(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 550 994**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/12	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)
C07D 491/10	(2006.01)
C07D 491/08	(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: **26.11.2008** **E 14168581 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2767536**

(54) Título: **Derivados de isoxazol-piridina**

(30) Prioridad:

04.12.2007 EP 07122240

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

BUETTELMANN, BERND;
KNUST, HENNER;
JAKOB, ROETNE, ROLAND;
LUCAS, MATTHEW C. y
THOMAS, ANDREW

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 550 994 T3

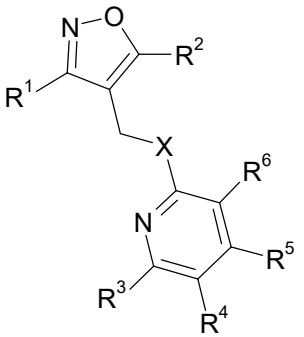
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoxazol-piridina

La presente invención se refiere a isoxazol-piridina derivados que presentan una gran afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A α5, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como mejoradores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

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



I

en la que X, de R^1 a R^6 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

Los receptores del principal neurotransmisor inhibidor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de receptores de canales iónicos controlados por ligandos (ligand-gated) y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores fijados sobre la proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero proteico heteropentamérico fijado sobre membrana, se compone principalmente de las subunidades α, ß y γ.

Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α, ß y γ) para construir los receptores GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades α y γ. Entre los receptores GABA A recombinantes, el α1ß2γ2 imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que los canales iónicos α2ß2γ2, α3ß2γ2 y α5ß2γ2 se denominan tipo II BzR.

McNamara y Skelton han publicado en Psychobiology 21, 101-108 que el agonista inverso ß-CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el ß-CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor GABA A α5, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A α1 y/o α2 y/o α3, podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A α5 que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A α1 y/o α2 y/o α3 pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el α5. Con todo, son preferidos los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades GABA A α5 y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores GABA A α1, α2 y α3.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos recién mencionados para el control o la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

La indicación más preferida con arreglo a la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

En el documento WO 2006/037480 se describen derivados éter sustituidos por hexafluorisopronanol, que son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer.

En WO 2004/024691 se describen derivados de piridina, de los que se afirma que son útiles para el tratamiento entre otros de trastornos cognitivos, por ejemplo de la enfermedad de Alzheimer.

En WO 2007/039389 se describen derivados amida de ácidos aril-isoxazol-4-carbonil-pirrol-2-carboxílicos, de los que se ha constatado que tienen afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A α5 y que podrían ser útiles como intensificadores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo de la enfermedad de Alzheimer.

Las definiciones siguientes de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican a los términos en cuestión con independencia de si aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza aquí, el término “alquilo” indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y similares. Son preferidos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “haloalquilo C_{1-7}” o “alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido por halógeno” indica un grupo alquilo C_{1-7} ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Los ejemplos de haloalquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, así como aquellos grupos que se mencionan específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los grupos haloalquilo C_{1-7} preferidos están el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

El término “hidroxi-alquilo C_{1-7}” o “alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido por hidroxi” indica un grupo alquilo C_{1-7} ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxi-alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más grupo(s) hidroxi, en particular por uno, dos o tres grupos hidroxi, con preferencia por un grupo hidroxi, así como aquellos grupos que se mencionan en los ejemplos que siguen.

El término “ciano-alquilo C_{1-7}” o “alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido por ciano” indica un grupo alquilo C_{1-7} ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo ciano. Los ejemplos de hidroxi-alquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más grupo(s) ciano, con preferencia por uno, dos o tres y con mayor preferencia por un grupo ciano, así como los grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen.

El término “alcoxi” indica un grupo -O-R, en el que R es alquilo ya definido antes.

El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, con preferencia el fenilo o naftilo y con mayor preferencia el fenilo. El arilo está opcionalmente sustituido del modo que aquí se describe. Si no se indican más cosas, el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, en particular por 1, 2 ó 3, y con mayor preferencia por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre halógeno, CN, NO_2, hidroxi, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, hidroxialquilo C_{1-7}, ciano-alquilo C_{1-7}, haloalcoxi C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7}.

El término “aromático” significa aromático en el sentido de la regla de Hückel. Una molécula cíclica cumple la regla de Hückel cuando el número de sus electrones π es igual a 4n + 2, siendo n el número cero o cualquier número entero positivo.

El término “halo” o “halógeno” indica cloro, yodo, flúor o bromo.

El término “haloalcoxi C_{1-7}” indica un grupo alcoxi C_{1-7} ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los ejemplos de haloalcoxi C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido por uno o más átomo(s) de Cl, F, Br o I, en particular uno dos o tres átomos de flúor o cloro, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los grupos haloalcoxi C_{1-7} preferidos están el difluor- o trifluor-metoxi o -etoxi sustituidos del modo indicado antes, con preferencia el $-OCF_3$.

El término “cicloalquilo” indica un resto hidrocarburo cíclico, saturado, monovalente, de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “heterocicloalquilo” indica un anillo monocíclico saturado monovalente de 3 a 7 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S. Son preferidos uno o dos heteroátomos en el anillo. Son preferidos el heterocicloalquilo de 4 a 6 eslabones o el heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de

ellos contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo son el tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. “Heterocicloalquilo” es, pues, un subgrupo de “heterociclilo” que se define a continuación. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido del modo aquí descrito.

El término “heteroarilo” indica un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Con preferencia, el anillo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones contiene uno o dos heteroátomos. Son preferidos los heteroarilos de 6 eslabones. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: furanilo, tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo. Los restos heteroarilo preferidos son el piridinilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo.

El término “heterociclilo” o “resto heterociclilo” indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico de 3 a 7 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono del anillo se han reemplazado por N, O o S y el punto de unión se halla en el anillo saturado o parcialmente insaturado de dicho sistema de anillo. Tales restos heterociclilo bicíclicos incluyen, pues, a los anillos aromáticos fusionados con anillos saturados. Cuando sea aplicable, el “resto heterociclilo” indica además aquellos casos en los que dos restos R’ y R” junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto heterociclilo de este tipo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: tetrahidropiridinilo, isocromanilo, cromanilo, oxetanilo, isoxazolidinilo, dihidropiridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, así como morfolinilo, tiomorfolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, hexahidrotiopiranilo o 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo.

Los ejemplos heterociclilo sustituido incluyen, pero no se limitan a: oxetan-3-ol, 3-oxoisazolidinilo, 3-oxo-dihidro-piridazinilo, 6-metil-3-oxo-dihidropiridazinilo, 2,2-dimetil-tetrahidropiranilo, dióxido de tetrahidrotiopiranilo, N-metil-piperidinilo, N-etil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-bencil-piperidinilo, piperidin-1-il-acetato de t-butilo, piperidin-1-il-acetato de etilo, ácido piperidin-1-il-acético, N-(1-etilcarbamoilmetil-piperidinilo), N-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-piperidinilo), N-{1[(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)metil]piperidinilo}, N-{1-[(2-hidroxietilcarbamoil)metil]piperidinilo}, N-{1-[(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)metil]piperidinilo}, así como el 2-oxo-pirrolidinilo, 4,4-difluor-piperidinilo, dioxotio-morfolinilo, 3,3-dimetil-morfolinilo o 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

El término “heterociclo espirocíclico” indica un sistema de anillo bicíclico saturado, en el que dos anillos comparten un átomo de carbono. El heterociclo espirocíclico puede tener de 7 a 12 eslabones, con preferencia de 7 a 11 eslabones. Un ejemplo de heterociclo espirocíclico puede mencionarse el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo. El heterociclo espirocíclico puede estar opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica.

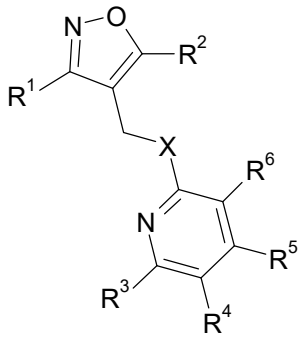
El término “oxo” cuando se refiere a sustituyentes del heterocicloalquilo, heterociclilo o de un heterociclo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo. Por lo tanto, el “oxo” puede reemplazar a dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono, o estar simplemente unido a un azufre, de modo que el azufre existirá en forma oxidada, es decir, que llevará uno o dos oxígenos.

Cuando se refiere al número de sustituyentes, el término “uno o más” indica desde un sustituyente hasta el número máximo de sustitución posible, es decir, la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos hidrógenos por otros sustituyentes. Son preferidos uno, dos o tres sustituyentes.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa informático AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



I

en la que

X es O o NH;

R^1 es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, cada uno está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,

R^2 es H o CH_3 o CF_3;

R^3, R^4, R^5 y R^6 con independencia entre sí son:

H,

alquilo C_{1-7}, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, ciano, o hidroxi,

alcoxi C_{1-7}, opcionalmente sustituido por uno o más halógenos,

CN,

halógeno,

NO_2,

S-alquilo C_{1-7}, S(O)-alquilo C_{1-7},

benciloxi, opcionalmente sustituido por uno o más E, -C(O)-R^a, en el que R^a es hidroxi, alcoxi C_{1-7}, alquilo C_{1-7}, fenoxi o fenilo, heterociclilo de 3 a 7 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más A, -C(O)-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son:

H,

alquilo C_{1-7}, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, metilo, -$(CH_2)_t$-hidroxi o ciano,

-$(CH_2)_t$-cicloalquilo C_{3-7}, opcionalmente sustituido por uno o más B, y t es el número 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

-$(CH_2)_u$-O-alquilo C_{1-7}, en el que u es el número 2, 3, 4, 5 ó 6,

-CHR^i-C(O)OR^{ii}, en el que R^i es H, bencilo o alquilo C_{1-4}, y R^{ii} es H o alquilo C_{1-7}, -$S(O)_2$-alquilo C_{1-7} o -$S(O)_2$-cicloalquilo C_{3-7},

-$(CH_2CH_2O)_vR^{iii}$, en el que v es un número de 1 a 3, y R^{iii} es H o alquilo C_{1-7}, -$(CH_2)_w$-heteroarilo o -$(CH_2)_w$-arilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más E, y en el que w es el número 0, 1, 2, 3 ó 4,

-$(CH_2)_x$-heterociclilo, en el que x es el número 0, 1, 2, 3 ó 4, y en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más:

oxo,

alquilo C_{1-7},

cicloalquilo C_{3-7}, opcionalmente sustituido por uno o más B,

CN,

bencilo, opcionalmente sustituido por uno o más E,

-$(CH_2)_y$-C(O)R^{iv}, en el que y es el número 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^{iv} es hidroxi, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7},

-$(CH_2)_z$-C(O)NR^vR^{vi} o -$(CH_2)_z$ NR^vR^{vi}-C(O)-alquilo C_{1-7} o -$(CH_2)_z$ NR^vR^{vi}-C(O)-O-alquilo C_{1-7}, en el que z es el número 0, 1, 2, 3 ó 4, y R^v y R^{vi} son con independencia:

hidrógeno,

alquilo C_{1-7}, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, OH o CN, cicloalquilo C_{3-7}, opcionalmente sustituido por uno o más B,

heterociclilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más A, o

R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más A, o

R^b y R^c junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más A, o

R^b y R^c junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo espirocíclico de 7 a 12 eslabones, opcionalmente sustituido por uno o más A;

con la condición de que R^b y R^c no sean simultáneamente H,

A es hidroxi, oxo, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, hidroxialquilo C_{1-7}, halógeno o CN;

B es halógeno, hidroxi, CN, alquilo C_{1-4}, benciloxi o haloalquilo C_{1-4};

E es halógeno, CN, NO_2, hidroxi, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, hidroxialquilo C_{1-7}, ciano-alquilo C_{1-7}, halo-alcoxi C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-7};

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, X es O o NH. Cada una de estas alternativas puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución, tal como se describe aquí.

Se da por supuesto además que cualquier forma de ejecución relativa a un resto específico de R^1 a R^6 tal como aquí se describe puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro residuo de R^1 a R^6 tal como aquí se describe.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^1 es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, cada uno está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres halógenos. Los sustituyentes halógeno preferidos son el cloro y el flúor. Con preferencia, el fenilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes halógeno, con preferencia uno o dos, elegidos entre cloro y flúor. En tales casos, los sustituyentes halógeno ocupan la posición orto, meta o para o bien la posición meta y para del anillo fenilo con respecto al punto de inserción del isoxazol.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^2 es metilo o trifluormetilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3, R^4, R^5, y R^6 tienen los significados definidos anteriormente.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^3 es H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7}. Con preferencia, R^3 es H, CN o alquilo C_{1-4}. Con mayor preferencia, R^3 es H, CN o metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^6 es H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7}. Con preferencia, R^6 es H, halógeno o alquilo C_{1-4}, con mayor preferencia, R^6 es H, Br o alquilo C_{1-4}. Con mayor preferencia todavía, R^6 es H, Br o metilo.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen los significados definidos anteriormente.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen los significados definidos anteriormente y R^3 y R^6 con independencia entre sí son H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7}.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^4 es $-C(O)-NR^bR^c$, en el que R^b y R^c junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más A, cuyo significado se define aquí.

Los ejemplos del resto heterociclilo incluyen en esta forma de ejecución al morfolinilo, tiomorfolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirazinilo y 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más A que tiene el significado aquí definido.

En ciertas formas de ejecución del compuesto de la fórmula I, R^5 es:
H,
CF_3,
benciloxi,
tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por un metilo,
$-C(O)-NR^bR^c$, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son H o morfolinilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^4 tiene el significado definido en una cualquiera de las formas de ejecución anteriores, R^5 es H o CF_3, R^3 y R^6 son H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7}.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3, R^4, R^5 y R^6 no son simultáneamente hidrógeno.

Ciertos compuestos se ilustran en los ejemplos que siguen. La fórmula I de la presente invención abarca solamente aquellos compuestos que incluyen el término “metanona” en su nombre químico. Todos los demás compuestos son ejemplos de referencia.

2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-etil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-fluor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2,2-difluor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(R,S)-N-(2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(3-metoxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-etil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(4-ciano-tiazol-2-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-piridin-2-ilmetil-nicotinamida,

N-(6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclobutil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopentil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
(R,S)-N-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1,1-dioxo-hexahidro-1,6-tiopiran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-nicotinamida,
N-(1-etil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1-etil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-{1-[(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-nicotinamida,
N-{1-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(4-fluor-fenil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
4-benciloxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
1-metil-2'-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[4,4']bipiridinilo,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-isonicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-4-trifluormetil-nicotinamida,
5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-isopropil-5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de isopropilo,
6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-nicotinamida,
6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,
3-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-oxetan-3-ol,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-isopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida,
6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,

N-ciclopropilmetil-6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida,
6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-isopropil-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida,
6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-isopropoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(3-hidroxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-(2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1S,2R) y (1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(S)-tetrahidro-furan-3-il-nicotinamida,
N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-acetilamino-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((S)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
o N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-nicotinamida,
N-(3-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo,
(2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-etil)-carbamato de tert-butilo,
N-(2,3-dihidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(3-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(4-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(5-hidroxi-pentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(6-hidroxi-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-(3-benciloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
(S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propionato de metilo,
(cis o trans)-N-(3-benciloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
amida del ácido (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
N-(3-metil-oxetan-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido butano-1-sulfónico,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,
1-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona,

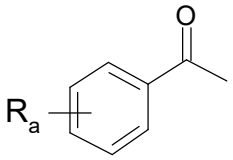
N-(1-metil-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
azetidin-1-il-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
(3-metoxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiazolidin-3-il-metanona,
N-(1-ciano-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-nicotinamida,
5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina,
5-metanosulfinil-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida
N-isopropil-6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-[3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
o 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
o 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo,
6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
metil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
etil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,
(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo,
ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,
ciclopropil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi](2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
ciclopropilmetil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
{6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
etil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropil-nicotinamida,
ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropilmetil-nicotinamida,
{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo,
N-isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
N-etil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-metil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
[6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
o 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,
N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-nicotinamida,
N-(1,1-dioxo-tetrahidro-1,6-tiofen-3-il)-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
o 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida,
3-({6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina-3-carbonil}-amino)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
y 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-isopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-ciclopropilmetil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-etil)-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-etil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,

ciclopropil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida,
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
etil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida o
6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida.

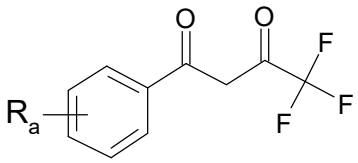
Los presentes compuestos de la fórmula I (X = O) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por un proceso que consta de los pasos de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II (R = halógeno, a = 0, 1, 2 ó 3):



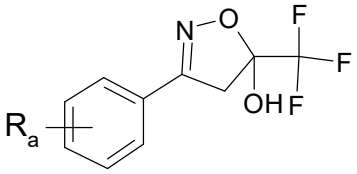
II

con trifluoracetato de etilo en un disolvente apropiado, por ejemplo el éter de metilo y tert-butilo, en presencia de una base, por ejemplo el metóxido sódico, para obtener un compuesto de la fórmula III:



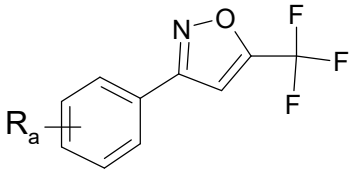
III

b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de una base adecuada, por ejemplo el hidróxido sódico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el etanol, para obtener un compuesto de la fórmula IV:



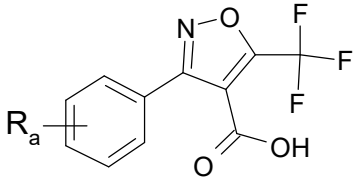
IV

c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con el ácido trifluoracético, para obtener un compuesto de la fórmula V:



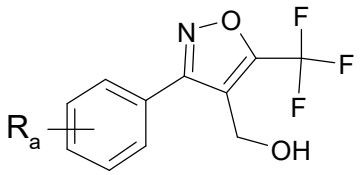
V

d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con una base, por ejemplo el BuLi y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF y después con dióxido de carbono, para obtener un compuesto de la fórmula VI:



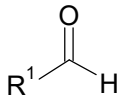
VI

e) hace reaccionar el compuesto de la fórmula VI con una base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo el THF, y después hacerlo reaccionar con cloroformiato de etilo y un agente reductor, por ejemplo el borhidruro sódico, para obtener un compuesto de la fórmula VII:



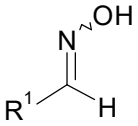
VII

o, como alternativa,
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII:



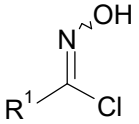
VIII

con el clorhidrato de la hidroxilamina en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol y agua, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, para obtener un compuesto de la fórmula IX:



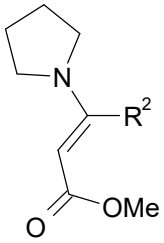
IX

g) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IX con un agente clorante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, en un disolvente adecuado, por ejemplo la DMF, para obtener un compuesto de la fórmula X:



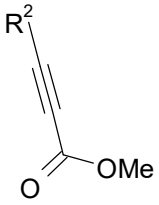
X

h1) y después hacer reaccionar el compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XI:



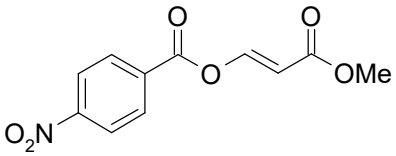
XI

en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo el cloroformo, o, como alternativa,
h2) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XII:



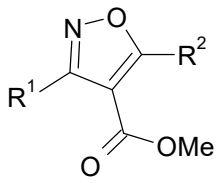
XII

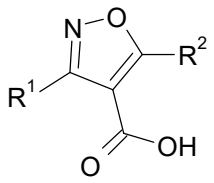
en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo el éter de dietilo, o, como alternativa,
h3) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula X con un compuesto de la fórmula XIII:



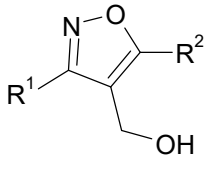
XIII

para obtener un compuesto de la fórmula XIV:

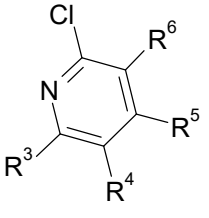

XIVa


XIVb

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIVa con un agente reductor, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para obtener un compuesto de la fórmula XV o hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV con un agente hidrolítico, por ejemplo el NaOH o LiOH, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, MeOH, EtOH o agua, para obtener un compuesto de la fórmula XIVb y después hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIVb con un agente reductor, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio o cloroformiato de etilo, en presencia de borhidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF o agua, para obtener un compuesto de la fórmula XV;

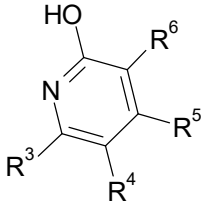

XV

j1) hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas VII o XIVa o XIVb con compuestos de la fórmula XVI:

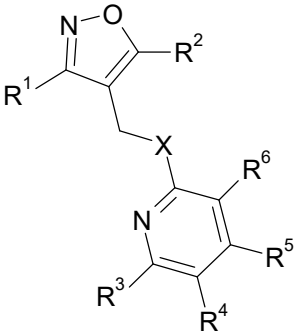

XVI

en presencia de una base adecuada, por ejemplo el hidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, o, como alternativa,

j2) hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas VII o XIV con compuestos de la fórmula XVII:


XVII

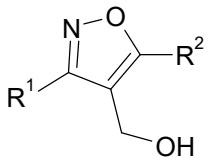
en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para obtener un compuesto de la fórmula I-a (X = O):


I-a

en la que de R^1 a R^3 tienen los significados definidos en la anterior fórmula I,
y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

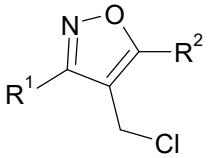
Los presentes compuestos de la fórmula I (X = NH) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por un proceso que consiste en los pasos de:

k) hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas XV o VII:



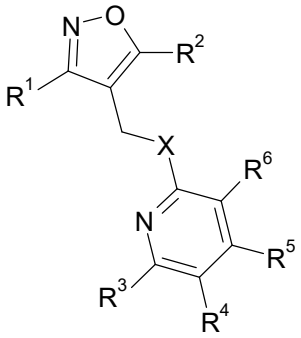
XV

con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado, por ejemplo el diclorometano, para obtener un compuesto de la fórmula XVIII:



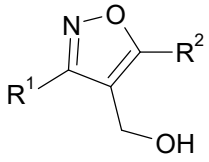
XVIII

l) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII en presencia de una base adecuada, por ejemplo KHMDS, con 2-aminopiridina en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para obtener un compuesto de la fórmula 1-b (X = NH, R^{3-6} = H)):



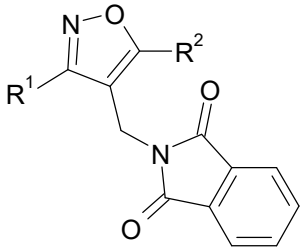
I-b

m) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XIV:



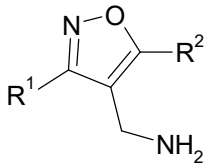
XV

con ftalimida en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo el THF, para obtener un compuesto de la fórmula XIX:



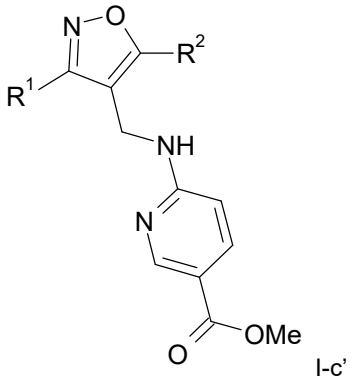
XIX

n) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIX con hidrazina, para obtener un compuesto de la fórmula XX:



XX

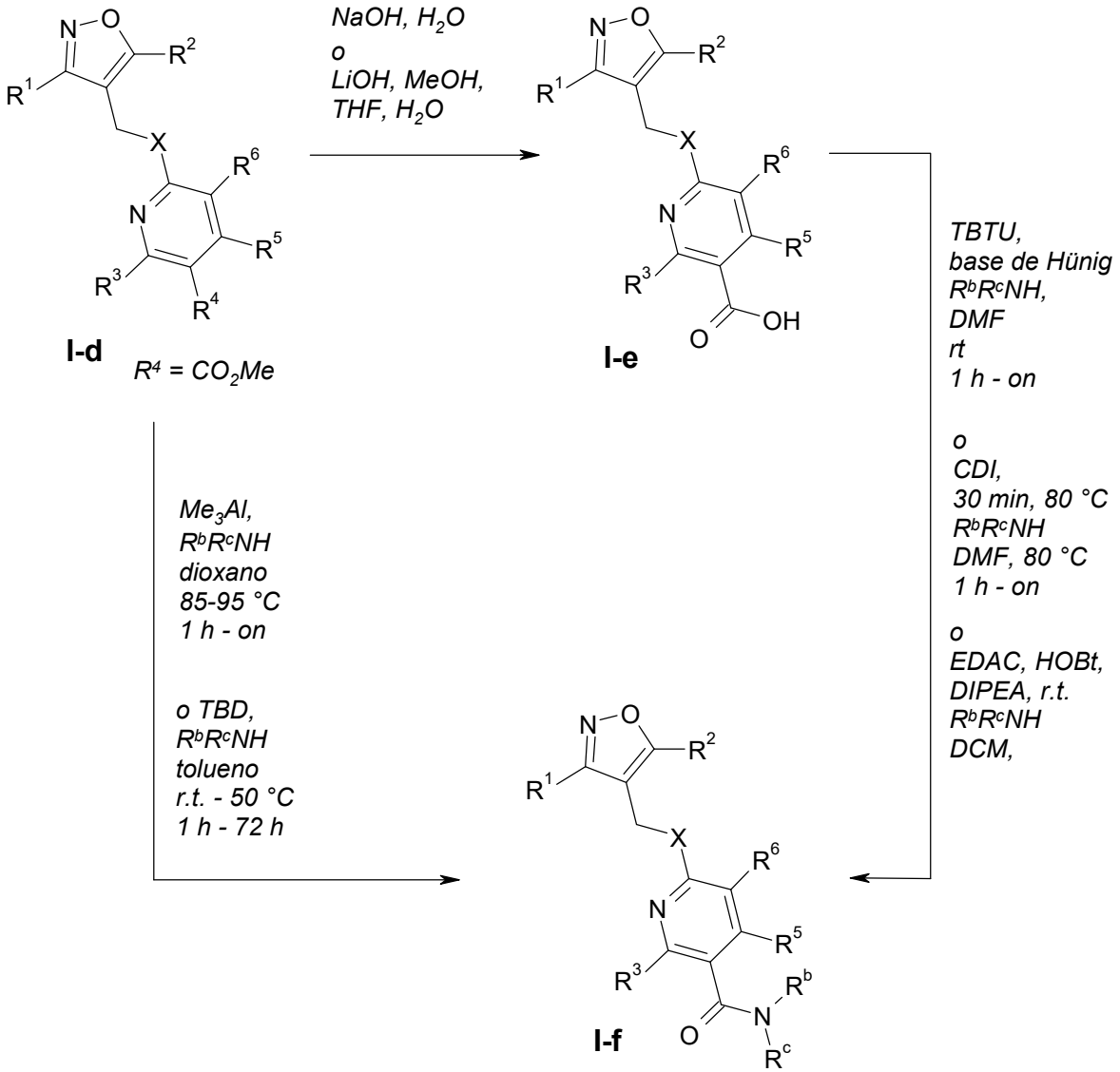
o) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XX con 6-cloronicotinato de metilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo la N,N-diisopropil-etil-amina, en un disolvente adecuado, por ejemplo el DMSO, a temperaturas elevadas por irradiación con microondas, por ejemplo a 160°C, para obtener un compuesto de la fórmula I-c':



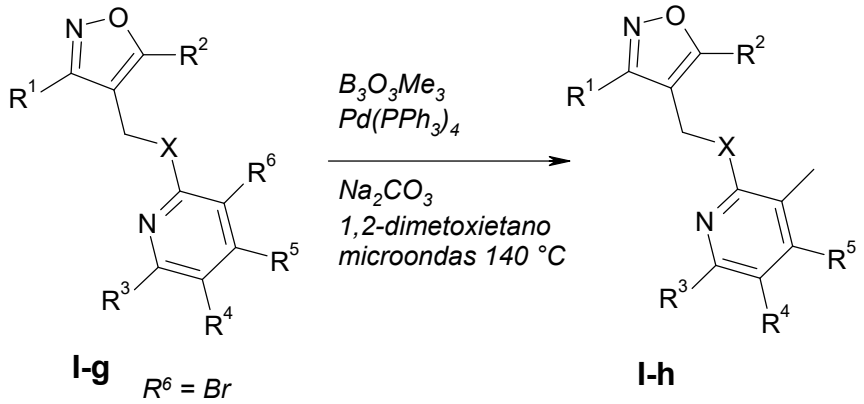
I-c'

Según los esquemas 1-5, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a métodos estándar.

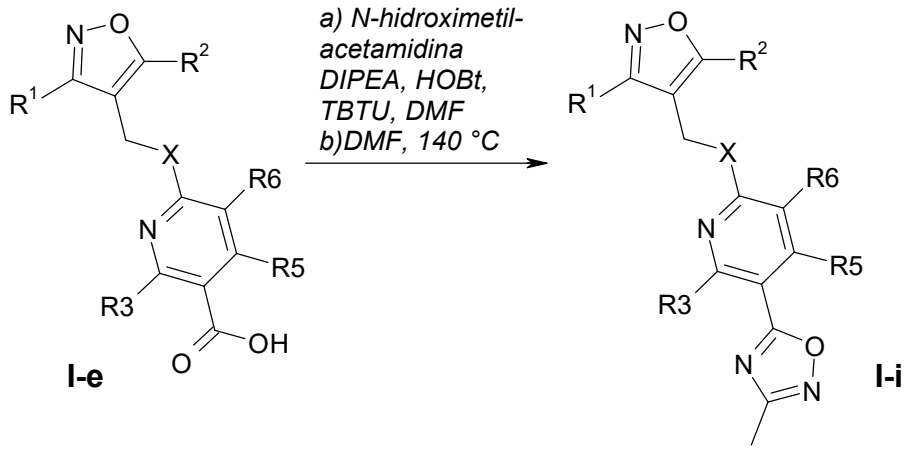
Esquema 1



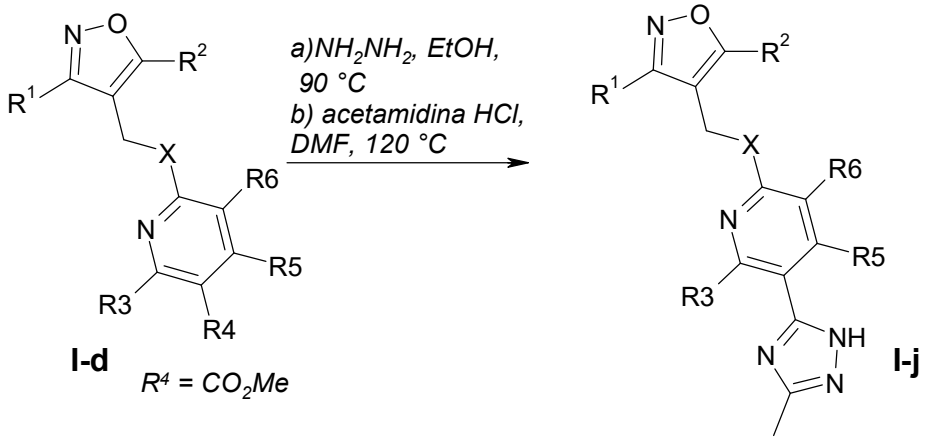
Esquema 2



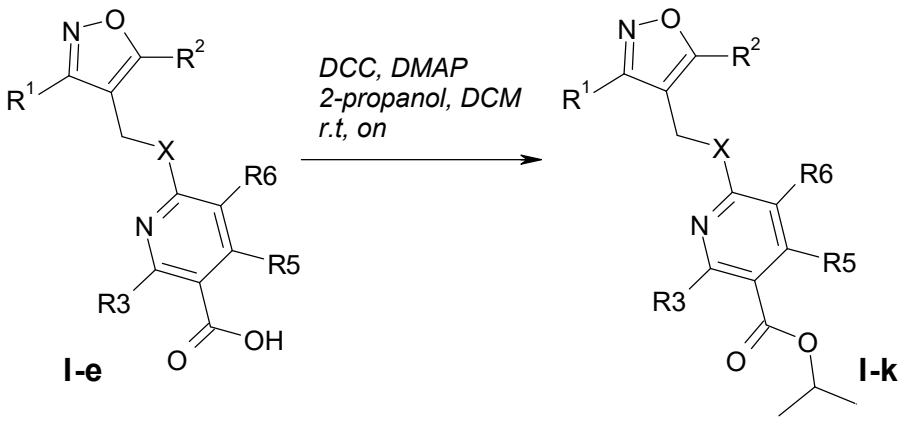
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



on = durante una noche
rt = temperatura ambiente
DMF = N,N-dimetilformamida
TBTU = tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt = N1-hidroxibenzotriazol
DIPEA= N,N-diisopropiletilamina
DCM = diclorometano
DMAP = N,N-dimetilamino-4-piridina
EtOH = etanol
EDAC = clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
TBD = 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno
CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad α5 y, por consiguiente, son útiles para la terapia en la que se requiere una mejora del conocimiento.

Los compuestos se investigan con arreglo al de ensayo que se describe seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H^3] (85 Ci/mmol; Roche) sobre células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición α1ß3γ2, α2ß3γ2, α3ß3γ2 y α5ß3γ2.

Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM $CaCl_2$, 1,2 mM $MgCl_2$, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneízan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4°C (50.000 rpm; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneízan en el Polytron durante unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml de que se almacenan a –80°C.

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 µl (placas de 96 hoyos) que contienen 100 µl de membranas celulares, flumazenilo[H^3] en una concentración de 1 nM para las subunidades α1, α2, α3 y 0,5 nM para las subunidades α5 y el compuesto a ensayar en un intervalo de $10\text{-}10^{-3} \times 10^{-6}$ M. Se define la fijación no específica con diazepam 10^{-5} M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida. Los valores Ki se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor Ki de desplazamiento de fumazenilo[H^3] de las subunidades α5 del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos. Son más preferidos los compuestos que tienen un valor Ki (nM) de <35. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad α5 frente a las subunidades α1, α2 y α3.

“h” en hKi significa “humano”.

Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5
1	36,5	94	48,1	187	73,4	280	1,1
2	3,1	95	45,6	188	7,7	281	4
3	31,1	96	13,4	189	41,3	282	6,8
4	60,8	97	27,4	190	1	283	22,3
5	13,1	98	7,8	191	5	284	0,5
6	22,2	99	8,1	192	2,9	285	1,1
7	14,2	100	7,6	193	2,3	286	2
8	4,3	101	3,9	194	2,1	287	19,2
9	2,9	102	19,5	195	1,7	288	0,4
10	4,4	103	16,2	196	0,7	289	0,3
11	2	104	39,5	197	11	290	0,6
12	2,2	105	1,2	198	6,5	291	1,2
13	2,6	106	1,5	199	2,8	292	0,4
14	2,5	107	0,7	200	3,9	293	1,2
15	5,2	108	1,1	201	1,7	294	0,3
16	3,9	109	0,8	202	1,6	295	0,4
17	7,7	110	13	203	4,8	296	4,1
18	19,4	111	10,4	204	4,4	297	0,5
19	13,1	112	4,7	205	4	298	0,6
20	21,6	113	20,9	206	1,8	299	0,5
21	2,8	114	42,6	207	10,9	300	1,6
22	4,6	115	4,5	208	0,7	301	0,3
23	6,5	116	22,3	209	2,3	302	0,3
24	35	117	2,1	210	5	303	0,3
25	20,2	118	1,3	211	2,7	304	3,8
26	1,3	119	0,7	212	2	305	0,6
27	2,7	120	1,1	213	1,6	306	0,3
28	2,8	121	0,8	214	4,3	307	0,6
29	3,9	122	2,9	215	2,3	308	0,2
30	13,1	123	5,4	216	4,5	309	0,6
31	2,1	124	7,5	217	8,4	310	0,4
32	8	125	2,7	218	2	311	0,1
33	4,9	126	4,7	219	2,2	312	11,3
34	6,3	127	2,4	220	2,6	313	3
35	9,4	128	88,5	221	4,1	314	5,6
36	9,9	129	24,3	222	8,2	315	8,1
37	7,3	130	30,8	223	26,1	316	36,2
38	43,5	131	34	224	41,9	317	3,1
39	5	132	28,3	225	20,2	318	4,8
40	13,8	133	41,6	226	2,6	319	20,2
41	9,3	134	23,8	227	48	320	6
42	13,7	135	22,1	228	37,1	321	21,4
43	12,3	136	57	229	47,7	322	17,7
44	10,1	137	19,8	230	1,2	323	7,3
45	8,4	138	33,3	231	28	324	10,6
46	13,1	139	16,5	232	1,4	325	9
47	11,8	140	57,8	233	32,2	326	27,7
48	38	141	22,5	234	0,6	327	13,9
49	12,1	142	33,5	235	1,9	328	17,4
50	20,2	143	38,4	236	36,7	329	12,9
51	50,8	144	12,5	237	1,1	330	15,1
52	16,8	145	58,9	238	34,9	331	17,8
53	23,6	146	5,9	239	3,6	332	22,6
54	25,6	147	4,1	240	13,9	333	13,1
55	22,8	148	7,1	241	16	334	21,2
56	35,1	149	4,5	242	37,3	335	37,6
57	32,1	150	5,6	243	2,9	336	40,7
58	37,8	151	84,5	244	5,1	337	9,5
59	55,4	152	39,7	245	3,3	338	23,3
60	38,7	153	65,7	246	1,1	339	23,1

Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5	Ej.	hKi GABAAa5
61	18,4	154	53,2	247	17,7	340	19,4
62	14,6	155	24	248	28,1	341	29,2
63	10,7	156	29,8	249	3,2	342	15,1
64	34,4	157	26,3	250	3,1	343	12,4
65	24,4	158	31,7	251	0,9	344	5,6
66	1,4	159	27,9	252	1	345	6,4
67	47,3	160	87,3	253	0,8	346	10,9
68	18,6	161	27,4	254	4,1	347	7,1
69	2,95	162	10,4	255	0,8	348	10,3
70	53,1	163	37,3	256	0,8	349	39,9
71	80,8	164	5,9	257	0,5	350	22,9
72	19,3	165	10,6	258	1,3	351	55,5
73	20,9	166	8,8	259	0,7	352	8
74	28,1	167	69,3	260	0,5	353	5,5
75	29,9	168	17,8	261	26,5	354	10,7
76	11,7	169	15,4	262	5,2	355	4,3
77	4,6	170	19,4	263	2,4	356	13,1
78	40,7	171	14,9	264	2,3	357	~20
79	68,1	172	25,9	265	27,3	358	17,8
80	44,4	173	5,9	266	4,3	359	13,1
81	15,1	174	7,6	267	9,3	360	18,9
82	16,8	175	3,7	268	3,3	361	19
83	4,7	176	7,4	269	6,7	362	8
84	4,5	177	6,5	270	0,4	363	19,9
85	9,8	178	29,2	271	3,8	364	13,6
86	3,6	179	9,4	272	1,1	365	8
87	4,6	180	7,2	273	0,6	366	6,8
88	17,4	181	19,2	274	14,6	367	13,5
89	3	182	10,1	275	1,1	368	44,9
90	3,2	183	10	276	10,1	369	9,3
91	2,3	184	7,8	277	1,5	370	21,4
92	41,3	185	4,5	278	1,6	371	14,1
93	1,7	186	2,3	279	1,3	372	18,5

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosificación

diaria de 0,1 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse, si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

Por el método habitual se fabrican tabletas de la composición siguiente:

	mg/tableta
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	mg/cápsula
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
peso envasado en la cápsula	200

En una mezcladora se mezclan en primer lugar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después se pasan a una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla con una máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	mg/sup.
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total	1300

En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moles y se envasan individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

Los siguientes ejemplos 1 - 372 se facilitan a título ilustrativo de la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

Ejemplo 1

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (100 mg, 0,53 mmoles) en THF (6 ml) se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón la 2-hidroxipiridina (50 mg, 0,53 mmoles) y tributil-fosfina (206 µl, 0,79 mmoles). Se enfría a 0°C y se le añade la N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (137 mg, 0,79 mmoles). Se agita la solución anaranjada resultante a temperatura ambiente durante 16 h y después a 50ºC durante 2,5 h. Después se añaden la trifenilfosfina (208 mg, 0,79 mmoles), 2-hidroxipiridina (50 mg, 0,53 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (127 µl, 0,79 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (36 mg, 25%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 267,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 48 mg, 1,1 mmoles) en THF (1,5 ml) se le añade a 0°C una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmoles) en THF (3 ml) y se calienta

la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añade por goteo a 0ºC una solución de 2-fluor-6-metilpiridina (122 mg, 1,1 mmoles) en THF (3 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (135 mg, 48%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 281,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

5-bromo-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

A una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmoles) en THF (12 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón la 2-hidroxi-5-bromopiridina (191 mg, 1,1 mmoles) y trifenilfosfina (393 mg, 1,5 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (233 µl, 1,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (144 mg, 42%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 345,0/347,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-trifluormetil-piridina

A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (95 mg, 0,50 mmoles) en THF (6 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón la 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina (90 mg, 0,55 mmoles) y trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (120 µl, 0,75 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2,5 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (86 mg, 51%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 335,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo

A una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (220 mg, 1,16 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 996 mg, 22,8 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, se le añade el 6-cloronicotinonitrilo (161 mg, 1,16 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluye con acetato de etilo (10 ml), se lava con ácido cítrico acuoso (10%, 10 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico (10 ml). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con acetato de etilo (10 ml). Después del secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 60:40) se obtiene el compuesto epigrafiado (307 mg, 91%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 292,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-nitro-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 4 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (200 mg, 1,06 mmoles) empleando la 2-hidroxi-5-nitro-piridina en lugar de la 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 80:0:20 a 50:30:20, 122 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 312,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 5 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (200 mg, 1,06 mmoles) empleando 6-cloronicotinato de metilo en lugar de 6-cloronicotinonitrilo en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 70:30, 191 mg, 42%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 325,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

a) ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

A una solución de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (3,89 g, 120 mmoles) en etanol (40 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (1 M, 36,0 ml, 36,0 mmoles). Se calienta a reflujo durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se le añade hidróxido sódico acuoso (1 M, 50 ml) y se lava con éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se acidifica la fase acuosa con cloruro de hidrógeno acuoso (conc.) hasta pH = 1 y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml) y una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico (50 ml). Por secado con sulfato sódico y concentración se obtiene el compuesto epigrafiado (1,68 g, 45%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 309,3 $[M-H]^-$.

b) N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (275 µl, 1,6 mmoles) y metilamina (solución 1 M en MeOH, 354 µl, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (40 mg, 33%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 324,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

N-etil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando etilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 338,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

N-(2-fluor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 2-fluoretilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (109 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 356,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

N-(2,2-difluor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 2,2-difluoretilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (96 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 374,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

A una solución de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (228 mg, 0,71 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (552 µl, 3,22 mmoles) y 2,2,2-trifluoretilamina 77 µl, 0,77 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluye con acetato de etilo (20 ml), se lava con agua (20 ml) y una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico (40 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80) se obtiene el compuesto epigrafiado (213 mg, 84%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando etanolamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (92 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 354,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

(R,S)-N-(2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando el (R,S)-1-amino-2-propanol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto

epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 50:50:0 a 0:95:5, 142 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

N-(3-metoxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (275 µl, 1,6 mmoles) y 3-metoxipropilamina (36 µl, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua [+ 0,1 % de NH_3 acuoso (del 25)] se obtiene el compuesto epigrafiado (101 mg, 82%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,50 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 50:50, 142 mg, 78%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 364,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

N-(2-etil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 2-etilbutilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (121 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 394,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

(R,S) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3-oxo-isoxazolidin-5-ilmetil)-nicotinamida

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade el 1,1'-carbonil-diimidazol (115 mg, 0,71 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 0,5 h. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade la 5-aminometil-isoxazolidin-3-ona (82 mg, 0,71 mmoles) y se continúa la agitación a esta temperatura durante 1 h y durante 2 h a 80°C. Se diluye con acetato de etilo (10 ml) y se lava con agua (10 ml) y una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 40:60:0 a 0:90:10) se obtiene el compuesto epigrafiado (13 mg, 5%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 409,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

N-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 18 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina en lugar de aminometil-isoxazolidin-3-ona, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 40:60, 97 mg, 34%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente marrón. EM: m/e = 432,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 18 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-metilamina en lugar de aminometil-isoxazolidin-3-ona, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 30:70:0 a 0:95:5, 97 mg, 35%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 430,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

N-(4-ciano-tiazol-2-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 18 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 2-aminometil-tiazol-4-carbonitrilo en lugar de aminometil-isoxazolidin-3-ona, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 40:60, 188 mg, 68%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 432,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-piridin-2-ilmetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 2-(aminometil)piridina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 50:50:0 a 0:95:5, 191 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

N-(6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 18 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 4-aminometil-6-metil-2H-piridazin-3-ona en lugar de aminometil-isoxazolidin-3-ona, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 20:80:0 a 0:90:10, 231 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 432,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-acetato de tert-butilo

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato del éster butílico de la glicina en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (111 mg, 81%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 424,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-propionato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato del éster etílico de la DL-alanina en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (23 mg, 17%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando isopropilamina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 352,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

N-ciclopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 148 mg, 68%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 350,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

N-ciclobutil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando ciclobutilamina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (66 mg, 56%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 364,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

N-ciclopentil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando ciclopentilamina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (98 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 378,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

N-ciclohexil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando ciclohexilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (126 mg, 100%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 231 mg, 91%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 394,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

(R,S)-N-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando (R,S)-2,2-dimetil-4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 70:30 a 30:70, 140 mg, 52%), que se obtiene en forma de sólido incoloro. EM: m/e = 422,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

N-(1,1-dioxo-hexahidro-1,6-tiopiran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 18 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando el 1,1,-dióxido de 4-amino-tetrahidro-tiopirano en lugar de aminometil-isoxazolidin-3-ona, en el compuesto epigrafiado (164 mg, 58%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 442,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-nicotinamida

A una solución de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (275 µl, 1,6 mmoles) y 1-metilpiperidina-4-amina (41 mg, 0,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra y purifica por HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/agua [+0,1% de NH_3 acuoso (del 25%)]. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua, se lava el extracto orgánico con una solución acuosa (saturada) de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (94 mg, 72%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 407,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

N-(1-etil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 1-etilpiperidin-4-amina en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina, en el compuesto epigrafiado (99 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 421,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

N-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando N-isopropil-4-aminopiperidina en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 73%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 435,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

N-(1-bencil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 4-amino-1-bencilpiperidina en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 77%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 483,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando (+/-)-3-amino-1-N-Boc-piperidina en lugar de 1-metilpiperidin-4-amina, en el compuesto epigrafiado (96 mg, 61%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 493,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

N-(1-etil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 3-amino-N-etilpiperidina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (64 mg, 95%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 421,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

(3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acetato de etilo

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (500 mg, 1,6 mmoles) en DMF (10 ml) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (569 mg, 1,8 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (1,38 ml, 8,1 mmoles) y el clorhidrato del (3-amino-piperidin-1-il)-acetato de etilo (459 mg, 1,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1 y después diclorometano:metanol = 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (622 mg, 81%) en forma de goma ligeramente marrón. EM: m/e = 479,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético

A una solución de (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acetato de etilo (538 mg, 1,1 mmoles) en THF (5 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (94 mg, 2,2 mmoles) en agua (5 ml) y metanol (1 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (del 25%, 3 gotas) y se añade metanol (2 gotas). Empieza a formarse una goma, se enfría la mezcla a 0°C durante 1,5 h y se decanta la fase acuosa. Por trituración con éter de dietilo y hexano se obtiene el compuesto epigrafiado (420 mg, 83%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 449,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 42

N-(1-etilcarbamoilmetil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmoles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando etilamina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (47 mg, 63%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate después de la trituración con agua. EM: m/e = 478,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

N-(1-ciclopropilcarbamoilmetil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 42 se convierte el ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 63%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 490,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-{1-[(2,2,2-trifluor-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 42 se convierte el ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (51 mg, 62%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 532,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

N-{1-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 42 se convierte el ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmoles), empleando etanolamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 494,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-{1-[(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 42 se convierte el ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (61 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 534,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

N-tert-butil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando tert-butilamina en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (89 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 366,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-fenil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando anilina en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (87 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 386,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

N-(4-fluor-fenil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 4-fluoranilina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (109 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 404,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

A una solución de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida (200 mg, 0,51 mmoles) en THF (2 ml) se le añade a 0°C la bis(trimetilsilil)amida potásica (0,91 M en THF, 614 µl, 0,56 mmoles) durante un período de 2 min. Se agita a esta temperatura durante 0,5 h, se añade yodometano (41 µl, 0,66 mmoles) y se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (91 mg, 44%) en forma de espuma blanca. EM: m/e = 408,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-piperidin-1-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando piperidina en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (91 mg, 75%), que se obtiene en forma de goma amarilla. EM: m/e = 378,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

(4,4-difluor-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 4,4-difluorpiperidina (1 M en DMF) en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (131 mg, 98%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 414,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando morfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 165 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (450 mg, 1,45 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 20:80, 560 mg, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

A una solución de [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona (423 mg, 1,07 mmoles) en una mezcla de diclorometano (4,5 ml), metanol (4,5 ml) y agua (65 µl) se le añade la sal triple de monopersulfato potásico (1,32 g, 2,14 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 8 h. Se enfría, se vierte sobre bisulfito sódico acuoso (del 38%, 10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se extrae con diclorometano (50 ml) y se lavan las fases orgánicas con carbonato sódico acuoso (50 ml). Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación del residuo mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo:diclorometano = de 80:20 a 20:80) se obtiene el compuesto epigrafiado (15 mg, 3%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 427,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

4-benciloxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 4 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (95 mg, 0,50 mmoles), empleando 4-benciloxi-2(1H)-piridona en lugar de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 0:100, 52 mg, 28%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 373,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

1-metil-2'-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[4,4']bipiridinilo

Del modo descrito en el ejemplo 4 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (135 mg, 0,72 mmoles), empleando 1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-1H-[4,4']bipiridinil-2-ona en lugar de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo:metanol = de 95:5:0 a 0:80:20, 45 mg, 17%), que se obtiene en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 362,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-isonicotinamida

a) 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotinato de metilo
A una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (1,5 g, 8,0 mmoles) en THF (79 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón el 2-hidroxi-isonicotinato de metilo (1,8 g, 12,0 mmoles) y trifenilfosfina (2,8 g, 11 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (1,64 ml, 11 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se añade el 2-hidroxi-isonicotinato de metilo (0,2 g, 0,17 mmoles), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se calienta a 60°C durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente, por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (0,99 g, 38%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 325,1 $[M+H]^+$.

b) ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico
A una suspensión de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotinato de metilo (759 mg, 2,3 mmoles) en THF (6,3 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (196 mg, 4,7 mmoles) en agua (6,3 ml) y metanol (1,4 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (del 25%, 3 gotas), se filtra el precipitado formado y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (641 mg, 88%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 309,5 $[M-H]^-$.

c) 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-isonicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico (78 mg, 0,3 mmoles), en lugar de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (49 mg, 51%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-isonicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 58c se convierte el ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico (78 mg, 0,3 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (61 mg, 62%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 394,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

A una solución de 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida (150 mg, 0,37 mmoles) en metanol (3 ml) y THF (3 ml) se le añaden en atmósfera de argón paladio al 10 % sobre carbón (20 mg) y formiato amónico (70 mg, 1,12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h. Por filtración a través de Hyflo® y lavado con THF se obtiene el compuesto epigrafiado (29 mg, 20%), en forma de semisólido ligeramente marrón. EM: m/e = 408,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico

a) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 5 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (3,47 g, 18,4 mmoles), empleando 6-cloro-4-(trifluormetil)nicotinato de metilo en lugar de 6-cloronicotinonitrilo, en el compuesto epigrafiado que se emplea directamente para la transformación siguiente sin más purificación.

b) ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 8a se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotinato de metilo (ejemplo 61a) en lugar del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo en el compuesto epigrafiado (3,61 g, 52%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 377,4 $[M-H]^-$.

Ejemplo 62

N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico (200 mg, 0,53 mmoles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando iso-

propilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, acetato de etilo:diclorometano = de 100:0 a 50:50, 60 mg, 27%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 420,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-4-trifluormetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico (200 mg, 0,53 mmoles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, acetato de etilo:diclorometano = de 50:50 a 100:0, 109 mg, 45%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 462,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 5 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (3,60 mg, 19,0 mmoles), empleando 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo en lugar de 6-cloronicotinonitrilo, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 60:40, 2,83 g, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 403,3/405,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 8a se convierte el 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (2,71 g, 6,49 mmoles) en lugar de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo en el compuesto epigrafiado (2,55 g, 99%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 386,9/389,0 $[M-H]^-$.

b) 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 31 se convierte el ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (2,28 g, 5,86 mmoles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico en el compuesto epigrafiado (2,47 g, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 471,9/473,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

A una suspensión de 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida (200 mg, 0,42 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) se le añade el trimetilboroxano (88 µl, 0,64 mmoles), carbonato sódico acuoso (1 M, 0,64 ml, 0,64 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (49 mg, 0,04 mmoles). Se irradia después la mezcla reaccionante en el microondas a 140°C durante 20 min en atmósfera de argón. Se diluye con acetato de etilo (10 ml) y se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con sulfato sódico. Por trituración en éter de metilo y tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado (87 mg, 50%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 4 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (402 mg, 2,12 mmoles), empleando 5-bromo-6-hidroxi-2-metil-nicotinato de etilo en lugar de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50, 700 mg, 76%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 431,1/433,2 $[M+H]^+$.

b) ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 8a se convierte el 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de etilo (650 mg, 1,51 mmoles) en lugar del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo en el compuesto epigrafiado (542 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,3/403,4 $[M-H]^-$.

c) 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 31 se convierte el ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (488 mg, 1,21 mmoles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico en el compuesto epigrafiado (450 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 486,3/488,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

5-bromo-N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (240 mg, 0,6 mmoles), en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando isopropilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (229 mg, 86%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 430,3/432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

N-isopropil-5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 66 se convierte la 5-bromo-N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (150 mg, 0,35 mmoles), en lugar de la 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida, en el compuesto epigrafiado (73 mg, 52%), que se obtiene en forma de goma blanca mate. EM: m/e = 366,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

N-isopropil-N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 50 se convierte la N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (200 mg, 0,6 mmoles), en lugar de la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida, en el compuesto epigrafiado (69 mg, 33%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 366,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (124 mg, 0,40 mmoles), empleando 3,3-dimetil-morfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 80:20 a 30:70, 41 mg, 25%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente marrón. EM: m/e = 408,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 4 se convierte el (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (313 mg, 1,66 mmoles), empleando 6-hidroxi-2-metil-nicotinato de etilo en lugar de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 60:40 a 10:90, 322 mg, 55%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 353,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-2-carbonitrilo

A una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmoles) y 6-cloropiridina-2-carbonitrilo (150 mg, 1,0 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 100 mg, 2,0 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante 6 h. Después se le añade el 18-corona-6 (18 mg) y se calienta la mezcla a 100°C durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con agua. Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo (10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (70 mg, 24%) en forma de sólido blanco después de la trituración con éter de diisopropilo. EM: m/e = 292,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

3-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-oxetan-3-ol

Se trata a -75ºC una solución de la 5-bromo-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina (100 mg, 0,29 mmoles) en THF (3 ml) con n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,18 ml, 0,29 mmoles). Después se añade una solución de 3-oxetanona (22,0 mg, 0,29 mmoles) en THF (1 ml) y se agita la mezcla durante 10 min. Se añade metanol y se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo/heptano de 2:8 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (65 mg, 66%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 339,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 40 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 5,6,7,8-tetrahidro-(1,2,4)triazolo(4,3-a)-pirazina en lugar del clorhidrato del (3-amino-piperidin-1-il)-acetato de etilo, en el compuesto epigrafiado (121 mg, 86%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 417,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-3-ilmetil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la (tetrahidro-2-H-piran-3-il)metanamina en lugar de la metilamina, en el compuesto epigrafiado (33 mg, 25%), que se obtiene en forma de sólido blanco después de la cristalización en acetato de etilo:hexano. EM: m/e = 408,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la (tetrahidrofuran-3-il)metanamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (103 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 394,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

(6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-4-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 4,5,6,7-tetrahidropirazolo(1,5-a)-pirimidina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (41 mg, 31%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo después de la cristalización en acetato de etilo:hexano. EM: m/e = 416,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

N-isocroman-4-il-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la rac-3,4-dihidro-1H-isocromeno-4-amina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (136 mg, 96%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 442,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

N-(3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la sal TFA del 5-aminometil-3-isopropilisoxazol en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (112 mg, 81%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 433,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-oxalato en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (96 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 392,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 15 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (33 mg, 0,1 mmoles), empleando 6-oxa-1-aza-espiro[3.3]heptano en lugar de 3-metoxipropilamina, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 35%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 392,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de isopropilo

Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de N,N-diciclohexilcarbodiimida (258 mg, 1,25 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (4 ml) a una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmoles) y 2-propanol (0,06 g, 1,0 mmoles) en diclorometano (4 ml). Pasadas 15 h, se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 8:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (270 mg, 77 %) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 353,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

a) oxima del 2-fluor-benzaldehído
A una suspensión de 2-fluorbenzaldehído (63,3 g, 495 mmoles) y clorhidrato de la hidroxilamina (38,2 g, 544 mmoles) en etanol (36 ml) y agua (69 ml) se le añade hielo (205 g). Después se añade por goteo una solución acuosa de hidróxido sódico (del 32%, 115 ml, 1,24 moles) en un período de 10 min (la temperatura sube de -8°C a +7°C), con lo cual se disuelve la mayor parte del sólido. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h se acidifica la mezcla resultante con HCl (5 N). Se extrae la mezcla con diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado (66,8 g, 97%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e (EI) = 139,0 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo
A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído (66,8 g, 480 mmoles) en DMF (334 ml) se le añade en porciones la N-clorosuccinimida (29,4 g, 211 mmoles) y, pasados 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de 50°C, se añade en porciones la N-clorosuccinimida (44,1 g, 317 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se extrae con éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (91,9 g, 91%), en forma de aceite amarillo. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,10-7,25 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 3H), 8,99 (s, 1H).

c) 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una solución de 2-butinoato de etilo (65,5 ml, 562 mmoles) y trietilamina (80,7 ml, 576 mmoles) en etanol (600 ml) se le añaden a 0 – 4°C durante 2 h 500 ml de una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo (83,3 g 480 mmoles) en etanol (900 ml). Se añade a 0ºC el 2-butinoato de etilo (44,6 ml, 383 mmoles) en etanol (125 ml), después se añaden los 400 ml restantes de la solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo durante un período de 1 h. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h y se concentra. Se vierte la mezcla sobre HCl (1,2 l) y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 9:1) se obtiene el producto epigrafiado (73,6 g, 62%), en forma de aceite amarillo, EM: m/e = 250,1 $[M+H]^+$.

d) [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución de 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (73,6 g, 295 mmoles) en THF (977 ml) se le añade en porciones a 0ºC durante 20 min el hidruro de litio y aluminio (6,48 g, 162 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade agua (7,5 ml) y después hidróxido sódico (solución al 15%, 7,5 ml) y luego otra vez agua (21 ml). Se separa el precipitado por filtración y se lava con THF. Se reúnen los lavados y el líquido filtrado y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = 75:25) se obtiene el compuesto epigrafiado (34,7 g, 57%), en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 208,0 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 1,16 g, 26,5 mmoles) en THF (30 ml) se le añade a 0ºC una solución de [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 24,1 mmoles) en THF (60 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añade por goteo a 0ºC una solución de 6-cloronicotinato de metilo (4,65 g, 26,5 mmoles) en THF (60 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 4:1 a 2:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,0 g, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,0 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida
Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 1,17 ml, 2,3 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (188 µl, 2,3 mmoles) en dioxano (15 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se le añade el 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a 85°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 2:1 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (210 mg, 88%), en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 410,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,292 mmoles), empleando 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 75 %), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 460,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (180 mg, 83 %), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 370,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,29 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 92 %), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 412,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído
A una suspensión de 3-fluorbenzaldehído (6,75 g, 54 mmoles) y clorhidrato de la hidroxilamina (4,16 g, 60 mmoles) en etanol (4,3 ml) y agua (13 ml) se le añade hielo (25 g). Después se añade por goteo en un período de 10 min una solución de hidróxido sódico (5,5 g, 138 mmoles) en agua (6,5 ml) (la temperatura sube de -8°C a +7°C), con lo cual se disuelve la mayor parte del sólido. Pasados 30 min de agitación a temperatura ambiente precipitado un sólido blanco y entonces se diluye la mezcla resultante con agua y se acidifica con HCl (4 N). Se separa por filtración el precipitado blanco, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,0 g, 93%), en forma de sólido blanco. EM: m/e (EI) = 139,1 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoílo
A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído (6,9 g, 50 mmoles) en DMF (50 ml) se le añade en porciones durante 1 h la N-clorosuccinimida (6,6 g, 50 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,3 g, 73%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e (EI) = 173,1 [M].

c) 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoílo (11,1 g, 64 mmoles) en éter de dietilo (151 ml) se le añade a 0ºC el 2-butinoato de etilo (7,2 g, 7,5 ml, 64 mmoles), después se añade por goteo la trietilamina (7,8 g, 10,7 ml, 77 mmoles) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,3 g, 39%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 250,1 $[M+H]^+$.

d) [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución de 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (6,18 g, 25 mmoles) en THF (320 ml) se le añade en porciones a 0ºC el hidruro de litio y aluminio (528 mg, 14 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a

temperatura ambiente durante 3 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden agua (518 µl), hidróxido sódico (solución al 15%, 518 µl) y después otra vez agua (1,5 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el precipitado por filtración y se lava con THF. Se reúnen los líquidos de lavado y filtrado y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,9 g, 75%), en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 208,3 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 852 mg, 20 mmoles) en THF (27 ml) se le añade a 0ºC una solución de [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,68 g, 18 mmoles) en THF (54 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade por goteo a 0ºC una solución de 6-cloronicotinato de metilo (3,35 g, 20 mmoles) en THF (1,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa (saturada) de cloruro sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,1 g, 68%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Se añade por goteo una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 600 µl, 1,2 mmoles) (reacción exotérmica) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (119 mg, 94 µl, 1,2 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (122 mg, 99%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 410,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

N-ciclopropilmetil-6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 600 µl, 1,2 mmoles) a una solución de ciclopropilmetilamina (85 mg, 103 µl, 1,2 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante una noche, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (78 mg, 68%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 382,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) ácido 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 41a se convierte el 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (3,3 g, 10 mmoles), en lugar del (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acetato de etilo, en el compuesto epigrafiado (3,0 g, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 327,4 $[M-H]^-$.

b) 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
A una solución del ácido 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (98,5 mg, 0,3 mmoles) en DMF (1,5 ml) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (106 mg, 0,33 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (257 µl, 1,5 mmoles) e isopropilamina (28,3 µl, 0,33 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado 57 mg, 51%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 370,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

N-ciclopropil-6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 600 µl, 1,2 mmoles) a una solución de ciclopropilamina (69 mg, 84 µl, 1,2 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se agita la mezcla resultante a

temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (100 mg, 91%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 92 se convierte el 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (105 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 412,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

{6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 90 se convierte el 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles), empleando morfolina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 50%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 398,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

{6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 600 µl, 1,2 mmoles) a una solución de tiomorfolina (124 mg, 120 µl, 1,2 mmoles) en dioxano (7,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 4 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (124 mg, 100%), en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 414,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 95 se convierte el 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de tiomorfolina, en el compuesto epigrafiado (133 mg, 100%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 446,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3-cloro-benzaldehído
Se calienta a reflujo durante 3 h una suspensión de 3-clorobenzaldehído (50 g, 355 mmoles) y clorhidrato de la hidroxilamina (38 g, 543 mmoles) en etanol (200 ml), que contiene acetato sódico (46 g, 558 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipitado un sólido blanco, se diluye la mezcla resultante con agua y se acidifica con HCl (4 N). Se separa por filtración el precipitado blanco, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (54 g, 98%), en forma de sólido blanco; de p.f. = 64-66°C.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-cloro-bencenocarboximidoílo
A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-cloro-benzaldehído (54 g, 347 mmoles) en DMF (800 ml) se le añade HCl (conc., 17 ml) y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se le añade la sal triple de monopersulfato potásico (247 g, 400 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (66 g, 100%), en forma de sólido blanco; de p.f. = 58-60°C.

c) 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una suspensión de sodio (2,67 g, 116 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 15 minutos el acetoacetato de etilo (12,8 g, 11,9 ml, 110 mmoles), se añade después durante 20 minutos a una

solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-cloro-bencenocarboximidoílo (19,0 g, 100 mmoles) en metanol (100 ml) y se mantiene la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre agua, se enfría a 5°C, se filtra y se concentra. Por purificación mediante recristalización en etanol se obtiene el compuesto epigrafiado (10,1 g, 40%), en forma de sólido blanco; de p.f. = 71-73°C.

d) ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico
A una solución de 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (9,1 g, 36 mmoles) en etanol (50 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (4 N, 10 ml). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se acidifica con HCl (4 N, 10 ml) y agua (10 ml) a 0°C. Por purificación mediante filtración y secado se obtiene el compuesto epigrafiado (8,3 g, 97%), en forma de sólido blanco; de p.f. = 171-173°C.

e) [3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (4,8 g, 20 mmol en THF (50 ml) se le añade a –10°C la trietilamina (2,9 ml, 21 mmoles) y después una solución de cloroformiato de etilo (1,96 ml, 20 mmoles) en THF (10 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. Después de 1 h se filtra la mezcla, se enfría el líquido filtrado a –10°C y se le añade una suspensión de borhidruro sódico (2,0 g, 50 mmoles) en agua (10 ml) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye con hidróxido sódico (2 N, 30 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,5 g, 78%), en forma de aceite transparente, que con el tiempo solidifica en forma de sólido blanco; de p.f. = 66 – 68°C.

f) 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 88e se convierte el [3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (224 mg, 1,0 mmoles) en lugar del [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol en el compuesto epigrafiado (185 mg, 52%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 359,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

a) ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 91a se convierte el 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (734 mg, 2,1 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (592 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,4 $[M-H]^-$.

b) 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida
A una solución del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmoles) en DMF (300 µl) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (171 µl, 1,0 mmoles) y 2,2,2-trifluoretilamina (17,3 µl, 0,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (30 mg, 35%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmoles), empleando ciclopropanometilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (39 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (55 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 384,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101

6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102

{6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmoles), empleando tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 87%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 462,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 88a se convierte el 4-fluorbenzaldehído (24,8 g, 200 mmoles), en lugar del 3-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (23,3 g, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 139,1 $[M]^+$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 88b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído (23,3 g, 167 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (25,9 g, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 173,0 $[M]^+$.

c) 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 88c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo (15,4 g, 89 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (9,8 g, 44%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 250,1 $[M+H]^+$.

d) [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 88d se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 12 mmoles), en lugar del 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (1,8 g, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 208,1 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 88e se convierte el [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (103 mg, 0,55 mmoles), en lugar del [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (81 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 343,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Del modo descrito en el ejemplo 91a se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (1,4 g, 4,2 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (1,1 g, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 327,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 105

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, en el compuesto epigrafiado (61 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 410,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando la ciclopropanometilamina en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (74 mg, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando la isopropilamina en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (87 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 370,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

N-ciclopropil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (47 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (105 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 412,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando morfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (46 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 414,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles), empleando tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (73 mg, 55%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 446,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

3-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-oxetan-3-ol

a) 5-bromo-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina
A una solución del [3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,41 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 137 mg, 3,1 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se le añade a temperatura ambiente una solución de 2-cloro-5-bromo-piridina (484 mg, 2,41 mmoles) en THF (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con metanol y agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 9:1 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (128 mg, 15%), en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 363,1/365,1 $[M+H]^+$.

b) 3-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-oxetan-3-ol
Se trata a -78ºC una solución de 5-bromo-2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina (110 mg, 0,3 mmoles) en THF (3 ml) con n-butil-litio (1,6 M solución en hexanos, 189 µl, 0,3 mmoles) y después con 3-oxetanona (23,0 mg, 0,3 mmoles). Pasados 20 minutos se añade metanol y se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Por

concentración y purificación mediante cromatografía (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 85:15 a 8:3) se obtiene el producto epigrafiado (32 mg, 30%), en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 357,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1R,5S)-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]hept-3-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 105 se convierte el ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (36 mg, 0,11 mmoles), empleando el rac-6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (10 mg, 22%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 410,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 88a se convierte el 4-clorobenzaldehído (25,0 g, 178 mmoles), en lugar de 3-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (27,0 g, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 155,1 $[M]^+$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 88b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído (27,0 g, 173 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (28,4 g, 86%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 189,1 $[M]^+$.

c) 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 88c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoílo (26,0 g, 137 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (15,2 g, 42%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 266,1 $[M+H]^+$.

d) [3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 88d se convierte el 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (373 mg, 1,4 mmoles), en lugar de 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (204 mg, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 224,1 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 88e se convierte el [3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (2,0 g, 9 mmoles), en lugar de [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (2,4 g, 74%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 359,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Del modo descrito en el ejemplo 91a se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (880 mg, 4,2 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (832 mg, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 343,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 117

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 401 µl, 0,8 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (79 mg, 63 µl, 0,8 mmoles) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (72 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (2,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (66 mg, 77%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 426,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (144 mg, 0,4 mmoles), empleando ciclopropanometilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (111 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmoles), en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando isopropilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (88 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (93 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 384,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (99 mg, 77%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando el tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de la 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (137 mg, 99%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 462,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 89 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (144 mg, 0,4 mmoles), en lugar del 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando morfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (142 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

{6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (72 mg, 0,2 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (82 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 430,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3,4-difluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 88a se convierte el 3,4-difluorbenzaldehído (50,0 g, 338 mmoles), en lugar de 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (53,1 g, 85%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 156,0 $[M-H]^-$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-3,4-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo

Del modo descrito en el ejemplo 88b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-3,4-difluor-benzaldehído (44,8 g, 285 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (54,6 g, 100%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 191,1 $[M]^+$.

c) 3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 88c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-3,4-difluor- N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (54,6 g, 285 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (29,5 g, 39%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 268,2 $[M+H]^+$.

d) [3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 88d se convierte el 3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (28,5 g, 107 mmoles), en lugar del 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (24,0 g, 48%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 226,2 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 88e se convierte el [3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 22,2 mmoles), en lugar del [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (5,2 g, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 361,2 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida
Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 1,1 ml, 2,2 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (250 mg, 2,2 mmoles) en dioxano (10 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles) en dioxano (10 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 16 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 95:5 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (150 mg, 63%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 482,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 125 se convierte el 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 386,5 [M-H]-.

Ejemplo 127

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 125 se convierte el 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 50 %), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 430,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

a) rac-3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina
Se obtiene con arreglo a J. Org. Chem. 60, 3907, 1995. Se añade por goteo a 20-30ºC durante 1 h una solución de benzoiltrifluoracetona (21 g, 97 mmoles) a una solución de hidroxilamina HCl (6,82 g, 98 mmoles) que contiene hidróxido sódico (2 N, 51 ml, 102 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 45 min. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua-hielo (500 ml), se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (20,51 g, 91%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 230,2 $[M-H]^-$.

b) 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol
Se obtiene con arreglo a J. Org. Chem. 60, 3907, 1995. Se calienta a reflujo durante 24 h una solución de rac-3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina (20,4 g, 88 mmoles) en ácido trifluoracético (602 g, 404 ml, 5,3 moles). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se añade con cuidado a una solución de carbonato sódico (3 N, 880 ml) enfriando con un baño de hielo hasta que la mezcla reaccionante alcance pH 7. Se extrae la mezcla con éter de metilo y tert-butilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se concentra el residuo y se tritura con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (17,3 g, 92%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 214,1 $[M+H]^+$.

c) ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico
A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (7,7 g, 9,24 ml, 54 mmoles) en THF seco (62 ml) se le añade a 0ºC el BuLi (1,6 M en hexano, 30,7 ml, 49 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 min. Se añade por goteo a 0ºC una solución de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol (8,72 g, 41 mmoles) en THF seco (41 ml) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se trata la mezcla con dióxido de carbono gaseoso y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre HCl (1 N), se extrae la mezcla con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (10,32 g, 98%), en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 256,1 $[M-H]^-$.

d) (3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol
A una solución del ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico (5,0 g, 19 mmol en THF (60 ml) se le añade a –10°C la trietilamina (2,0 g, 2,71 ml, 19 mmoles) y después una solución de cloroformiato de etilo (2,1 g, 1,9 ml, 19 mmoles) en THF (10 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Pasados 30 min se filtra la mezcla y se enfría el líquido filtrado a –10°C y se le añade durante 15 minutos una suspensión de borhidruro sódico (1,8 g, 49 mmoles) en agua (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con HCl (1 N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,1 g, 66%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 243,1 $[M]^+$.

e) 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
A una solución de (3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol (100 mg, 0,41 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el 6-hidroxi-nicotinato de metilo (69,3 mg, 0,45 mmoles) y trifenilfosfina (162 mg, 0,62 mmoles). Después se le añade el azodicarboxilato de dietilo (96 µl, 0,62 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (66 mg, 42%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 379,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129

N-metil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 90 se convierte el 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando metilamina (2 M en THF) en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (71 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 378,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

N-etil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 117 se convierte el 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles), en lugar del 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (144 mg, 0,4 mmoles), empleando etilamina (2 M en THF) en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 77, que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

N-(2-hidroxi-etil)-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 129 se convierte el 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles), empleando etanolamina en lugar de metilamina (2 M en THF), en el compuesto epigrafiado (26 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 408,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

N-ciclopropilmetil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 529 µl, 1,1 mmoles) a una solución de ciclopropanometilamina (75 mg, 91 µl, 1,1 mmoles) en dioxano (7 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 6 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (92 mg, 83%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 418,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

N-isopropil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 529 µl, 1,1 mmoles) a una solución de isopropilamina (63 mg, 91 µl, 1,1 mmoles) en dioxano (7 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 5 h y después se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (102 mg, 95%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 406,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134

N-ciclopropil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 89 se convierte el 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles), en lugar de 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando ciclopropilamina en lugar de morfolina, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 404,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 90 se convierte el 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (100 mg, 0,26 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (111 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 448,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) 4,4,4-trifluor-1-(4-fluor-fenil)-butano-1,3-diona
A una solución de trifluoracetato de etilo (23,9 ml, 199 mmoles) en éter de metilo y tert-butilo (230 ml) que contiene metóxido sódico (5,4 M, 39,6 ml, 214 mmoles) se le añade la 4-fluoracetofenona (25 g, 181 mmoles), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h y se vierte sobre agua-hielo. Se diluye la mezcla con HCl (2 N, 200 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (40,9 g, 97%), en forma de aceite anaranjado. EM: m/e = 232,9 $[M-H]^-$.

b) rac-3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol
Del modo descrito en el ejemplo 128a se convierte la 4,4,4-trifluor-1-(4-fluor-fenil)-butano-1,3-diona (12,39 g, 174,7 mmoles), en lugar de la benzoiltrifluoracetona, en el compuesto epigrafiado (39,6 g, 92%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 247,9 $[M-H]^-$.

c) 3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol
Del modo descrito en el ejemplo 128b se convierte el rac-3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol (35,6 g, 142,9 mmoles), en lugar de la 3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina, en el compuesto epigrafiado (32,2 g, 98%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 298,1 $[M+H]^+$.

d) ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico
Del modo descrito en el ejemplo 128c se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol (40 g, 173 mmoles), en lugar del 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol, en el compuesto epigrafiado (23,1 g, 49%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 294,0 $[M-H]^-$.

e) [3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 128d se convierte el ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico (3,0 g, 11 mmoles), en lugar del ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (1,58 g, 56%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 262,0 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 128e se convierte el [3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-il]-metanol (100 mg, 0,38 mmoles), en lugar del (3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol, en el compuesto epigrafiado (54 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 397,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-metil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 129 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), en lugar de 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (66 mg, 66%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138

N-etil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 137 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), empleando etilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 410,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 137 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), empleando etanolamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (19 mg, 18%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 92 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (115 mg, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 464,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141

N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 137 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), empleando ciclopropanometilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (96 mg, 87%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 436,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 137 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (104 mg, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 424,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

N-ciclopropil-6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 89 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 54%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 422,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 137 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de metilamina (2 M en THF), en el compuesto epigrafiado (94 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 466,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 504 µl, 1,0 mmoles) a una solución de tiomorfolina-S,S-dióxido (136 mg, 1,0 mmoles) en dioxano (7 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (4 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 4 días y después se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (32 mg, 25%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 500,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146

6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

a) 5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una suspensión de N-clorosuccinimida (10,9 g, 81,9 mmoles) en cloroformo (50 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,66 ml, 8,2 mmoles) y una solución de piridina-4-carboxaldoxima (10,0 g, 81,2 mmoles) en cloroformo (150 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min se añade una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenoato de etilo (15,0 g, 81,9 mmoles) en cloroformo (10 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se le añade por goteo durante un período de 1 h una solución de trietilamina (12 ml, 86 mmoles) en cloroformo (10 ml). Se continúa la agitación a 50°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 30 h. Se lava la solución marrón oscura con agua (100 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml) y se secan con sulfato sódico. Por concentración y posterior trituración del residuo en una mezcla de éter de metilo y tert-butilo y heptano (1:1, 20 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (8,09 g, 24%) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 233,1 $[M+H]^+$.

b) (5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol
A una solución de 5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (7,06 g, 17,3 mmoles) en THF (350 ml) se le añade a 5°C el hidruro de litio y aluminio (635 mg, 16,7 mmoles). Se agita a esta temperatura durante 2 h, se añade más hidruro de litio y aluminio (318 mg, 8,4 mmoles) y se agita a 5°C durante 1 h. Se añade con cuidado agua (1,9 ml) y después hidróxido sódico acuoso (del 15 %, 1,9 ml) y agua (0,540 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 15 min y se filtra a través de Hyflo®. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,15 g, 65%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 191,2 $[M+H]^+$.

c) ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Se enfría a 0ºC una solución de (5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (1,00 g, 5,26 mmoles) en THF (15 ml) y en atmósfera de nitrógeno se le añade cuidadosamente el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 252 mg, 5,78 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 0,5 h, se le añade el 6-cloronicotinato de metilo (1,08 g, 6,31 mmoles) y se agita la suspensión a esta temperatura durante 18 h. Se trata la mezcla reaccionante con hidróxido sódico acuoso (1 N, 15,8 ml, 15,8 mmoles) y se agita a 70ºC durante 0,5 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente, se diluye con agua (15 ml) y se lava con éter de metilo y tert-butilo (15 ml). Se extraen las fases orgánicas con agua (20 ml), se reúnen las fases acuosas y se acidifican a pH = 4 con ácido clorhídrico acuoso (del 25 %). Después se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 0,5 h, se filtra y se lava con agua (20 ml), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,60 g, 97%), en forma de sólido blanco EM: m/e = 310,2 $[M+H]^+$.

d) 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 92 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 14%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 393,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 90 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmoles), en lugar de 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (69 mg, 63%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 365,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148

N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 146d se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 moles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (trituración con éter de metilo y tert-butilo, 194 mg, 86%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 351,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149

N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 moles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (trituración con éter de metilo y tert-butilo, 158 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 353,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150

6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 moles) en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (trituración con éter de metilo y tert-butilo, 178 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 395,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151

[6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 147 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmoles), empleando morfolina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (58 mg, 51%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 381,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152

[6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 147 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 397,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153

(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 147 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 58%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 429,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

a) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-piridinacarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 88b se convierte la oxima del 3-piridinaaldoxima (25,0 g, 205 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (18,8 g, 59%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 157,0 $[M+H]^+$.

b) 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 88c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-piridinacarboximidoílo (18,6 g, 119 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (8,1 g, 29%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 233,1 $[M+H]^+$.

c) (5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 88d se convierte el 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (7,9 g, 34 mmoles), en lugar del 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (4,3 g, 67%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 191,3 $[M+H]^+$.

d) 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 88e se convierte el 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (190 mg, 1,0 mmoles), en lugar del [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (174 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 326,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155

6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 92 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (130 mg, 0,4 mmoles), en lugar del 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de ciclopropilamina, en el compuesto epigrafiado (139 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 393,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156

N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 90 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (130 mg, 0,4 mmoles), en lugar del 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (98 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 365,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157

N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 89 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (130 mg, 0,4 mmoles), en lugar del 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (117 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 351,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158

N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 155 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (130 mg, 0,4 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (112 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 353,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159

6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 89 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (130 mg, 0,4 mmoles), en lugar del 6-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (117 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-2-il-amina

a) 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol
A una solución de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (4,5 g, 236 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade por goteo a 0°C durante 3 min el cloruro de tionilo (3,6 g, 2,7 ml, 306 mmoles) y se agita la solución a 0°C durante 2 h. Pasado este tiempo, se diluye la mezcla con agua (50 ml), se separa la fase orgánica y se lava con salmuera. Se

extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,6 g, 93%), en forma de líquido ligeramente marrón. EM: m/e = 208,1 $[M+H]^+$.

b) (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-piridin-2-il-amina
A una solución de 2-aminopiridina (109 mg, 1,2 mmoles) en THF (2 ml) se le añade a 0ºC y atmósfera de argón la bis(trimetilsilil)amida potásica (0,9 M en THF, 1,2 ml, 1,1 mmoles). Después de 10 min se añade una solución de 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (200 mg, 1,0 mmoles) en THF (1 ml) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (10 ml) y se lava con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 4:1: a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (45 mg, 18%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 266,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinato de metilo

En un microondas se calienta a 160ºC durante 0,5 h una mezcla de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)-metilamina (200 mg, 1,06 mmoles), 6-cloronicotinato de metilo (182 mg, 1,06 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (364 µl, 2,13 mmoles) y DMSO (2 ml). Se diluye con acetato de etilo (8 ml) y se lava con una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico (8 ml), agua (8 ml) y salmuera (8 ml). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se lavan con sulfato sódico. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (158 mg, 46%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 324,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162

N-(2-hidroxi-etil)-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida

a) ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico
A una suspensión de 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinato de metilo (1,86 g, 5,50 mmoles) en etanol (100 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (1 N, 17 ml, 17 mmoles) y se calienta la suspensión resultante a 80°C durante 0,5 h. Después se enfría la solución a temperatura ambiente, se destila el disolvente, se diluye el residuo con agua (50 ml) y se lava con éter de metilo y tert-butilo (50 ml). Se extraen las fases orgánicas con hidróxido sódico acuoso (1 N, 20 ml), se reúnen las fases acuosas, se acidifican con ácido clorhídrico acuoso (del 25%) a pH = 3 y se extraen con una mezcla de acetato de etilo y metanol (4:1, 30 ml). Por secado con sulfato sódico y concentración se obtiene el compuesto epigrafiado (1,55 g, 91%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 310,3 $[M+H]^+$.

b) N-(2-hidroxi-etil)-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida
A una mezcla de ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles) y tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (228 mg, 0,71 mmoles) se le añade la DMF (2 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 2 min, se añaden la N,N-diisopropil-etil-amina (553 µl, 3,23 mmoles) y etanolamina (47 µl, 0,78 mmoles) y se agita la solución resultante a esta temperatura durante 2 h. Se diluye con acetato de etilo (15 ml) y se lava con agua (20 ml) y salmuera (15 ml). Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con sulfato sódico. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo: metanol = de 30:70:0 a 0:95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (200 mg, 88%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 353,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163

6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-N-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 162b se convierte el ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 1-(2-amino-etil)-pirrolidin-2-ona en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (trituración con éter de metilo y tert-butilo, 224 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 420,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164

N-isopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 162b se convierte el ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100, 185 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 351,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165

N-ciclopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 162b se convierte el ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 70:30 a 0:100, 201 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 349,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 162b se convierte el ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 4-amino-tetrahidropirano en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (trituración con éter de metilo y tert-butilo, 168 mg, 66%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 393,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo

a) 2-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona
A una solución de [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,8 g, 28 mmoles) en THF (339 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón la ftalimida (5,5 g, 37 mmoles) y trifenilfosfina (9,8 g, 37 mmoles). Después se añade una solución de azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno, 14,6 ml, 37 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a temperatura ambiente. Por concentración y trituración repetida con acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (6,3 g, 66%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 337,1 $[M+H]^+$.

b) C-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina
A una solución de 2-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (6,3 g, 19 mmoles) en THF (252 ml) y etanol (22 ml) se le añade a 0°C la hidrazina hidratada (7,0 g, 6,8 ml, 140 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla, se diluye el filtrado con HCl (1 N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con HCl (1 N) y se basifica la fase acuosa con NaOH (6 N). Se extraen las fases acuosas con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por concentración y purificación mediante cromatografía (NH_2-SiO_2, diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,0 g, 77%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 207,3 $[M+H]^+$.

c) 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo
En un microondas se calienta a 160ºC una mezcla de C-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina (530 mg, 2,6 mmoles), 6-cloronicotinato de metilo (440 mg, 2,6 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (880 µl, 5,1 mmoles) y DMSO (5,1 ml) durante 2 x 0,5 h y 1 h. Se diluye la mezcla con agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (335 mg, 38%) en forma de goma amarilla. EM: m/e = 342,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168

6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 500 µl, 1,0 mmoles) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (99 mg, 79 µl, 1,0 mmoles) en dioxano (4 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (85 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (3 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 2 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución de tartrato sódico-potásico y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (88 mg, 86%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 409,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169

6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 168 se convierte el 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (85 mg, 0,25 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (30 mg, 33%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170

N-ciclopropil-6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 168 se convierte el 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (90 mg, 0,26 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (81 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 367,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171

6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 169 se convierte el 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (90 mg, 0,26 mmoles), empleando 4-amiontetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 411,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 172

6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo

a) 2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona
A una solución de [3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 24 mmoles) en THF (290 ml) se le añaden a temperatura ambiente en atmósfera de argón la ftalimida (4,7 g, 32 mmoles) y trifenilfosfina (8,4 g, 32 mmoles). Después se añade una solución de azodicarboxilato de dietilo (al 40% en tolueno, 12,5 ml, 32 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración, trituración repetida y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,0 g, 74%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 337,1 $[M+H]^+$.

b) C-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina
Del modo descrito en el ejemplo 167b se convierte la 2-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (5,9 mg, 18 mmoles), en lugar de la 2-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona, en el compuesto epigrafiado (2,0 g, 54%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 190,3 $[M+H]^+$.

c) 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo
En un microondas se calienta a 160ºC durante 2 h una mezcla de C-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina (620 mg, 3,0 mmoles), 6-cloronicotinato de metilo (516 mg, 3,0 mmoles), N,N-diisopropil-etil-amina (1,0 ml, 6,0 mmoles) y DMSO (6 ml). Se diluye la mezcla con agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1 y después diclorometano:metanol = 97:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (335 mg, 33%) en forma de espuma blanca. EM: m/e = 342,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 173

6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 168 se convierte el 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles), en lugar de 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (85 mg, 0,25 mmoles), en el compuesto epigrafiado (63 mg, 75%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 409,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

N-ciclopropilmetil-6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 173 se convierte el 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 83%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 381,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175

6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-isopropil-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 410 µl, 0,8 mmoles) a una solución de isopropilamina (48 mg, 70 µl, 0,8 mmoles) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (2,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 5 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución de tartrato sódico-potásico y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (53 mg, 70%), en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 369,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176

N-ciclopropil-6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 410 µl, 0,8 mmoles) a una solución de ciclopropilamina (47 mg, 58 µl, 0,8 mmoles) en dioxano (5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución de 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles) en dioxano (2,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 5 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución de tartrato sódico-potásico y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (45 mg, 60%), en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 367,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 177

6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 176 se convierte el 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (69 mg, 82%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 411,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 178

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-(6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-piridin-3-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 176 se convierte el 6-{[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo (86 mg, 0,25 mmoles), empleando tiomorfolina-S,S-dióxido en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 68%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 445,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179 (no perteneciente a la presente invención)

N-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-acetamida

a) 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina
A una suspensión de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-nitro-piridina (2,6 g, 83,5 mmoles) en metanol (45 ml) se le añade cloruro amónico (2,23 g, 417,6 mmoles) y cinc (en polvo, 10,92 g, 167 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 70°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el líquido filtrado. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,0 g, 85%), en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 282,0 $[M+H]^+$.

b) N-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-acetamida
A una solución de la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmoles) en THF (4 ml) se le añade la trietilamina (65 mg, 90 µl, 0,64 mmoles) y se enfría la mezcla resultante a 0°C con hielo. Después se añade una solución de cloruro de acetilo (50 mg, 50 µl) en THF (1 ml) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado, después se diluye con metanol y se le añade carbonato potásico (10 mg). Pasada una hora a temperatura ambiente se extrae la mezcla con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (145 mg, 84%), en forma de cristales blancos. EM: m/e = 324,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180 (no perteneciente a la presente invención)

N-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-oxalamato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 179b se convierte la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmoles), empleando cloruro de metiloxalilo en lugar de cloruro de acetilo, en el compuesto epigrafiado (118

mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco después de purificación por cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol = de 100:0 a 9:1). EM: m/e = 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 181 (no perteneciente a la presente invención)

N-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-isobutiramida

Del modo descrito en el ejemplo 179b se convierte la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmoles), empleando cloruro de isobutirilo en lugar de cloruro de acetilo, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 91%), que se obtiene en forma de sólido blanco después de la trituración con éter de diisopropilo. EM: m/e = 352,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182 (no perteneciente a la presente invención)

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

Del modo descrito en el ejemplo 179b se convierte la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmoles), empleando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de acetilo, en el compuesto epigrafiado (132 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco después de la trituración con éter de diisopropilo. EM: m/e = 350,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 183

N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (130 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 380,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 184

N-(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se añade por goteo (reacción exotérmica) una solución de trimetil-aluminio (2 M en tolueno, 2,0 ml, 4,0 mmoles) a una solución de 2-metoxietilamina (300 mg, 4,0 mmoles) en dioxano (3 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añade una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmoles) en dioxano (3 ml). Se calienta la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 4 días, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo, que después se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (280 mg, 76%), en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 368,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185

N-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-ilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (150 mg, 54%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 3-amino-1,1,1-trifluorpropan-2-ol en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (124 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 420,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 187

(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,50 mmoles), empleando 4-hidroxipiperidina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (145 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 394,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188

N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmoles), empleando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (235 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 396,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 189

N-(2-isopropoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 2-aminoetil-isopropil-éter en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (190 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 454,1 $[M+OAc]^-$.

Ejemplo 190

N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (150 mg, 0,5 mmoles), empleando rac-2-amino-1-propanol en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (158 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191

(3-hidroxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles) y clorhidrato de azetidin-3-ol (70,7 mg, 0,65 mmoles) en THF (6 ml) se le añaden a 0°C el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (100,8 mg, 0,65 mmoles), N-etildiisopropilamina (281,7 µl, 1,613 mmoles) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidazol (126,2 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 3:1 a 1:4) se obtiene el compuesto epigrafiado (215 mg, 91%) en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 366,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192

N-(2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando rac-(cis y trans)-2-aminociclohexanol en lugar de 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (130 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193

N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 1-amino-2-metil-propan-2-ol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (215 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 194

N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 1-(aminometil)-ciclopropan-2-ol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (140 mg, 57%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 378,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 195

N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros de la N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (ejemplo 192, 500 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura

ambiente, empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (2:8), con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: +ve) se obtiene en forma de sólido blanco (168 mg).

Ejemplo 196

N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros de la N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (ejemplo 192, 500 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (2:8) con detección UV a 220 nM. El componente más polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (172 mg).

Ejemplo 197

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando el clorhidrato del (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (1:1) en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (240 mg, 91%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 406,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 198

N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando el clorhidrato del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol (1:1) en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (240 mg, 91%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199

N-((1S,2R) y (1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-cis-2-amino-ciclohexanol (1:1) en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (995 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 406,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 200

N-(2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 31%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 494,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 201

N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (215 mg, 87%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 384,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(S)-tetrahidro-furan-3-il-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 168 se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (200 mg, 0,65 mmoles), en lugar de 6-{[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinato de metilo, empleando el clorhidrato de la (S)-tetrahidrofurano-3-amina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (121 mg, 52%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 203

N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros N-((1S,2R) y (1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (ejemplo 199, 910 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: +ve) se obtiene en forma de sólido blanco (270 mg).

Ejemplo 204

N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros N-((1S,2R) y (1R,2S)-2-hidroxi-ciclohexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (ejemplo 199, 910 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente más polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (320 mg).

Ejemplo 205

N-(2-acetilamino-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando N-acetiletilenodiamina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 206

N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando L-valinol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (220 mg, 86%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 394,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 207

N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando (R)-(-)-leucinol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (130 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,4 $[M-H]^-$.

Ejemplo 208

N-((S)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando (S)-(+)-2-amino-1-butanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (210 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 209

N-((R)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 208 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando (R)-(+)-2-amino-1-butanol en lugar de (S)-(+)-2-amino-1-butanol, en el compuesto epigrafiado (210 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 210

N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-cis-2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (830 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,1 $[M-H]^-$. Se separan los estereoisómeros N-((1R,2S) y (1S,2R)- 2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) en etanol (9 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente,

empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (210 mg).

Ejemplo 211

N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-cis-2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (830 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,1 $[M-H]^-$. Se separan los estereoisómeros N-((1R,2S) y (1S,2R)- 2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) en etanol (9 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente más polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (400 mg).

Ejemplo 212

N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-trans-2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (820 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,2 $[M-H]^-$. Se separan los estereoisómeros N-((1S,2S) y (1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) en etanol (9 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (310 mg).

Ejemplo 213

N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida o N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-trans-2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (820 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 392,2 $[M-H]^-$. Se separan los estereoisómeros N-((1S,2S) y (1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) en etanol (9 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente más polar (signo de rotación: +ve) se obtiene en forma de sólido blanco (310 mg).

Ejemplo 214

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando (1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (175 mg, 64%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 422,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 215

N-(3-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 4-amino-2-butanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (221 mg, 90%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 216

3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 3-amino-1-N-Boc-azetidina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (257 mg, 86%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 463,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 217

(2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-etil)-carbamato de tert-butilo

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando N-Boc-etilenodiamina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (261 mg, 90%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 511,5 $[M+OAc]^-$.

Ejemplo 218

N-(2,3-dihidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando (R,S)-3-amino-1,2-propanodiol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (91 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 219

N-(3-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 3-amino-1-propanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (200 mg, 84%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 368,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 220

N-(4-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

A una solución de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (180 mg, 0,55 mmoles) y 4-amino-1-butanol (59 mg, 0,66 mmoles) en tolueno (1 ml) se le añade el 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno (23 mg, 0,17 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 6 h. Entonces se le añade una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml) y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol = de 100:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (78 mg, 37%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 221

N-(5-hidroxi-pentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (180 mg, 0,55 mmoles), empleando 5-amino-1-pentanol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (31 mg, 14%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 222

N-(6-hidroxi-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (180 mg, 0,55 mmoles), empleando 6-amino-1-hexanol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 20%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 410,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 223

(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (120 mg, 0,37 mmoles), empleando 3-pirrolidinol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (122 mg, 87%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 380,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 224

((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (120 mg, 0,37 mmoles), empleando L-prolinol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (122 mg, 84%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 394,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 225

((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 223, 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (120 mg, 0,37 mmoles), empleando D-prolinol en lugar de L-prolinol, en el compuesto epigrafiado (139 mg, 96%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 394,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 226

N-(3-benciloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (300 mg, 0,97 mmoles), empleando la rac-3-benciloxi-ciclobutilamina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (350 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 470,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 227

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 2-metil-pirrolidina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (240 mg, 99%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 378,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 228

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando pirrolidina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (229 mg, 98%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 364,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229

(S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propionato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (111 mg, 0,36 mmoles), empleando el clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (148 mg, 88%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 470,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 230

(cis o trans)-N-(3-benciloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros de la N-(3-benciloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (ejemplo 228, 350 mg) en etanol (9 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de etanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (160 mg).

Ejemplo 231

ácido (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico

A una suspensión de (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propionato de metilo (100 mg, 0,21 mmoles) en THF (1 ml) y metanol (0,29 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (25,4 mg, 1,0 mmoles) en agua (0,74 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (1 N, 30 ml) y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (92 mg, 95%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 470,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 232

N-(3-metil-oxetan-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (22 mg, 8%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 380,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 233

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido butano-1-sulfónico

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade la amida del ácido butano-1-sulfónico (44,2 mg, 0,32 mmoles), N,N-diciclohexilcarbodiimida (67,1 mg, 322 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (40,1 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado (17 mg, 12%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 234

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando la 2,2,2-trifluor-1-metil-etilamina (ABCR FO7820EFA) en lugar de la metilamina, en el compuesto epigrafiado (66 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 404,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 235

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 234 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando L-2,2,2-trifluor-1-metil-etilamina (ABCR AB146651) en lugar de 2,2,2-trifluor-1-metil-etil-amina, en el compuesto epigrafiado (69 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 404,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 236

metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

a) [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico
Del modo descrito en el ejemplo 233 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (128 mg, 0,41 mmoles), empleando la amida del ácido ciclopropanosulfónico en lugar de la amida del ácido butano-1-sulfónico, en el compuesto epigrafiado (96 mg, 56%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 412,1 $[M-H]^-$.

b) metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico
A la solución de una mezcla de yodometano (120 µl, 1,91 mmoles), trietilamina (245 µl, 1,75 mmoles) y carbonato sódico anhidro (36,9 mg, 0,35 mmoles) en DMF (0,5 ml) se le añade la [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (44 mg, 0,11 mmoles). En un microondas se calienta la mezcla reaccionante a 100ºC durante 40 min. Se enfría la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 2:1 a 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,9 mg, 9%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 486,3 $[M+OAc]^-$.

Ejemplo 237

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (102 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 388,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 238

1-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-1,2-dihidro-pirazol-3-ona

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando el clorhidrato de la 3-pirazolidinona en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (12 mg, 5%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 375,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 239

N-(1-metil-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 1-metilciclopropilamina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (97 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 362,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 240

azetidin-1-il-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando azetidina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (32 mg, 28%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 350,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

(3-metoxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 8b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando el clorhidrato de la 3-metoxiazetidina en lugar de metilamina, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 61%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 380,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 242

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiazolidin-3-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmoles), empleando tiazolidina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (68 mg, 28%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 382,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 243

N-(1-ciano-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrilo en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (61 mg, 51%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 375,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 244

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 87%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 390,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 245

5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

A una solución agitada del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (500 mg, 1,6 mmoles), N-etil-diisopropilamina (1,04 g, 2,0 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (40 mg, 0,3 mmoles) en DMF (16 ml) se le añaden a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (517 mg, 1,6 mmoles) y después la N-hidroximetilacetamidina (149 mg, 2,0 mmoles). Después de 14 h se diluye la mezcla con agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa de LiCl al 10 % (2 x 10 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se disuelve el residuo en DMF (16 ml), se calienta a 140°C durante 3 h, se enfría, se diluye con EtOAc (60 ml), se lava con LiCl acuoso del 10 % (3 x 100 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 8:2 a 0:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (385 mg, 69%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 349,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina

a) hidrazida del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Se calienta a 90ºC durante 5 h una mezcla de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (1,0 g, 3 mmoles), hidrazina (3,09 g, 62 mmoles) y etanol (1 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra, obteniéndose un residuo blanco que se tritura con cloroformo y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (743 mg, 15,1 mmoles) en una pureza del 66%. Este material se emplea directamente sin más purificación. EM: m/e = 325,4 $[M+H]^+$.

b) 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina
Se calienta a 120ºC durante 2 h una mezcla de la hidrazida del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (300 mg, 0,6 mmoles) y clorhidrato de acetamidina (87 mg, 0,9 mmoles) en DMF (6 ml). Se añade una segunda porción de clorhidrato de acetamidina (174 mg, 1,8 mmoles). Después de 8 h se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (40 ml). Se filtra la mezcla, se recoge el líquido filtrado y se lava con agua (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, 0-5 % diclorometano:metanol = de 100:0 a 95:5) y posterior purificación por HPLC (acetonitrilo:agua = 2:8) se obtiene el compuesto epigrafiado (42 mg, 20%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 348,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina

A una solución de 5-bromo-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina (300 mg, 0,87 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el n-butil-litio (1,6 M, 543,1 µl, 0,87 mmoles) y se agita la mezcla resultante a –78°C durante 30 min. Después se añade el disulfuro de metilo (78,7 µl, 0,87 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se concentra la mezcla. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 8:2 a 1:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (136 mg, 50%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 313,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 248

5-metanosulfinil-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina

A una solución de la 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina (70 mg, 0,22 mmoles) en diclorometano (2,1 ml) se le añade la 2-bencenosulfonil-3-fenil-oxaziridina (58,5 mg, 0,22 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 8:2 a 1:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (70 mg, 95%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 329,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 249

6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3-metil-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el m-tolualdehído (15,0 g, 118,6 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (16,0 g, 100%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 135,0 $[M]^+$.

b) cloruro del (E)- y/o (Z)-3-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-3-metil-benzaldehído (17,4 g, 128,7 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (21,8 g, 100%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 169,1 $[M]^+$.

c) 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-3-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (10 g, 44,2 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (5,1 g, 47%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 246,3 $[M+H]^+$.

d) (5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (5,1 g, 20,8 mmoles), en lugar de 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (3,2 g, 77%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 262,3 $[M+OAc]^-$.

e) 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el (5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol (3,2 g, 15,9 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (1,8 g, 33%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 339,3 $[M+H]^+$.

f) 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (200 mg, 0,6 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (190 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 250

N-isopropil-6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 249f se convierte el 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (200 mg, 0,6 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 366,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 251
6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-metil-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 249a se convierte el p-tolualdehído (50,0 g, 408 mmoles), en lugar del m-tolualdehído, en el compuesto epigrafiado (45,1 g, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. RMN-H1 ($CDCl_3$): 2,38 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,40-8,60 (ancha s, 1H).

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-4-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 249b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-metil-benzaldehído (45,0 g, 333 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-metil-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (73,2 g, 100%, pureza: 77%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. EM: m/e = ; RMN-H1 ($CDCl_3$): 2,38 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,80-9,10 (ancha s, 1H).

c) 5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 249c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-4-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (10 g, 45,4 mmoles, pureza: 77%), en lugar de cloruro de (E)- y/o (Z)-3-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (12,6 g, 100%, pureza: 80%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 246,2 $[M+H]^+$.

d) (5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-il)-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 249d se convierte el 5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (12,6 g, 51,4 mmoles), en lugar del 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (3,95 g, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 204,2 $[M+H]^+$.

e) 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 249e se convierte el (5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-il)-metanol (3,0 g, 14,8 mmoles), en lugar del (5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol, en el compuesto epigrafiado (3,9 g, 78%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 339,3 $[M+H]^+$.

f) 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 249f se convierte el 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (250 mg, 0,73 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (260 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 408,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252

N-isopropil-6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 250 se convierte el 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (250 mg, 0,73 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (210 mg, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 366,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 253

6-[3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-4-metil-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 2-fluor-4-metil-benzaldehído (25,0 g, 172 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (26,4 g, 100%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 154,0 $[M+H]^+$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-2-fluor-4-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-4-metil-benzaldehído (26,3 g, 172 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (37,2 g, 100%, pureza: 87%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 187,0 $[M]^+$.

c) 3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-2-fluor-4-metil-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (18,5 g, 85,6 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (18,8 g, 83%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 264,0 $[M+H]^+$.

d) [3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (18,5 g, 70,3 mmoles), en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (15,5 g, 100%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 280,1 $[M+OAc]^-$.

e) 6-[3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (6,64 g, 30 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (6,52 g, 61%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 357,1 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2-fluor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 42%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 384,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 254

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar del 2-aminoetil-isopropil-éter, en el compuesto epigrafiado (37 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 416,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 255

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

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 424,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando D-alaninol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 257

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando L-alaninol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 258

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando L-2,2,2-trifluor-1-metil-etilamina (ABCR AB146651) en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (91 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 440,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (300 mg, 0,87 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-trans-2-amino-ciclopentanol en lugar del 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (300 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,2 $[M+H]^+$. Se separan los estereoisómeros N-((1S,2S) y (1R,2R)-6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (300 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (100 mg).

Ejemplo 260

6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 254 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (300 mg, 0,87 mmoles), empleando el clorhidrato del rac-trans-2-amino-ciclopentanol en lugar de 2-amino-2-metil-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (300 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,2 $[M+H]^+$. Se separan los estereoisómeros N-((1S,2S) y (1R,2R)-6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (300 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente más polar (signo de rotación: +ve) se obtiene en forma de sólido blanco (110 mg).

Ejemplo 261

6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-2,3-difluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 2,3-difluorbenzaldehído (25,0 g, 172 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (26,3 g, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,05-7,30 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-2,3-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-2,3-difluor-benzaldehído (26,3 g, 167 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (41,4 g, 100%, pureza: 77%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,10-7,30 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) 3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-2,3-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (20 g, 81 mmoles, pureza: 77%), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (17,8 g, 83%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 268,2 $[M+H]^+$.

d) [3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (16,0 g, 59,9 mmoles), en lugar de 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (4,7 g, 35%), que se obtiene en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 226,2 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (4,70 g, 21 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (3,47 g, 46%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 361,1 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), en lugar de [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 56%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 386,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 262

6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 261f se convierte el 6-[3-(2,3-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (190 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 430,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 263

6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-2,4-difluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 2,4-difluorbenzaldehído (50,0 g, 344 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (43,8 g, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 156,9 $[M-H]^-$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-2,4-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-2,4-difluor-benzaldehído (44,1 g, 281 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (58,8 g, 100%, pureza: 92%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 191,1 $[M]^+$.

c) 3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-2,4-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (58,8 g, 281 mmoles, pureza: 77%), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (62,2 g, pureza: 84%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente marrón. EM: m/e = 268,2 $[M+H]^+$.

d) [3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (61,9 g, 232 mmoles), en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (20,3 g, 39%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 284,1 $[M+OAc]^-$.

e) 6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (6,0 g, 26,6 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (5,77 g, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 361,1 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (201 mg, 93%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 386,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 264

6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 263f se convierte el 6-[3-(2,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando el 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (219 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 428,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 265

6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del 2,5-difluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 2,5-difluorbenzaldehído (25,0 g, 172 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (26,6 g, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,05-7,10 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30-8,60 (ancha s, 1H).

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-2,5-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo

Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-2,5-difluor-benzaldehído (26,6 g, 169 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (41,8 g, 100%, pureza: 78%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,05-7,10 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) 3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-2,5-difluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (20 g, 81 mmoles, pureza: 78%), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (20,2 g, 93%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 268,2 $[M+H]^+$.

d) [3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (18 g, 67,4 mmoles), en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (3,25 g, 21%), que se obtiene en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 226,2 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,2 g, 14,2 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (1,18 g, 23%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 360,9 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (200 mg, 93%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 386,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 266

6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 265f se convierte el 6-[3-(2,5-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 71%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 430,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 267

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 125f se convierte el 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 50%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 418,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 268

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 125f se convierte el 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 48%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 269

6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 125f se convierte el 6-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,56 mmoles), empleando 1-amino-2-metil-propan-2-ol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (40 mg, 17%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 418,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 270

6-[3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)- 4-cloro-2-fluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 4-cloro-2-fluorbenzaldehído (5,2 g, 32,5 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (4,7 g, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 172,0 $[M-H]^-$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)- 4-cloro-2-fluor-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 84b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)- 4-cloro-2-fluor-benzaldehído (4,7 g, 27,1 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (7,53 g, 100%, pureza: 75%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN-H1 ($CDCl_3$): 7,10-7,25 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) 3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 84c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)- 4-cloro-2-fluor-N-hidroxi-benceno-carboximidoílo (5,0 g, 18 mmoles, pureza: 75%), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (6,5 g, 85%), que se obtiene en forma de líquido amarillo. EM: m/e = 283,9 $[M+H]^+$.

d) [3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (6,3 g, 20 mmoles), en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (2,1 g, 43%), que se obtiene en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 242,2 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,07 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (410 mg, 53%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 377,2 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,27 mmoles), en lugar de [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 75%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 386,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 271

6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

a) oxima del (E)- y/o (Z)-piridina-2-carbaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 2-piridinacarboxaldehído (53,6 g, 500 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (47,7 g, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 123,3 $[M+H]^+$.

b) 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una suspensión de N-clorosuccinimida (6,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (20 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,26 ml, 3,3 mmoles) y una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-piridina-2-carbaldehído (4,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (103 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min se añade una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenoato de etilo (6,0 g, 33 mmoles) en cloroformo (4 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se añade por goteo durante un período de 1 h una solución de trietilamina (12 ml, 86 mmoles) en cloroformo (10 ml). Se continúa la agitación a 50°C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 30 h. Se lava la solución de color marrón oscuro con agua (100 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo de 8:2 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,43 g, 58%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 233,3 $[M+H]^+$.

c) (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol
A una solución de 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (4,1 g, 18 mmoles) en THF (229 ml) se le añade a 0°C el hidruro de litio y aluminio (367 mg, 10 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade cuidadosamente agua (1,9 ml), luego una solución acuosa de hidróxido sódico (al 15 %, 1,9 ml) y agua (0,54 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 15 min y se filtra a través de Hyflo®. Por concentración y trituración con heptano se obtiene el compuesto epigrafiado (2,88 g, 86%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 191,3 $[M+H]^+$.

d) 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (2,83 g, 14,9 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (1,63 g, 34%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 326,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 272

6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (93 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 395,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 273

N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (97 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 353,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 274

[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando morfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 381,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 275

6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (115 mg, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 393,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 276

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina-1,1-dióxido en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (41 mg, 32%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 429,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 277

N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (93 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 365,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 278

N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (86 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 365,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 279

metil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (35 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 325,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 280

etil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (79 mg, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 339,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 281

(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (25 mg, 22%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 383,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 282

[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 272 se convierte el 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (97,6 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (106 mg, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 397,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 283

ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

A una suspensión de 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (330 mg, 1,0 mmoles) en THF (3 ml) y metanol (3 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (85,1 mg, 2,0 mmoles) en agua (3 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (1 N, 30 ml) y se filtra la mezcla resultante. Se seca el sólido, obteniéndose el compuesto epigrafiado (284 mg, 90%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 310,5 $[M-H]^-$.

Ejemplo 284

(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (77,8 mg, 0,25 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, empleando aminoetanol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (21 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 355,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 285

(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 284 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (77,8 mg, 0,25 mmoles), empleando 2-metoxietilamina en lugar de aminoetanol, en el compuesto epigrafiado (21 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 369,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 286

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído
A una solución de 5-fluor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (3,06 g, 44 mmoles) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se le añade hielo (18,6 g). Después se le añade por goteo una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en agua (4,6 ml) durante 10 min, manteniendo la temperatura entre -5°C y 5°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añade HCl (4 N) para acidificar la mezcla, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,41 g, 79%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 141,0 $[M+H]^+$.

b) 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una suspensión de N-clorosuccinimida (4,63 g, 35 mmoles) en cloroformo (21 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 15 min la piridina (0,28 ml, 3,5 mmoles) y una solución de la oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído (4,86 g, 35 mmoles) en cloroformo (110 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min se añade una solución de (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenoato de etilo (6,36 g, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se calienta la suspensión resultante a 50°C y se añade por goteo durante un período de 30 min una solución de trietilamina (4,83 ml, 35 mmoles) en cloroformo (4,4 ml). Se continúa la agitación durante 1,5 h a 50°C y después se

enfría a temperatura ambiente. Se diluye la solución con agua-hielo (200 ml), se extraen las fases acuosas con diclorometano (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose un aceite marrón oscuro. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 20:80) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,83 g, 67%) en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 251,1 $[M+H]^+$.

c) [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución de 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 10 mmoles) en THF seco (34 ml), enfriada a 0°C, se le añade en porciones el hidruro de litio y aluminio (209 mg, 2,3 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se enfría a 0°C y se le añade cuidadosamente agua (0,2 ml), después hidróxido sódico acuoso (del 15%, 0,2 ml) y agua (0,6 ml). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se filtra a través de Hyflo®. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,47 g, 71%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 209,1 $[M+H]^+$.

d) 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (600 mg, 2,8 mmoles), en lugar de [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (210 mg, 21%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 287

ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Del modo descrito en el ejemplo 283 se convierte el 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (175 mg, 0,51 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (154 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 328,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 288

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (73 mg, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 413,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 289

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 371,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 290

ciclopropil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (23 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 369,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 291

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi](2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (40 mg, 66%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 401,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 292

ciclopropilmetil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (30 mg, 52%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 383,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 293

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando tiomorfolina 1,1-dióxido en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (41 mg, 61%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 447,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 294

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando la 2,2,2-trifluoretilamina en lugar del 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (43 mg, 69%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 411,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 295

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando aminoetanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 373,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 296

{6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando morfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (55 mg, 91%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 399,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 297

etil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmoles), empleando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 357,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 298

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (47 mg, 0,14 mmoles), empleando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (36 mg, 74%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 299

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 288 se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,3 mmoles), empleando L-2,2,2-trifluoretilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 423,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 300

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo

a) 5-cloro-piridina-2-carbaldehído

A una solución de 2-bromo-5-cloropiridina (14,8 g, 77 mmoles) en THF (38,5 ml) se le añade por goteo a 0-5ºC una solución de i-PrMgCl·LiCl (al 14 % en THF, 81 ml, 85 mmoles) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h. Después se añade por goteo a -5ºC la DMF (7,7 ml, 100 mmoles) y se mantiene la temperatura en 0°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de salmuera enfriada con hielo (500 ml) y se extrae con acetato de etilo (2x 300 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 1:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,24 g, 57%), en forma de sólido marrón. EM: m/e = 141,0 $[M]^+$.

b) oxima del (E)- y/o (Z)-5-cloro-piridina-2-carbaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 286a se convierte el 5-cloro-piridina-2-carbaldehído (6,9 g, 4,8 mmoles), en lugar de la 5-fluor-2-formilpiridina, en el compuesto epigrafiado (6,7 g, 89%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 157,1 $[M+H]^+$.

c) 3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 286b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-5-cloro-piridina-2-carbaldehído (5,6 g, 36 mmoles), en lugar de la oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído, en el compuesto epigrafiado (7,7 g, 80%), que se obtiene en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 267,0 $[M+H]^+$.

d) [3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 286c se convierte el 3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,26 g, 4,7 mmoles), en lugar de 3-(5-fluor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (773 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 224,9 $[M+H]^+$.

e) 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (726 mg, 3,2 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (578 mg, 40%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 360,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 301

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (61 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 429,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 302

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (83 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 387,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 303

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (84 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 385,1 $[M-H]^+$.

Ejemplo 304

ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Del modo descrito en el ejemplo 283 se convierte el 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (250 mg, 0,7 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (83 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 344,3 $[M+H]^-$.

Ejemplo 305

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (56 mg, 0,16 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (36 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 417,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 306

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropilmetil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar del 4-aminotetrahidropirano en el compuesto epigrafiado (72 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 399,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 307

{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (69 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 463,0 $[M]^+$.

Ejemplo 308

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (64 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 427,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 309

{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando morfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (18 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 415,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 310

{6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (108 mg, 0,3 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 431,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 311

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 301 se convierte el [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (74 mg, 0,2 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de 4-aminotetrahidropirano en el compuesto epigrafiado (38 mg, 45%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 389,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 312

6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo

a) (E)-4-dimetilamino-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona
Se calienta a 100ºC durante una noche una mezcla de N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (86,0 g, 584 mmoles) y metilglioxal-1,1-dimetilacetal (85,6 g, 724 mmoles) en isobutanol (500 ml). Se enfría la mezcla y se concentra. Por purificación mediante destilación se obtiene el producto epigrafiado (49,9 g, 48%) en forma de líquido anaranjado, de p.eb. = 123-124°C a 0,9 mbar. EM: m/e = 174,4 $[M+H]^+$.

b) 4-dimetoximetil-pirimidina
Se calienta a 120ºC durante 4 h una mezcla de (E)-4-dimetilamino-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona (49,6 g, 286 mmoles) y acetato de formamidina (44,7 g, 429 mmoles). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y

se extrae con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante destilación se obtiene el producto epigrafiado (31 g, 70%) en forma de líquido incoloro, de p.eb. = 59-60°C a 1,3 mbar. EM: m/e = 155,0 $[M+H]^+$.

c) pirimidina-4-carbaldehído
Se calienta a 60ºC durante 24 h una solución de 4-dimetoximetil-pirimidina (30,6 g, 199 mmoles) en agua (235 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,9 g, 30 mmoles). Se enfría a temperatura ambiente, se ajusta el pH a 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se extrae la mezcla durante una noche en extracción continua (Keberle) con cloroformo durante 48 h. Se seca el extracto clorofórmico con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol = de 1:0 a 95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (8,1 g, 26%), en forma de aceite marrón. EM: m/e = 108,0 $[M]^+$.

d) oxima del pirimidina-4-carbaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 286a se convierte el pirimidina-4-carbaldehído (8,1 g, 51 mmoles), en lugar de la 5-fluor-2-formilpiridina, en el compuesto epigrafiado (2,2 g, 35%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 124,0 $[M+H]^+$.

e) 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 286b se convierte la oxima del pirimidina-4-carbaldehído (2,2 g, 18 mmoles), en lugar de la oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído, en el compuesto epigrafiado (2,6 g, 63%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente marrón. EM: m/e = 233,9 $[M+H]^+$.

f) ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico
Del modo descrito en el ejemplo 58b se convierte el 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2,1 mmoles), en lugar del 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (321 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 204,1 $[M-H]^-$.

g) (5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol
A una solución del ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico (300 mg, 1,46 mmoles) en THF (4 ml) se le añade a –10°C la trietilamina (203 µl, 1,46 mmoles) y después una solución de cloroformiato de etilo (139 µl, 1,46 mmoles) en THF (1 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Pasada 1 h se filtra la mezcla, se enfría el líquido filtrado –10°C y se le añade durante 15 minutos una suspensión de borhidruro sódico (138 mg, 3,66 mmoles) en agua (1,5 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye con hidróxido sódico acuoso (1 N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol = 9:1) se obtiene el producto epigrafiado (52,5 mg, 19%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 190,0 $[M-H]^-$.

hi) 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
A una solución de (5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (313 mg, 1,63 mmoles) en THF (20 ml) se le añade a temperatura ambiente en atmósfera de argón el 6-hidroxinicotinato de metilo (276 mg, 1,8 mmoles) y trifenilfosfina (644 mg, 2,5 mmoles). Después se añade el azodicarboxilato de dietilo (~40% en tolueno, 1,1 ml, 2,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (95 mg, 18%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 327,3 $[M+H]^+$.

O, como alternativa,
hii) 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el (5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (139 mg, 0,73 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (72 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 327,5 $[M+H]^+$.

<u>Ejemplo 313</u>

N-isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

a) ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 283 se convierte el 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (53 mg, 0,16 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (42 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 311,5 $[M-H]^-$.

b) N-isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (19 mg, 0,06 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 354,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 314

N-ciclopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (19 mg, 0,06 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (17 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 352,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 315

N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (39 mg, 60%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 384,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 316

[6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando morfolina en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 70%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 382,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 317

N-etil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 78%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 340,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 318

N-metil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (39 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 326,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 319

[6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando tiomorfolina en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (47 mg, 70%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 398,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 320

N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 313b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmoles), empleando etanolamina en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (44 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 356,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 321

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

a) 3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo
A una mezcla del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-bencenocarboximidoílo (12,0 g, 77 mmoles) y 4-nitro-benzoato de (E)-2-metoxicarbonil-vinilo (9,7 g, 39 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade la trietilamina (20,9 ml, 150 ml) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con diclorometano (500 ml), se separa el extracto orgánico y se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por

purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:1) se obtiene el producto epigrafiado (3,1 g, 40%), en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 204,2 $[M+H]^+$.

b) (3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 84d se convierte el 3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo (2,95 g, 15 mmoles), en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (1,56 g, 61%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente verde. EM: m/e = 176,4 $[M+H]^+$.

c) 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el (3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (700 mg, 4,0 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (288 mg, 23%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 311,3 $[M+H]^+$.

d) N-isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (67 mg, 0,21 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (59 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 338,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 322

6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 321d se convierte el 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (67 mg, 0,21 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 380,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 323

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 84a se convierte el 4-fluorbenzaldehído (24,8 g, 200 mmoles), en lugar del 2-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (23,3 g, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 139,1 $[M]^+$.

b) cloruro del (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo
A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído (100 g, 719 mmoles) en DMF (500 ml) se le añade en porciones la N-clorosuccinimida (110 g, 791 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h y se extrae con éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (125 g, 100%), en forma de aceite amarillo. EM: m/e = 173,1 $[M]^+$.

c) 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo (50 g, 241 mmoles) en éter de dietilo (1 l) se le añade una solución de 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (87 ml, 601 mmoles) y trietilamina (49 ml, 349 mmoles) en éter de dietilo (1 l). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 h y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 4:1) se obtiene el producto epigrafiado (50,2 g, 88%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 236,1 $[M+H]^+$.

d) ácido 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico
A una solución de 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo (849 g, 208 mmoles) en etanol (215 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (2 N, 161 ml, 323 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla con una solución de HCl (4 N, 85 ml) a pH 2-3. Se separa el precipitado por filtración, se disuelve en THF (700 ml) y se lava con una solución saturada de cloruro sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y THF (1:1, 300 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (40,8 g, 94%), en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 206,1 $[M-H]^-$.

e) [3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución del ácido 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (40 g, 193 mmoles) en THF (400 ml) se le añade a –10°C la trietilamina (27,1 ml, 193 mmoles) y después una solución de cloroformiato de etilo (18,8 ml, 193 mmoles) en THF (120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Después de 1 h se filtra la mezcla, se enfría el líquido filtrado –10°C y se le añade una suspensión de borhidruro sódico (19 g, 483 mmoles) en agua (120 ml) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de –5°C. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye con hidróxido sódico acuoso (1 N, 700 ml) y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por

purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = 1:1) se obtiene el producto epigrafiado (20,1 g, 54%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 194,1 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (550 mg, 2,9 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (660 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 387,3 $[M+OAc]^-$.

g) 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (150 mg, 0,46 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 356,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 324

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 323g se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (150 mg, 0,46 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de isopropilamina, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 88%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 325

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,31 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, empleando rac-2-amino-1-propanol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 71%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 372,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 326

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 325 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (60 mg, 0,18 mmoles), empleando D-alaninol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (28 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco EM: m/e = 372,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 327

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 325 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (60 mg, 0,18 mmoles), empleando S-(+)-2-amino-1-propanol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (28 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco EM: m/e = 370,3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 328

N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 324 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,61 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (70 mg, 31%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 368,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 329

N-ciclopropil-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 324 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,61 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 28%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 330

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 324 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,61 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 331

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

a) ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 324 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (4,0 g, 12,2 mmoles), en lugar de 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (3,1 g, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 313,3 $[M-H]^-$.

b) 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando el clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol en lugar del clorhidrato (1:1) del (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (180 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 398,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 332

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando el clorhidrato (1:1) del rac-trans-2-amino-ciclohexanol en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 43%), que se obtiene en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 398,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 333

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 325 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,61 mmoles), empleando 3-amino-1,1,1,-trifluorpropan-2-ol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (39 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido blanco EM: m/e = 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 334

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 325 se convierte el 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,61 mmoles), empleando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de rac-2-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (117 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco EM: m/e = 388,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 335

N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando N-acetiletilenodiamina en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (67 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 397,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 336

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 2-metoxietilamina en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (89 mg, 75%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 370,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 337

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando R-(-)-1-amino-2-propanol en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 64%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 370,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 338

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando etanolamina en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (85 mg, 75%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 356,2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 339

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmoles), empleando 1-(aminometil)-ciclopropanol en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (140 mg, 57%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 384,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 340

N-(1,1-dioxo-tetrahidro-1,6-tiofen-3-il)-6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 331b se convierte el ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmoles), empleando 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina en lugar del clorhidrato (1:1) del (1S,2S)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (200 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 341

6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

Se separan los estereoisómeros de 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida o 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (ejemplo 333, 600 mg) en etanol:heptano (1:1, 8 ml) empleando una columna Chiralpak AD 5 x 50 cm a temperatura ambiente, empleando una fase móvil de isopropanol:heptano (3:7) con detección UV a 220 nM. El componente menos polar (signo de rotación: -ve) se obtiene en forma de sólido blanco (240 mg). El componente más polar (signo de rotación: +ve) se obtiene en forma de sólido blanco (220 mg).

Ejemplo 342

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído
Del modo descrito en el ejemplo 88a se convierte el 4-clorobenzaldehído (25,0 g, 178 mmoles), en lugar del 3-fluorbenzaldehído, en el compuesto epigrafiado (27,0 g, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 155,1 $[M]^+$.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoílo
Del modo descrito en el ejemplo 88b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído (27,0 g, 173 mmoles), en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído, en el compuesto epigrafiado (28,4 g, 86%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 189,1 $[M]^+$.

c) 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 323c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoílo (58,0 g, 250,3 mmoles), en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo, en el compuesto epigrafiado (57 g, 91%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 252,1 $[M+H]^+$.

d) ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

Del modo descrito en el ejemplo 323d se convierte el 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo (57,0 g, 226,5 mmoles), en lugar del 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (50,7 g, 92%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 222,3 $[M-H]^-$.

e) [3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 323e se convierte el ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (40,0 g, 178,9 mmoles), en lugar del ácido 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (17,3 g, 46%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente verde. EM: m/e = 210,1 $[M+H]^+$.

f) 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 323f se convierte el [3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (8,0 g, 42 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (9,4 g, 72%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 345,1 $[M+H]^+$.

g) 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 84f se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), en lugar del [6-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (140 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 412,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 343

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 342g se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 370,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 344

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 344g se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 56%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 372,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 345

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 342g se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 346

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

a) ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 331a se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (4,0 g,11,6 mmoles), en lugar de 6-[3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo, en el compuesto epigrafiado (3,8 g, 100%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 331,1 $[M-H]^-$.

b) 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 191 se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,3 mmoles), en lugar del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, empleando etanolamina en lugar del clorhidrato (1:1) del (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol, en el compuesto epigrafiado (79 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 374,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 347

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando (rac)-1-amino-2-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (100 mg, 43%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 388,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 348

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando 3-amino-1-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (140 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 385,9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 349

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (110 mg, 45%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 350

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (150 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 414,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 351

3-({6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina-3-carbonil}-amino)-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando 3-amino-1-N-Boc-azetidina en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (200 mg, 68%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 483,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 352

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida y 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando el clorhidrato (1:1) del rac-trans-2-amino-ciclohexanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (170 mg, 70%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 412,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 353

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 220 se convierte el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles), en lugar del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo, empleando 2-amino-1,3-propanodiol en lugar de 3-amino-1-propanol, en el compuesto epigrafiado (90 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 402,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 354

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando R-(-)-2-amino-1-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 34%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 385,9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 355

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando S-(-)-2-amino-1-propanol en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (70 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 385,9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 356

N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmoles), empleando N-acetiletilenodiamina en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (120 mg, 48%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 413,1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 357

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 346b se convierte el ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,45 mmoles), empleando L-2,2,2-trifluor-1-(metil)etilamina en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (190 mg, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 424,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 358

6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una solución de N-clorosuccinimida (54,7 g, 409 mmoles) en DMF (1 l) se le añade en porciones la piridina-2-carbaldoxima (50 g, 409 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 64 h. A esta solución se le añade el 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (58,6 g, 409 mmoles) y trietilamina (82,9 ml, 819 mmoles) en cloroformo (10 ml), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 h, se vierte sobre una mezcla de agua-hielo y HCl (4 N, 100 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante destilación se obtiene el producto epigrafiado (58,9 g, 66%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente marrón, de p.eb. = 125-127°C a 0,4 mbar. EM: m/e = 219,2 $[M+H]^+$.

b) ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico
Del modo descrito en el ejemplo 231 se convierte el 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo (9,6 g, 44 mmoles), en lugar del (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propionato de metilo, en el compuesto epigrafiado (6,5 g, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 189,3 $[M-H]^-$.

c) (3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 323e se convierte el ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (39,0 g, 200 mmoles), en lugar del ácido 3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (26,8 g, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 177,2 $[M]^+$.

e) 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el (3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (800 mg, 4,5 mmoles) en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol en el compuesto epigrafiado (547 mg, 39%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 311,9 $[M+H]^+$.

f) ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 358b se convierte el 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinato de metilo (510 mg, 1,6 mmoles), en lugar del 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (458 mg, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 296,5 $[M-H]^-$.

g) 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 162b se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmoles), empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de etanolamina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 0:100, 89 mg, 99%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 381,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 359

N-isopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 339,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 360

N-ciclopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (65 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 337,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 361

N-ciclopropilmetil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmoles), empleando aminometilciclopropano en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 97%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 351,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 362

6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmoles), empleando 2,2,2-trifluoretilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (83 mg, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 379,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 363

N-(2-hidroxi-etil)-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmoles), empleando etanolamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (82 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 341,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 364

N-etil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 358g se convierte el ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmoles), empleando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (88 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 325,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 365

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído
A una solución de 5-fluor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmoles) y clorhidrato de la hidroxilamina (3,06 g, 44 mmoles) en etanol (3,2 ml) y agua (9,6 ml) se le añade hielo (18,6 g). Después se añade por goteo una solución de NaOH (4,0 g, 100 mmoles) en agua (4,6 ml) durante 10 min, manteniendo la temperatura entre -5°C y 5°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añade HCl (4 N) para acidificar la mezcla, se filtra el precipitado resultante y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,41 g, 79%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 141,0 $[M+H]^+$.

b) 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo
A una solución de N-clorosuccinimida (17,34 g, 130 mmoles) en DMF (128 ml) se le añade en porciones, a temperatura ambiente, durante 2 h la oxima del 5-fluor-piridina-2-carbaldehído (18,2 g, 130 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C, se enfría de nuevo a temperatura ambiente con un baño de agua-hielo y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 64 h. A esta solución se le añade el 3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo (18,6 g, 130 mmoles) y trietilamina (36,2 ml, 260 mmoles) en cloroformo (64 ml), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre una mezcla de agua-hielo y HCl (4 N, 1 l) y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el producto epigrafiado (21,96 g, 72%), en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 237,1 $[M+H]^+$.

ci) [3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol
A una solución de 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,23 mmoles) en THF (52 ml) se le añade en porciones a 0ºC el hidruro de litio y aluminio (89 mg, 2,33 mmoles y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade agua (88 µl), después una solución de

hidróxido sódico (al 15%, 88 µl) y otra vez agua (264 µl) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el precipitado por filtración y se lava con THF. Se reúnen los líquidos de lavado y filtrado y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (249 mg, 30%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 195,1 $[M+H]^+$.

O, como alternativa, a través del
cii) ácido 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico
Del modo descrito en el ejemplo 358b se convierte el 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,23 mmoles), en lugar del 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (587 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido marrón oscuro. EM: m/e = 207,1 $[M-H]^-$.

ciii) [3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol
Del modo descrito en el ejemplo 358c se convierte el ácido 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico (562 mg, 2,7 mmoles), en lugar del ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (367 mg, 70%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 195,2 $[M+H]^+$.

d) 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo
Del modo descrito en el ejemplo 84e se convierte el [3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol (561 mg, 2,9 mmoles), en lugar del [3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, en el compuesto epigrafiado (586 mg, 61%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 330,0 $[M+H]^+$.

e) ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico
Del modo descrito en el ejemplo 365cii se convierte el 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (313 mg, 0,9 mmoles), en lugar del 3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (251 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 328,3 $[M-H]^-$.

f) 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida
Del modo descrito en el ejemplo 98b se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), en lugar del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, empleando 4-aminotetrahidropirano en lugar de 2,2,2-trifluoretilamina, en el compuesto epigrafiado (79 mg, 79%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 366

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando isopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (67 mg, 75%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 357,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 367

ciclopropil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando ciclopropilamina en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (64 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 355,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 368

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 62%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 387,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 369

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluor-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (80 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 397,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 370

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando aminoetanol en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (34 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 359,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 371

etil-6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando etilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 61%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,1 $[M+H]^+$.

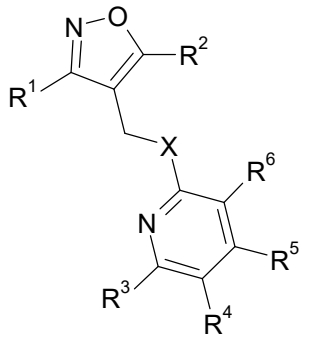
Ejemplo 372

6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida

Del modo descrito en el ejemplo 365f se convierte el ácido 6-[3-(5-fluor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmoles), empleando metilamina (solución 2 M en THF) en lugar de 4-aminotetrahidropirano, en el compuesto epigrafiado (55 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 329,2 $[M+H]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que
X es O o NH;
R^1 es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, cada uno está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 halógenos,
R^2 es H o CH_3 o CF_3;
R^3 y R^6 son H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7};
R^4 es -C(O)-NR^bR^c, en el que R^b y R^c junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto heterociclilo, opcionalmente sustituido por uno o más A;
R^5 es H, CF_3, benciloxi, tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido por un metilo, -C(O)-NR^bR^c, en el que R^b y R^c con independencia entre sí son H o morfolinilo;
A es hidroxi, oxo, alquilo C_{1-7}, alcoxi C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, hidroxialquilo C_{1-7}, halógeno o CN;
en el que el término "resto heterociclilo" indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico de 3 a 7 eslabones o bicíclico de 9 ó 10 eslabones, en el que uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono del anillo se han reemplazado por N, O o S y el punto de unión se halla en el anillo saturado o parcialmente insaturado de dicho sistema de anillo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es metilo o trifluormetilo.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^3 es H, CN o metilo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^6 es H, Br o metilo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que el resto heterociclilo de R^4 se elige entre morfolinilo, tiomorfolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo y 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirimidinilo, opcionalmente sustituidos por uno o más A.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^5 es H o CF_3.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R^5 es H o CF_3; R^3 y R^6 son H, halógeno, CN o alquilo C_{1-7}.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, dicho compuesto es la (1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona.

9. El compuesto según la reivindicación 8, que puede obtenerse por reacción del ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico con el S,S-dióxido de la tiomorfolina.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que se añaden el tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y el S,S-dióxido de tiomorfolina a una solución del ácido 6-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico en DMF.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, para el uso como medicamento.

12. Un medicamento que contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10.

13. Un medicamento según la reivindicación 12 para el uso en el tratamiento de trastornos cognitivos o como intensificador cognitivo.

14. Un medicamento según la reivindicación 13 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.