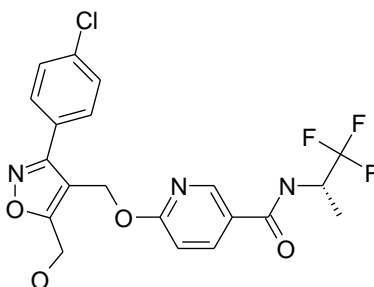




5 A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-1-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) y 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (26,9 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (121  $\mu$ l, 0,69 mmoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 99:1 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (101 mg, 83%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 25

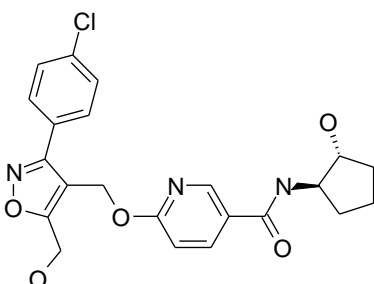
6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-([S]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida



15 A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) y L-2,2,2-trifluoro-1-(metil)etilamina (32 mg, 0,28 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,3 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (121  $\mu$ l, 0,69 mmoles) e hidrocloreto N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,2 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:8 a 1:0, después sílice, diclorometano:metanol = 99:1 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (75 mg, 60%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 454,1 [M-H].

#### 20 Ejemplo 26

6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida



25

a) 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida y 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida

A una solución de ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (300 mg, 0,83 mmoles) e hidrocloreto de trans-2-aminociclopentanol (118 mg, 0,83 mmoles) en THF (10 ml) se añadió a 0°C, hidrato de 1-

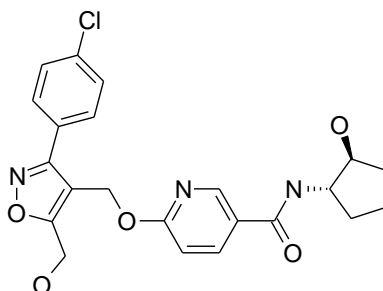
5 hidroxibenzotriazol (130 mg, 0,83 mmoles), N-etildiisopropilamina (509  $\mu$ l, 2,91 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (163 mg, 0,83 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 99:1 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (230 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 442,2 [M-H].

b) 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida

10 Se separaron 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida y 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida (230 mg) mediante HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol:heptano = 30:70), rindiendo 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida (110 mg, enantiómero (-), primero en eluir) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 442,2 [M-H].

Ejemplo 27

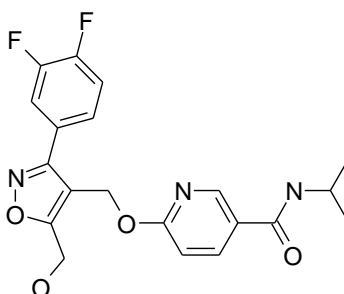
15 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida



20 Se separaron 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida y 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida (230 mg) mediante HPLC quiral (Chiralpak AD, isopropanol:heptano = 30:70), rindiendo 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida (110 mg, enantiómero (+), segundo en eluir) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 442,2 [M-H].

25 Ejemplo 28

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida



30

a) Ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

A una solución bajo agitación de etiléster de ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (50 g, 187 mmoles) y benzaldehído (19,1 ml, 187 mmoles) en etanol (280 ml) se añadió etóxido sódico (2,71 M, 75,8 ml, 206 mmoles) y la reacción se sometió a agitación bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 225 ml) y

la mezcla resultante seguidamente se trituró con diclorometano y se filtró, proporcionando el compuesto del título (53,5 g, 87%) en forma de sólido amarillo pálido. EM: m/e = 328,3 [M+H]<sup>+</sup>.

b) [3-(3,4-Difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

5 A una solución de ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (18 g, 55,0 mmoles) y trietilamina (7,7 ml, 55,0 mmoles) en THF (450 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución de clorofornato de etilo (5,35 ml, 55,0 mmoles) en THF (52 ml). Tras 1 hora, se separó mediante filtración sal hidrocloreto de trietilamina y se lavó con una pequeña cantidad de THF. La solución se añadió a una solución de borohidruro sódico (5,42 g, 138 mmoles) en agua (52 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución de hidróxido sódico (1 N, 180 ml). La extracción con éter terc-butilmetílico y la cromatografía (sílice, diclorometano) 10 proporcionó el compuesto del título (12,5 g, 73%) en forma de sólido verde pálido. EM: m/e = 314,2 [M+H]<sup>+</sup>.

c) Metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico

15 A una suspensión de hidruro sódico (1,23 mg, 28,1 mmoles) en 45 ml de THF se añadió una solución de [3-(3,4-difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (8,0 g, 25,5 mmoles) en THF (84 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 6-cloronicotinato de metilo (4,92 g, 28,1 mmoles) en THF (84 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). La extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 2:3) proporcionó el compuesto del título (9,24 g, 81%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 507,1 [M+CH<sub>3</sub>COO]<sup>-</sup>.

d) Metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-formil-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico

20 Se calentó durante 15 minutos a 120°C en un horno microondas metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico (5,0 g, 11,2 mmoles), óxido de osmio (VIII) (70,9 mg, 0,28 mmoles), metaperyodato sódico (9,54 mg, 44,6 mmoles), cloruro de benciltrietilamonio (1,04 mg, 4,46 mmoles) en dioxano (75 ml) y agua (25 ml). La adición de agua y la extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:4 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (2,54 g, 61%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 375,1 [M+H]<sup>+</sup>.

e) Metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico

30 Se trató metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-formil-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico (3,50 g, 9,35 mmoles) en metanol (125 ml) con borohidruro sódico (737 mg, 18,7 mmoles) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La adición de solución acuosa de ácido cítrico (al 10%, 300 ml) y la extracción con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (3,0 g, 85%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 377,2 [M+H]<sup>+</sup>.

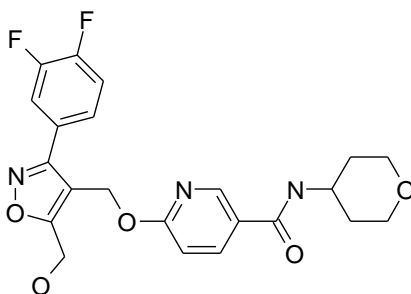
f) 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metoxi]-N-isopropil-nicotinamida

35 Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 798 µl, 1,60 mmoles) a una solución de isopropilamina (63,2 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml) tras 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:3 a 7:3), proporcionando el compuesto del título (30 mg, 28%) en forma de sólido marrón pálido. EM: m/e = 404,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 29

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metoxi]-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida

40

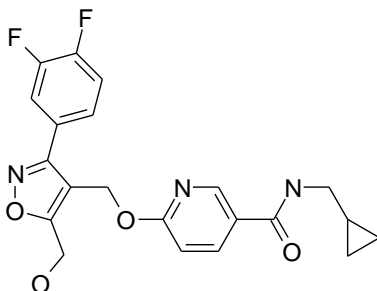


45 Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2M en tolueno, 532 µl, 1,06 mmoles) a una solución de 4-aminotetrahidropirano (111 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-metoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml) tras 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante la noche. Nuevamente se añadió solución de trimetil-aluminio

(2 M en tolueno, 500  $\mu$ l, 1,0 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 horas a 85°C. Se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (60 mg, 50%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 446,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 30

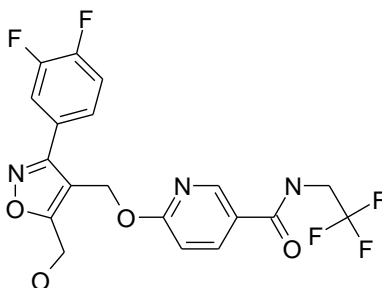
## 5 N-Ciclopropilmetil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida



Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,8 ml, 1,60 mmoles) a una solución de aminometilciclopropano (78 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. A continuación, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:3 a 3:2), proporcionando el compuesto del título (30 mg, 27%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 31

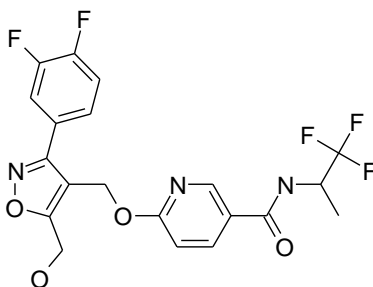
## 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida



Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,8 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoroetilamina (108 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. A continuación, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:3 a 3:2), proporcionando el compuesto del título (70 mg, 59%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 32

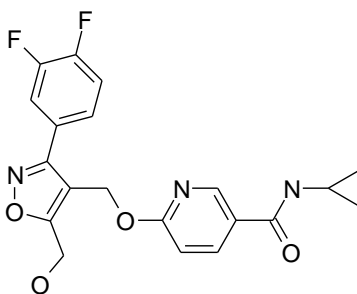
## 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida



5 Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,8 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 1,1,1-trifluoroisopropilamina (123 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. A continuación, se añadió un asolución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo-heptano = 2:3 a 3:2), proporcionando el compuesto del título (65 mg, 53%) en forma de sólido marrón pálido. EM: m/e = 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 33

N-Ciclopropil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida



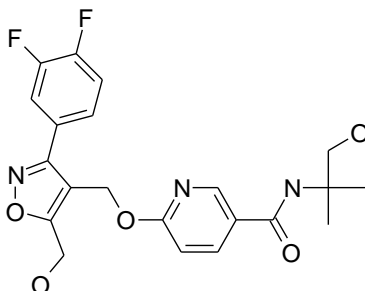
15

Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,8 ml, 1,60 mmoles) a una solución de ciclopropilamina (62,0 mg, 1,06 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. A continuación, se añadió un asolución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 8:2 a 1:0), proporcionando el compuesto del título (27 mg, 25%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 402,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 34

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida



25

a) Ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

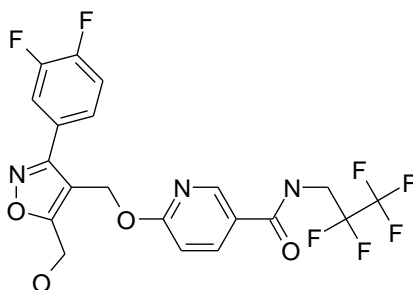
Se trató metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,00 g, 2,66 mmoles) en THF (6,25 ml), metanol (1,75 ml) y agua (6,25 ml) con hidróxido de litio (130 mg, 5,31 mmoles) durante la noche a temperatura ambiente. La adición de solución acuosa de hidrocloreuro (1 N, 100 ml) y la extracción con acetato de etilo proporcionaron el compuesto del título (850 mg, 88%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 361,1 [M-H].

5 b) 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida

A una solución de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmoles) en THF (6 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (86,3 mg, 0,55 mmoles), N-etildiisopropilamina (241  $\mu$ l, 1,38 mmoles), hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (108 mg, 0,55 mmoles) y 2-amino-2-metil-1-propanol (50,7 mg, 0,55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 0:100 a 95:5) proporcionó el compuesto del título (120 mg, 50%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 434,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 35

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-nicotinamida



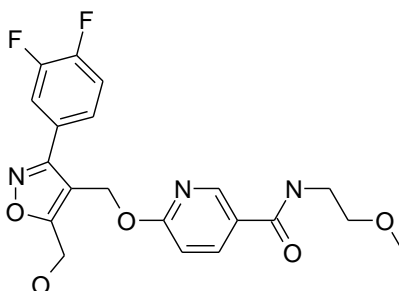
15

Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,80 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (116  $\mu$ l, 1,10 mmoles) en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos a 50°C. A continuación, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:1), proporcionando el compuesto del título (96 mg, 73%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 492,1 [M-H].

20

Ejemplo 36

25 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida



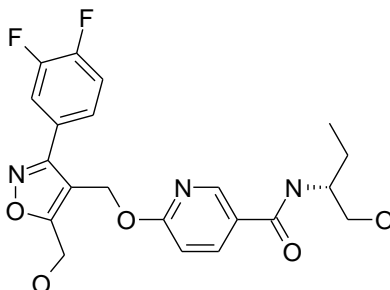
Se añadió solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 0,80 ml, 1,60 mmoles) a una solución de 2-metoxietilamina (93,3  $\mu$ l, 1,06 mmoles) en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante 45 minutos a 50°C. A continuación, se añadió una solución de metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmoles) en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85°C. El dioxano se eliminó mediante destilación. El material restante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:3 a 3:0), proporcionando el compuesto del título (14 mg, 13%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 418,2 [M-H].

30

35

## Ejemplo 37

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-([R]-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida



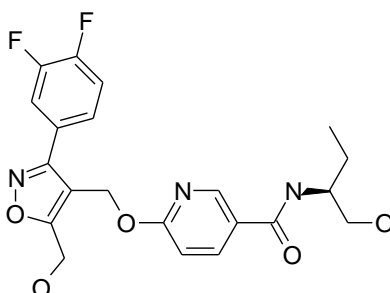
5

Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,1 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (241  $\mu$ l, 1,38 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,0 mg, 0,28 mmoles) a 0°C a una solución de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) y [R]-(-)-2-amino-1-butanol (32,4  $\mu$ l, 0,33 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La adición de ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 ml), la extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 0:1 a 1:0) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 38%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 434,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 38

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-([S]-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida



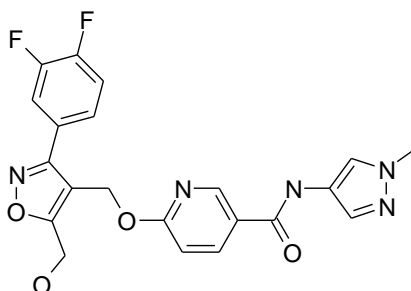
15

Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,1 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (241  $\mu$ l, 1,38 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,0 mg, 0,28 mmoles) a 0°C a una solución de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles) y [S]-(+)-2-amino-1-butanol (32,3  $\mu$ l, 0,33 mmoles) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La adición de ácido clorhídrico acuoso (1 N, 10 ml), la extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 0:1 a 1:0) proporcionó el compuesto del título (73 mg, 61%) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 434,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 39

25 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

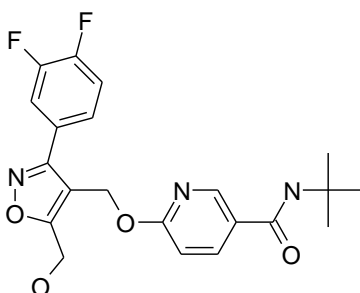


5 A una solución de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,28 mmoles) en THF (3 ml) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (43,1 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (120  $\mu$ l, 0,69 mmoles), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (54,0 mg, 0,28 mmoles) y 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (26,8 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 2:1 a 9) proporcionó el compuesto del título (3,5 mg, 3%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 442,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 40

N-tert-Butil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

10

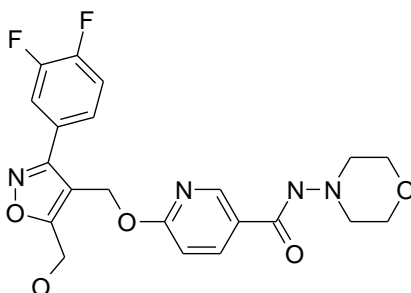


15 Se añadió una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 798  $\mu$ l, 1,6 mmoles) en dioxano (7,5 ml) a terc-butilamina (174  $\mu$ l, 1,6 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C. Se añadió metiléster de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,4 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se continuó la agitación durante la noche a 85°C. La cromatografía (sílice, acetato de etilo: heptano = 1:4 a 1:1) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 13%) en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 416,4 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 41

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida

20

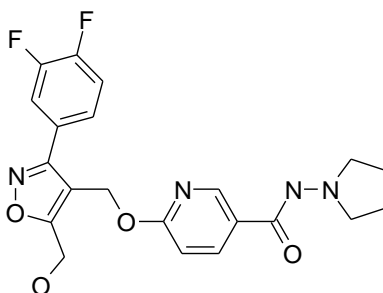


25 Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (64,7 mg, 0,41 mmoles), N-etildiisopropilamina (181  $\mu$ l, 1,04 mmoles) e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (81 mg, 0,41 mmoles) a una mezcla de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,41 mmoles) y 4-aminomorfolina (41,5  $\mu$ l, 0,41 mmoles) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se eliminó el solvente mediante destilación y se purificó el residuo mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 98:2 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (130 mg, 70%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 445,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 42

6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-pirrolidín-1-il-nicotinamida

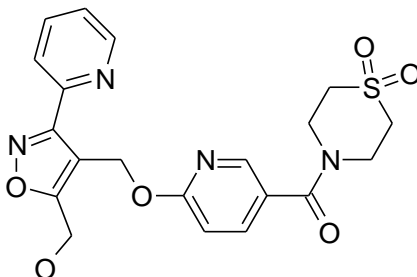




- 5 Se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (64,7 mg, 0,41 mmoles), N-etildiisopropilamina (181  $\mu$ l, 1,04 mmoles) e hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (81 mg, 0,41 mmoles) a una mezcla de ácido 6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,41 mmoles) y 1-aminopirrolidina (51,8 mg, 0,41 mmoles) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se eliminó el solvente mediante destilación y se purificó el residuo mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 98:2 a 95:5), proporcionando el compuesto del título (150 mg, 84%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 429,1 [M-H]<sup>-</sup>.

#### 10 Ejemplo 43

(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-[6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona



#### 15 a) Etiléster de ácido 5-metil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-carboxílico

- A una solución de N-clorosuccinimida (46,58 g, 349 mmoles) en cloroformo (211 ml) y piridina (2,8 ml, 35 mmoles) se añadió a temperatura ambiente durante 15 minutos una solución de piridín-2-carbaldehído oxima (42,6 g, 349 mmoles) en cloroformo (1.090 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Durante 15 minutos se añadió una solución de etiléster de ácido (E)-3-pirrolidín-1-il-but-2-enoico (63,9 g, 349 mmoles) en cloroformo (42 ml) a la mezcla de reacción, que seguidamente se calentó nuevamente a 50°C y se añadió una solución de trietilamina (48,6 ml, 349 mmoles) en cloroformo (42 ml) gota a gota durante 1 hora. Tras agitar a 50°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua helada (2 litros). El tratamiento extractivo seguido del secado sobre sulfato sódico, la filtración y la evaporación del solvente orgánico proporcionaron un aceite marrón oscuro. La purificación cromatográfica (sílice, heptano:AcOEt = 80:20 a 50:50) proporcionó el compuesto del título (8,7 g, 11%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 233,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### b) Ácido 3-piridín-2-il-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

- A una solución de etiléster de ácido 5-metil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-carboxílico (3,0 g, 13 mmoles) y benzaldehído (1,32 ml, 13 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió etilato sódico (0,97 g, 14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 40 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 14 ml) y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se filtró y secó el precipitado, proporcionando el compuesto del título (2,3 g, 61%) en forma de sólido blanquecino. EM: m/e = 290,9 [M-H]<sup>-</sup>.

#### c) [3-Piridín-2-il-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

- 35 A una solución de ácido 3-piridín-2-il-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (1,1 g, 4 mmoles) y trietilamina (0,53 ml, 4 mmoles) en THF (15 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente una solución de clorofornato de etilo (0,36

ml, 4 mmoles) en THF (15 ml). Tras 1 hora, se eliminó mediante filtración la sal hidrocloreto de trietilamina y se lavó con una cantidad pequeña de THF. Se añadió el filtrado a una solución de borohidruro sódico (0,36 g, 10 mmoles) en agua (10 ml). Tras agitar durante 1 hora a 5°C, se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M, 22 ml). La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico, la filtración y la evaporación del solvente seguido de la trituración con éter diisopropílico proporcionaron el compuesto del título (0,76 g, 72%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

d) 6-[3-Piridín-2-il-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo

A una solución de [3-piridín-2-il-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (1,5 g, 5 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió 6-cloro-3-piridín-carbonitrilo (0,82 g, 6 mmoles) e hidruro sódico (0,26 g de una dispersión al 55% en aceite mineral, 6 mmoles). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. A continuación, se elevó la temperatura hasta 90°C durante 1 hora. Tras la evaporación del solvente, se dividió el residuo (acetato de etilo/solución hipersalina) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y filtró la fase orgánica. La evaporación del solvente, seguido de la trituración con éter diisopropílico proporcionó el compuesto del título (1,8 g, 88%) en forma de sólido marrón pálido. EM: m/e = 381,3 [M+H]<sup>+</sup>.

e) 6-(5-Formil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo

Una mezcla de 6-[3-piridín-2-il-5-((E)-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo (0,57 g, 2 mmoles), solución de óxido de osmio (VIII) (0,38 ml de una solución al 2,5% en terc-butanol, 0,04 mmoles), metaperyodato sódico (1,29 g, 6 mmoles), cloruro de benciltrietilamonio (0,14 g, 0,6 mmoles) en dioxano (13 ml) y agua (4,5 ml) se calentó en un horno microondas durante 45 minutos a 120°C. Tras el tratamiento extractivo (acetato de etilo/agua), se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se filtró. Se evaporó el solvente y el residuo se trituró con éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (0,23 g, 51%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 307,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo

Una suspensión de 6-(5-formil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo (0,77 g, 2,5 mmoles) en metanol (20 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con borohidruro sódico (0,29 g, 7,7 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. Se añadió borohidruro sódico adicional (0,29 g, 7,7 mmoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras refrescar con metanol, se evaporó la totalidad de los componentes volátiles. Se dividió el residuo (acetato de etilo/solución hipersalina). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título (0,73 g, 94%) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 309,2 [M+H]<sup>+</sup>.

g) Ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

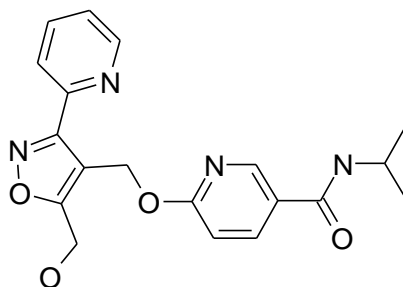
Se disolvió en etanol (30 ml) 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo (0,88 g, 2,9 mmoles). Se añadió hidróxido sódico acuoso (4 M, 30 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta la mitad de su volumen original y se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 30 ml). Tras agitar durante la noche, se filtró el precipitado y se secó, proporcionando el compuesto del título (0,58 g, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 328,2 [M+H]<sup>+</sup>.

h) (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-[6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona

A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (40 mg, 0,30 mmoles), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio (96 mg, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropiletamina (0,15 ml, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 1.000:0 a 975:25) proporcionó el compuesto del título (58 mg, 61%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 445,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 44

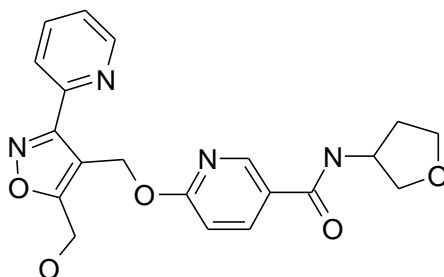
6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida



5 A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió isopropilamina (18 mg, 0,30 mmoles), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio (0,096 g, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título (51 mg, 65%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 45

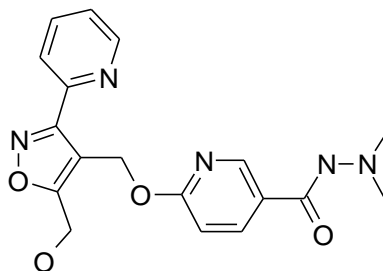
6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-nicotinamida



15 A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 3-aminotetrahidrofurano (26 mg, 0,30 mmoles), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio (96 mg, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título (58 mg, 68 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 397,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 46

N',N'-dimetil-hidrazida de ácido 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico



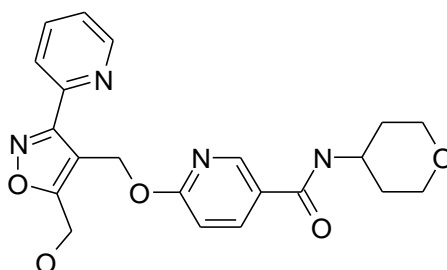
25

5 A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió N,N-dimetilhidrazina (18 mg, 0,30 mmoles), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio (96 mg, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la evaporación del solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título (49 mg, 62 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 47

6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropirán-4-il)-nicotinamida

10

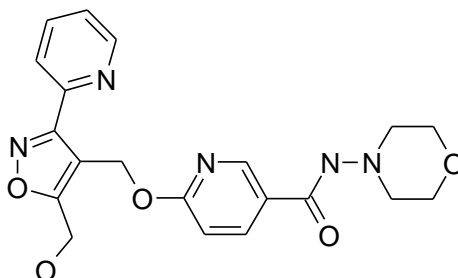


15 A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 4-aminotetrahidropirano (30 mg, 0,30 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título (42 mg, 48 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 48

6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida

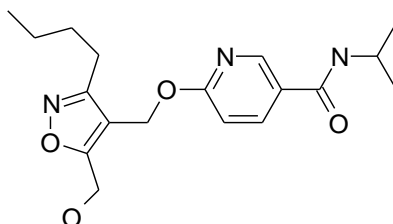
20



25 A una solución de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,21 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 4-aminomorfolina (31 mg, 0,30 mmoles), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio (96 mg, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el solvente, el residuo se dividió (acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato sódico) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 100:0 a 97:3) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 47 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 412,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 49

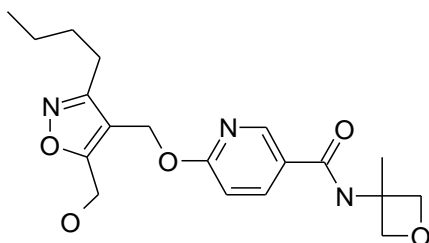
6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida



- 5 A una solución de metiléster de ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,31 mmoles) en tolueno (1 ml) se añadió isopropilamina (55 mg, 0,93 mmoles) y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (26 mg, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 días a 50°C. Se añadió una parte adicional de isopropilamina y la reacción se calentó a 50°C durante 3,5 días adicionales. Se añadió diclorometano (40 ml) y la mezcla de reacción se concentró in vacuo en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol, 1:0 a 9:1), proporcionando el compuesto del título (18 mg, 17%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 348,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 50

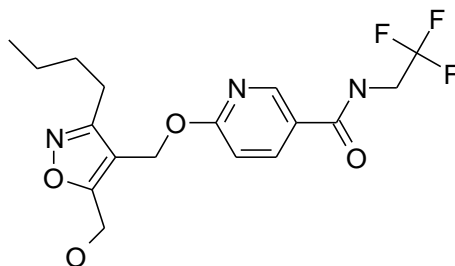
- 10 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3-metiloxetán-3-il)-nicotinamida



- 15 Tal como se ha descrito en el Ejemplo 52g, se convirtió el ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (49 mg, 0,16 mmoles), utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de ciclobutilamina, en el compuesto del título (29 mg, 48%), que se obtuvo en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 376,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 51

- 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida

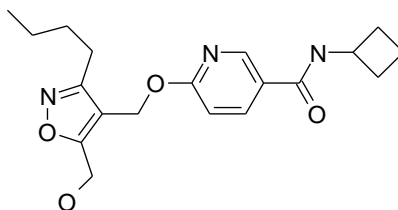


20

- Tal como se ha descrito en el Ejemplo 53g, se convirtió el ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (49 mg, 0,16 mmoles), utilizando hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclobutilamina, en el compuesto del título (11 mg, 18%), que se obtuvo en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 52

- 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-ciclobutil-nicotinamida



a) Ácido 3-butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico

5 A una solución de etiléster de ácido 3-butil-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (15,0 g, 71,0 mmoles) y benzaldehído (7,2 ml, 71,0 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió solución de etóxido sódico (al 21% en etanol, 29,1 ml, 78,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 85 ml) y la mezcla resultante se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se  
10 filtraron. Se concentró el filtrado formando un sólido pastoso amarillo brillante y se recrystalizó a partir de heptano caliente/acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (8,0 g, 42%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 270,4 [M-H]<sup>-</sup>.

b) [3-Butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol

15 A una solución de ácido 3-butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-carboxílico (7,0 g, 25,8 mmoles) y trietilamina (3,8 ml, 27,0 mmoles) en THF (30 ml) se añadió a 0°C clorometano de etilo (2,6 ml, 27,0 mmoles). Tras 1 hora, se eliminó mediante filtración la sal hidrocloreto de trietilamina y se lavó con una cantidad pequeña de THF. Se concentró el filtrado, se introdujo el residuo en etanol (70 ml) y se añadió a una solución de borohidruro sódico (2,4 g, 63,4 mmoles) en agua (35 ml) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2,5 días, la reacción se refrescó con hidróxido sódico acuoso (1 M, 40 ml) y se extrajo dos veces con éter terc-butilmetílico. Las fases agrupadas se  
20 lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró, formando un aceite amarillo, y se purificó mediante cromatografía flash (sílice, diclorometano:metanol, 100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título (6,9 g, 98%) en forma de aceite naranja. EM: m/e = 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

c) Metiléster de ácido 6-[3-(butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

25 A una suspensión de hidruro sódico (170 mg, 4,24 mmoles) en THF (7 ml) a 0°C se añadió una solución de [3-butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-il]-metanol (993 mg, 3,86 mmoles) en THF (17 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota una solución de 6-bromonicotinato de metilo (1,0 g, 4,6 mmoles) en THF (17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se vertió sobre hielo y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta formar un sólido aceitoso amarillo. El  
30 material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo, 1:0 a 3:2), proporcionando el compuesto del título (1,17 g, 77%) en forma de semisólido naranja. EM: m/e = 393,2 [M+H]<sup>+</sup>.

d) Metiléster de ácido 6-[3-butil-5-(1,2-dihidroxi-2-feniletíl)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

35 A una solución de metiléster de ácido 6-[3-butil-5-([E]-estiril)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,4 g, 3,7 mmoles) en terc-butanol (100 ml) se añadió metanosulfonamida (356 mg, 3,7 mmoles) y AD Mix-á (5,2 g) con agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, formando un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo, 3:2 a 1:1), proporcionando el compuesto del título (890 mg, 56%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 e) Metiléster de ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

45 A una solución de metiléster de ácido 6-[3-butil-5-(1,2-dihidroxi-2-feniletíl)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (890 mg, 2,09 mmoles) en benceno (10 ml) se añadió tetraacetato de plomo (1,39 g, 3,13 mmoles) con benceno (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La suspensión se filtró sobre celite y el filtrado se concentró, formando un aceite amarillo. Se introdujo el aceite en metanol (20 ml) y se añadió borohidruro sódico (198 mg, 5,24 mmoles) en partes durante 3 minutos. Tras la adición, la reacción se convirtió en una solución amarillo pálido transparente que contenía un precipitado negro. Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtró la mezcla sobre celite y la torta de filtración se lavó con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se dividió entre ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se  
50 concentraron, formando un aceite amarillo. Se purificó el material crudo mediante cromatografía (sílice,

heptano:acetato de etilo, 1:0 a 1:1), proporcionando el compuesto del título (495 mg, 68%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) Ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

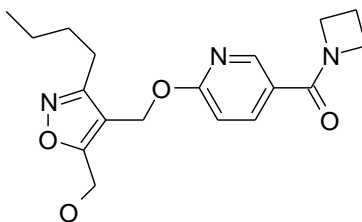
5 A una solución de metiléster de ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (490 mg, 1,53 mmoles) en dioxano (20 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M, 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 17 horas. La mezcla se concentró y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 15 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, formando un aceite amarillo, proporcionando el compuesto del título (480 mg, 100%). EM: m/e = 305,4 [M-H].

10 g) 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-ciclobutil-nicotinamida

15 A una solución de ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (49 mg, 0,16 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió ciclobutilamina (25 mg, 0,35 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (82 mg, 0,26 mmoles) y N-etildiisopropilamina (136 µg, 0,80 mmoles) con DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 hora a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, formando un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía (sílice, diclorometano:metanol, 100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título (36 mg, 63%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 360,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 53

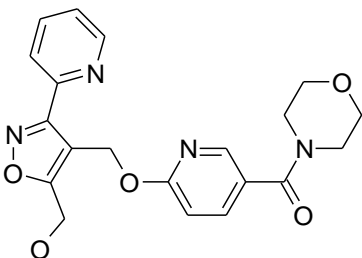
20 Azetidín-1-il-[6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona



25 Tal como se ha descrito en el Ejemplo 52g, se convirtió el ácido 6-[3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (49 mg, 0,16 mmoles), utilizando trimetileno en lugar de ciclobutilamina, en el compuesto del título (28 mg, 50%), que se obtuvo en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 54

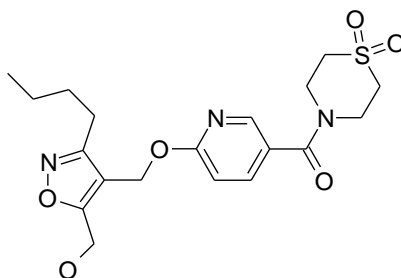
[6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-morfolín-4-il-metanona



30 Tal como se ha descrito en el Ejemplo 43h, el ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (881 mg, 2,7 mmoles) se convirtió, utilizando morfolina en lugar de 1,1-dióxido de tiomorfolina, en el compuesto del título (738 mg, 69%), que se obtuvo en forma de espuma blanca. EM: m/e = 397,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 55

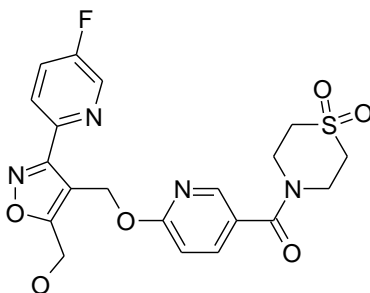
35 [6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-(1,1-dioxo-tiomorfolín-4-il)-metanona



5 Tal como se ha descrito en el Ejemplo 52g, el ácido 6-[3-butil-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (45 mg, 0,15 mmoles) se convirtió, utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar de ciclobutilamina, en el compuesto del título (39 mg, 63%), que se obtuvo en forma de aceite amarillo pálido. EM: m/e = 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56

(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-(6-[3-(5-fluoro-piridín-2-il)-5-hidroxiometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il)-metanona



10

#### a) Oxima de 5-fluoro-piridín-2-carbaldehído

15 A continuación, se añadió gota a gota durante 10 minutos una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en agua (4,6 ml) manteniendo la temperatura entre -5°C y 5°C. Seguidamente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió HCl (4 N) para acidificar la mezcla, y el precipitado resultante se separó mediante filtración y se lavó con agua, proporcionando el compuesto del título (4,41 g, 79%) en forma de sólido marrón pálido. EM: m/e = 141,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### b) Etiléster de ácido 3-(5-fluoro-piridín-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

20 Tras agitar durante 30 minutos a dicha temperatura, se añadió una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butanoato de etilo (6,36 g, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). La suspensión resultante se calentó a 50°C y se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de trietilamina (4,83 ml, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se continuó la agitación durante 1,5 horas a 50°C y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la solución con agua helada (200 ml) y las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, proporcionando la evaporación un aceite marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 100:0 a 20:80) proporcionó el compuesto del título (5,83 g, 67%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 251,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### c) Ácido (E)-3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-estiril-isoxazol-4-carboxílico

30 A una solución de ácido 3-(5-fluoro-piridín-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (1,05 g, 4,2 mmoles) y benzaldehído (0,42 ml, 4,2 mmoles) se añadió etilato sódico (1,5 g, 4,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 5 ml) y se continuó la agitación durante 15 minutos. Se filtró el precipitado y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 85%) en forma de sólido blanquecino. EM. m/e = 309,3 [M-H]<sup>-</sup>.

#### d) (E)-(3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-estiril-isoxazol-4-il)metanol

35 Tras 1 hora, se eliminó mediante filtración la sal hidrócloruro de trietilamina y se lavó con una cantidad pequeña de THF. El filtrado se añadió a una solución de borohidruro sódico (354 mg, 9,4 mmoles) en agua (3,5 ml). Tras agitar durante 1 hora a 5°C, se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 11 ml). La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico, la filtración y la evaporación del solvente, seguido de la trituración con éter diisopropílico



proporcionó el compuesto del título (895 mg, 81%) en forma de sólido blanco tras la purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, DCM). EM: m/e = 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

e) (E)-Metil-6-((3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-estirilisoaxazol-4-il)metoxi)nicotinato

- 5 La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 6-cloronicotinato de metilo (602 mg, 3,51 mmoles) en THF (9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). La extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:9 a 2:3) proporcionó el compuesto del título (906 mg, 66%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) 6-((3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-formilisoaxazol-4-il)metoxi)nicotinato de metilo

- 10 Se evaporó el solvente y el residuo se trituró con éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (58 mg, 63%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

g) 6-((3-(5-Fluoropiridín-2-il)-5-(hidroximetil)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinato de metilo Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió una solución de ácido cítrico (al 10% en agua). La extracción con acetato de etilo y la cromatografía (sílice, diclorometano:metanol = 1:0 a 9:1) proporcionó el compuesto del título (89 mg, 88%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

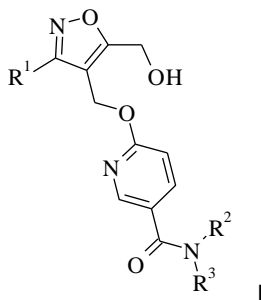
- 15

h) Ácido 6-((3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-(hidroximetil)isoxazol-4-il)metoxi)nicotínico La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se formó un precipitado al añadir solución acuosa de hidrócloruro (1 N, a ~pH 4). La filtración y el secado proporcionaron el compuesto del título (411 mg, 95%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,1 [M-H]<sup>-</sup>

- 20 i) (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-metanona La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras evaporar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo:heptano = 1:1 a 1:0), proporcionando el compuesto del título (422 mg, 82%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 463,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que:

5

$R^1$  es alquilo  $C_1-C_7$ , arilo o heteroarilo, en el que el alquilo  $C_1-C_7$  opcionalmente puede encontrarse sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi  $C_1-C_7$ , y en el que arilo y heteroarilo opcionalmente pueden encontrarse sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_7$ , alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con hidroxilo, alquilo  $C_1-C_7-C(O)OH$ , alquilo  $C_1-C_7-C(O)O$ -alquilo  $C_1-C_7$ , alquilo  $C_1-C_7-CO-NH_2$ , alquilo  $C_1-C_7-CO-N(H,alquilo C_1-C_7)$ , alquilo  $C_1-C_7-CO-N(alquilo C_1-C_7)_2$ , alquilo  $C_1-C_7-N(H,alquilo C_1-C_7)$ , alquilo  $C_1-C_7-N(alquilo C_1-C_7)_2$ , alcoxi  $C_1-C_7$ -alquilo  $C_1-C_7$ , CO-alquilo  $C_1-C_7$ , COOH, COO-alquilo  $C_1-C_7$ , CONH<sub>2</sub>, CON(H,alquilo  $C_1-C_7$ ), CON(alquilo  $C_1-C_7$ )<sub>2</sub>, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, NH<sub>2</sub>, N(H,alquilo  $C_1-C_7$ ), N(alquilo  $C_1-C_7$ )<sub>2</sub>, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_7$ , fenilo, SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_1-C_7$ , SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-N(H,alquilo  $C_1-C_7$ ) y SO<sub>2</sub>-N(alquilo  $C_1-C_7$ )<sub>2</sub>,

10

15

$R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_7$ ,

20

$R^3$  es alquilo  $C_1-C_7$ , alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido con alquilo  $C_1-C_7$ , heteroarilo, heteroarilo sustituido con alquilo  $C_1-C_7$ , (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo  $C_1-C_7$  o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

o en el que  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterociclilo,

n es 1 ó 2,

25

$R^4, R^5$  se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo  $C_1-C_7$ ,

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_7$ , arilo, arilo sustituido con 1 ó 2 halógenos, heteroarilos o heteroarilos sustituidos con halógeno.
3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que  $R^1$  es n-butilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, piridín-2-ilo o 5-fluoropiridín-2-ilo.
4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que  $R^2$  es hidrógeno.
5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que  $R^3$  es alquilo  $C_1-C_7$ , alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_7$  sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con hidroxilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido con alquilo  $C_1-C_7$ , heteroarilo, heteroarilo sustituido con alquilo  $C_1-C_7$ , (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-alquilo  $C_1-C_7$  o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en el que n,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se define en la reivindicación 1.
6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que  $R^2$  y  $R^3$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterociclilo.
7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que  $R^4$  y  $R^5$  son alquilo  $C_1-C_7$ .
8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionados de entre el grupo que consiste de:

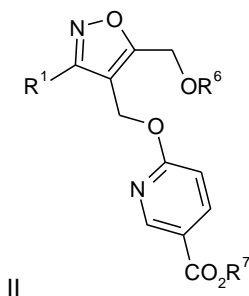
- 6-(5-Hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 N-(2-Hidroxietil)-6-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-metanona,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 5 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropil-6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida,  
 10 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-nicotinamida,  
 15 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-metil-oxetan-3-il)-nicotinamida,  
 {6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-metanona,  
 20 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N,N-dimetil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 25 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 30 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropilmetil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-nicotinamida,  
 N-Ciclopropil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 35 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxietil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 40 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 N-tert-Butil-6-[3-(3,4-difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-morfolín-4-il-nicotinamida,  
 6-[3-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-pirrolidín-1-il-nicotinamida,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-[6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona,  
 45 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidrofurán-3-il)-nicotinamida,  
 N,N'-dimetilhidrazida de ácido 6-(5-hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico ,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-pirán-4-il)-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-morfolín-4-il-nicotinamida,  
 50 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3-metil-oxetán-3-il)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-nicotinamida,  
 6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-ciclobutil-nicotinamida, y  
 azetidín-1-il-[6-(3-butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-metanona,  
 55 [6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-morfolín-4-il-metanona,  
 [6-(3-Butil-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridín-3-il]-(1,1-dioxotiomorfolín-4-il)-metanona,  
 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolín-4-il)-{6-[3-(5-fluoropiridín-2-il)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridín-3-il}-  
 metanona,  
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionados de entre el grupo que consiste de:
- 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-1-hidroximetilpropil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-nicotinamida,

6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,  
 6-(5-Hidroximetil-3-piridín-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-isopropil-nicotinamida,  
 6-[3-(4-Fluorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,y  
 6-[3-(4-Clorofenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,  
 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

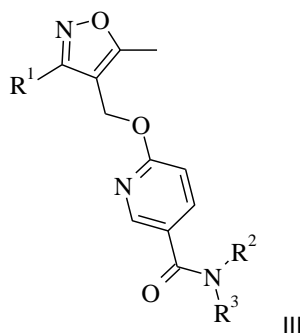
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ .



10 o

b) la biotransformación enzimática de un compuesto de fórmula III:



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son tal como se ha definido anteriormente,  $\text{R}^6$  es hidrógeno o terc-butildimetilsililo y  $\text{R}^7$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_7$ .

- 15 11. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la utilización como sustancias activas terapéuticas.
- 20 13. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados a la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Down, neurofibromatosis de tipo I, trastornos del sueño, trastornos de los ritmos circadianos, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por SIDA, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por el abuso de sustancias,
- 25 trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, adicciones farmacológicas, trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas, trastornos de deficiencia de la cognición, demencia multiinfarto, trastornos del humor, depresión, condiciones neuropsiquiátricas, psicosis,
- 30 trastorno de hiperactividad por déficit de atención, dolor neuropático, ictus y trastornos de la atención o para la potenciar la cognición.