

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 802**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2012 PCT/EP2012/070521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO2013057123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 12772788 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2768827**

54 Título: **Proceso para la preparación de ácidos de isoxazolil-metoxi-nicotínicos**

30 Prioridad:

20.10.2011 EP 11185992

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

26.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DOTT, PASCAL;
HANLON, STEVEN PAUL;
HILDBRAND, STEFAN;
IDING, HANS;
THOMAS, ANDREW y
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 613 802 T3

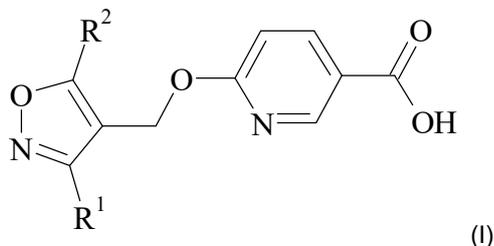
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de ácidos de isoxazolil-metoxi-nicotínicos

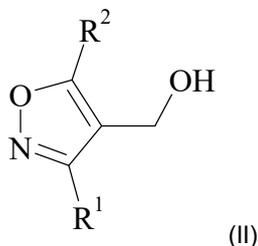
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación del compuesto ácido isoxazolil-metoxi-nicotínico, que es útil como un intermedio en la preparación de compuestos farmacéuticos activos.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



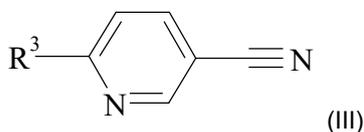
10

o sales del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



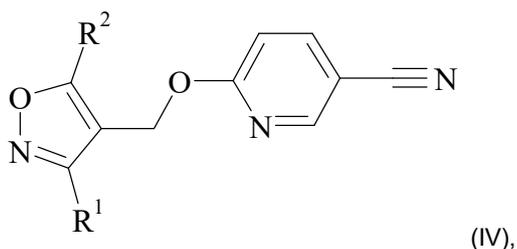
15

con un compuesto de la fórmula (III)



20

para formar un compuesto de la fórmula (IV)



25

y posterior reacción del compuesto de la fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en la que R¹, R² y R son como se describen en el presente documento.

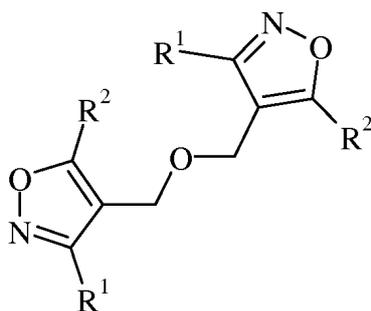
La presente invención aporta un gran número de ventajas importantes con respecto a los procedimientos estándar ya conocidos del estado de la técnica:

30

(1) Se mejora de forma considerable el rendimiento total de la producción del compuesto de la fórmula (I).

35

(2) Se mejora de modo significativo la selectividad de la reacción de condensación de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV). El incremento en la selectividad se debe principalmente a la formación de una cantidad significativamente reducida del producto secundario éter de la fórmula (X) (como máximo un 1%), con respecto a otros modos de adición y a otras bases, que normalmente producen más del 5% de producto secundario éter de la fórmula (X).



(X)

(3) Ya no es necesaria la purificación cromatográfica requerida anteriormente del compuesto de la fórmula (IV) y por lo tanto permite la obtención de compuestos de la fórmula (I) a escala industrial.

(4) En comparación a los métodos de producción de compuestos de la fórmula (I) previamente descritos anteriormente, en los que se acopla un compuesto de la fórmula (II) con el correspondiente éster del ácido 2-cloropiridina-nicotínico y después se saponifica, el método de la presente invención aporta una selectividad significativamente mejorada.

(5) La presente invención proporciona un proceso selectivo de reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para generar un compuesto de la fórmula (IV) y sin aislarlo se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (IV) para obtener un compuesto de la fórmula (I) en rendimientos elevados (80-85%) y con una pureza de > 99% (p/p). Un proceso compactado es especialmente ventajoso para el sector industrial debido a que se reducen los pasos y el tiempo de separación y purificación, se mejora el rendimiento total, por lo tanto, se mejora la productividad por unidad de tiempo y la eficacia de los costes, se mejora la seguridad de los operarios y se reduce el manejo de disolventes, por consiguiente, se preserva mejor el medio ambiente.

(6) La presente invención permite además una hidrólisis enzimática suave de los compuestos de la fórmula (IV) para generar los compuestos de la fórmula (I) por extracción convencional.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los mismos significados que se entienden comúnmente por un experto ordinario en la materia, al que pertenece esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para la puesta en práctica y el ensayo de la invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

La nomenclatura usada en esta Solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras en el presente documento indicadas la presencia de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones descritas en el presente documento se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones descritas en el presente documento pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, p.ej. "heterocicloalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocicloalquilo" o "alcoxilalquilo". El último miembro de la combinación es el radical que se une al resto de la molécula. Los demás miembros de la combinación se unen al radical que se une a la molécula en orden inverso con respecto a la secuencia literal, p.ej. la combinación aril-alquilo indica un resto alquilo que está sustituido con un arilo.

El término "resto" se refiere a un átomo o grupo unidos químicamente, que está unido a otro átomo o molécula por uno o más enlaces químicos, formando parte de una molécula. Por ejemplo, las variables R¹ y R² de la fórmula (I) se refiere a restos que están unidos a la estructura del núcleo de la fórmula (I) con un enlace covalente.

Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" indica un intervalo comprendido entre un sustituyente y el mayor número posible de sustituyentes, es decir, del reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta el reemplazo de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

El término "opcional" u "opcionalmente" indica que el acontecimiento o circunstancia descrita a continuación puede ocurrir pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos, en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre.

El término "sustituyente" indica un átomo o grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno de la molécula original.

- El término "sustituido" indica que un grupo especificado lleva uno o más sustituyentes. Si un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona un gran número de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no tienen porqué ser iguales. La expresión "sin sustituir" significa que el grupo en cuestión no lleva sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" indica que el grupo en cuestión está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, elegidos independientemente entre el grupo formado por los sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" indica de un sustituyente al mayor número posible de sustituyentes, es decir, del reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta el reemplazo de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.
- La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" indica derivados de los compuestos de la presente invención, en los que un grupo carboxi se ha convertido en un éster, en el que el grupo carboxi significa $-C(O)O-$. Son ejemplos de tales ésteres adecuados, los ésteres de metilo, etilo, metoximetilo, metiltiometilo y pivaloiloximetilo. La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los derivados de los compuestos de la presente invención, cuyos grupos hidroxí se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como los ácidos nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, fórmico, maleico, acético, succínico, tartárico, metanosulfónico o p-toluenosulfónico, y que no son tóxicos para los organismos vivos.
- La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" indica las sales que no son deseable en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de adición no solo de ácido, sino también de base.
- La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos seleccionados entre clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.
- La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica aquellas sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas aceptables incluyen a las sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, tales como las resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y poliamina.
- El término "halo", "halógeno" y "haluro" se usan en el presente documento indistintamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente flúor y cloro, más particularmente flúor.
- El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En realizaciones particulares, alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en realizaciones más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Los ejemplos particulares de alquilo son metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo, más particularmente metilo.
- El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un resto alquilo. Ejemplos de restos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.
- El término "haloalquilo" indica un resto alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente por átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo el 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo o trifluorometilo. El término "perhaloalquilo" indica un resto alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Un ejemplo particular de haloalquilo es el trifluoroetilo.
- El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxí. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxí-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxí-butilo, 3,4-dihidroxibutilo o 2-(hidroximetil)-3-hidroxí-propilo. Un ejemplo especial de hidroxialquilo es el hidroxipropilo.
- El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que está formado por dos carbociclos

saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Son ejemplos de cicloalquilo monocíclico el ciclopropilo, ciclobutano, ciclohexano o cicloheptano. Son ejemplos de cicloalquilo bicíclico el biciclo[2.2.1]heptano o biciclo-[2.2.2]octano. Un ejemplo especial de cicloalquilo es el ciclopropilo.

5 El término "cicloalquilalquilo" indica un resto alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclohexilbutilo. Un ejemplo especial de cicloalquilalquilo es el ciclopropilmetilo.

10 El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, monovalente, de 3 a 9 átomos en el anillo, que contenía 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, seleccionados entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. En realizaciones particulares, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos en el anillo, que contenía 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de heterocicloalquilo monocíclico saturado son el aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, tetrahydro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydro-pirano, tetrahydro-tiopyrano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazinilo o oxazepano. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihydrofurilo, imidazolinilo, dihydrooxazolilo, tetrahydro-piridinilo o dihydro-pirano. Los ejemplos particulares de heterocicloalquilo son el pirrolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydro-pirano, morfolinilo, dioxo-tio-morfolinilo o tiomorfolinilo, un ejemplo muy especial es el dioxo-tiomorfolinilo.

25 El término "aromático" indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed., A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

30 El término "arilo" indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contenía de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de resto arilo incluyen al fenilo y naftilo, particularmente el fenilo.

35 El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que contenía 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furano, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepino, diazepino, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, iso-benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo. Son ejemplos particulares de heteroarilo el isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo o 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo.

40 La expresión "proceso compactado" indica un proceso en el que uno o varios intermedios no se aíslan ni purifican de la mezcla de reacción, sino que mediante una transformación química se convierten en el siguiente compuesto intermedio o en el producto final.

45 La expresión "concentración a sequedad" indica la evaporación de un disolvente o mezcla de disolventes a temperatura ambiente o elevada, a presión atmosférica o reducida, hasta que no pueda destilarse ya más disolvente ni mezcla de disolventes.

50 El término "biocatalizador" indica un catalizador de origen biológico, tales como las enzimas proteicas, para realizar transformaciones químicas en los compuestos orgánicos. Se emplean como biocatalizadores ambas, no solo las enzimas que se han aislado, sino también las enzimas que todavía residen dentro de las células microbianas enteras.

55 La expresión "agente halogenante" indica un reactivo que inserta un átomo de halógeno en una molécula, desplazando a un átomo de hidrógeno.

La expresión "agente clorante" indica un reactivo que inserta un átomo de cloro en una molécula desplazando a un átomo de hidrógeno. Un ejemplo de agente clorante es el NCS.

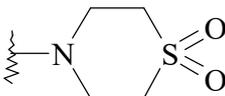
60 La convención lambda de la IUPAC (W.H. Powell, Pure & Appl. Chem. 56(6): 769-778, 1984) proporciona un método general para indicar los estados de valencia no estándar de los heteroátomos de una molécula. El número de enlace "n" de un heteroátomo es la suma del número total de enlaces de valencia con los átomos adyacentes, si los hubiera, y el número de átomos de hidrógeno unidos. El número de enlace de un heteroátomo es estándar cuando tiene el valor que se indica en la tabla siguiente:

65

n = 4: C, Si, Ge, Sn, Pb;
 n = 3: B, N, P, As, Sb, Bi;
 n = 2: O, S, Se, Te, Po;
 n = 1: F, Cl, Br, I, At.

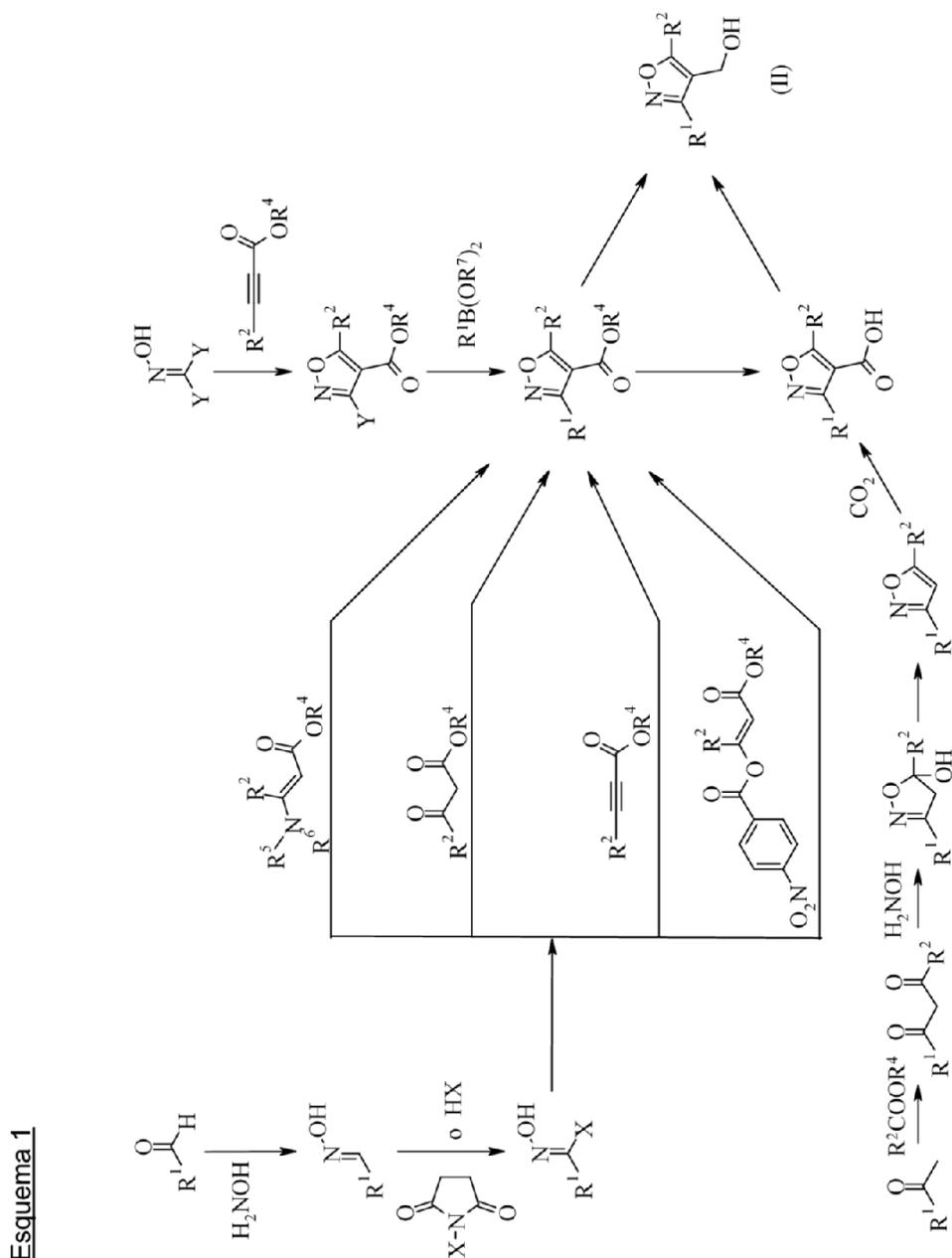
5 Un número de enlace no estándar de un heteroátomo (neutro) se indica con el símbolo " λ^n ", en el que "n" es el número de enlace. Si se emplea el indicativo local, el número que indica la posición dentro de la molécula, de un heteroátomo que tiene un número de enlace no estándar, el símbolo λ^n se citará inmediatamente después del indicativo local.

10 Los términos (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo), (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo), (1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-ilo) y (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo) se emplean aquí de forma indistinta para indicar un resto tiomorfolinilo, en el que el átomo de azufre del anillo se ha sustituido con dos grupos oxo de la estructura siguiente:



15 Abreviaturas usadas:

20	CDI	= 1,1'-carbonildiimidazol
	DIPEA	= N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	= 4-(dimetilamino)-piridina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
	EDAC	= clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	HOBt	= N1-hidroxibenzotriazol
25	LiOtBu	= <i>terc</i> -butóxido de litio
	Me ₃ Al	= trimetilaluminio
	MeTHF	= metiltetrahidrofurano
	MTBE	= metil <i>terc</i> -butil éter
	NaOtBu	= <i>terc</i> -butóxido sódico
30	NCS	= N-clorosuccinimida
	TBTU	= tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	TBD	= 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
	TEA	= trietilamina
35	THF	= tetrahidrofurano



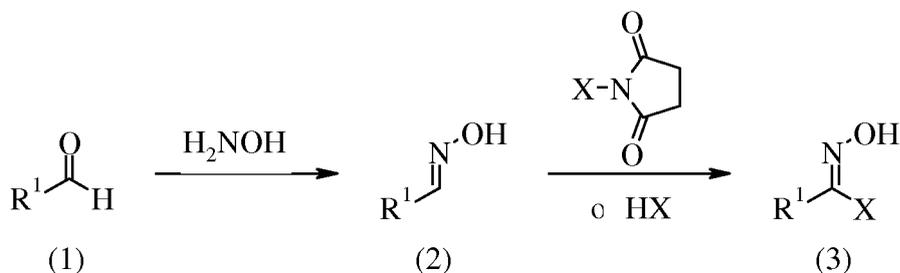
Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse como se describe p.ej. en el documento WO 2009/071476 o en el documento WO 2010/127978. En particular, los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 1 a 6, en los que R¹ y R² son como se describen en el presente documento y R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo, particularmente etilo o metilo; o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo, particularmente un pirrolidinilo; X es halógeno, particularmente cloro; e Y es halógeno, particularmente bromo. El documento WO2010/112475 describe la producción de derivados de isoxazol de hidroxi-etilo.

De acuerdo con el Esquema 2, un compuesto de la fórmula (1), en la que R¹ tiene el significado descrito en el presente documento, puede hacerse reaccionar con el clorhidrato de la hidroxilamina, en un disolvente, tales como etanol y agua, en presencia de una base, tales como hidróxido sódico acuoso, para formar un compuesto de la fórmula (2). Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) con un agente halogenante, particularmente con un agente clorante, muy particularmente con la N-clorosuccinimida (NCS), y opcionalmente con un catalizador, en particular la piridina, en un disolvente, tales como la DMF, diclorometano o cloroformo, para generar un compuesto de la fórmula (3), en la que R¹ y X son como se describen en el presente documento, X es particularmente cloro.

Como alternativa se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (2) con un agente halogenante, en particular con un agente clorante, más particularmente con el cloruro de hidrógeno, y sal triple de monopersulfato potásico, en un disolvente, en particular la DMF, para dar un compuesto de la fórmula (3), en la que R¹ y X son como se describen en el presente documento, particularmente X es cloro.

5

Esquema 2



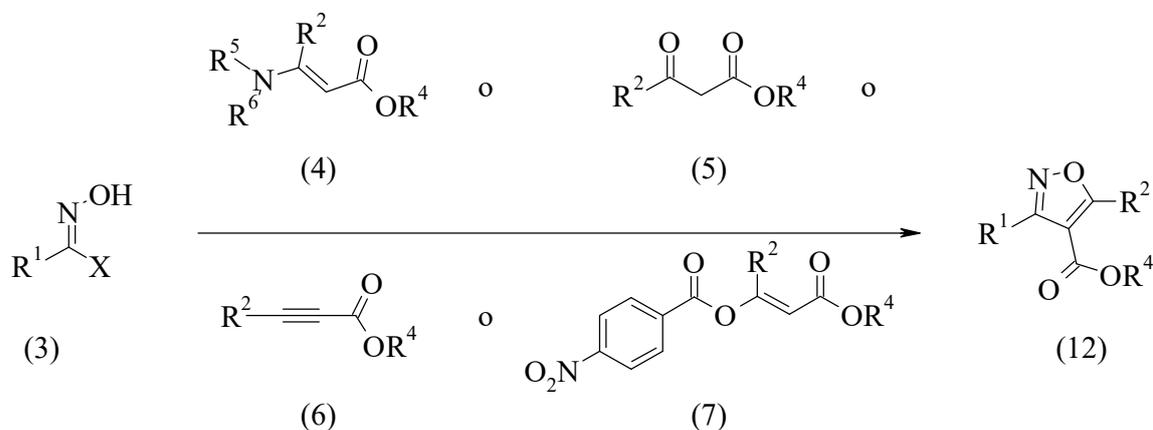
10 Opcionalmente, después de la reacción de un compuesto de la fórmula (2) para dar un compuesto de la fórmula (3), como se ha descrito anteriormente, el compuesto de la fórmula (3) no necesita purificarse ni aislarse para la reacción posterior para dar un compuesto de la fórmula (12), como se describe a continuación. La reacción de un compuesto de la fórmula (2) para dar un compuesto de la fórmula (12) a través de un compuesto de la fórmula (3) puede realizarse también en una síntesis llevada a cabo en un solo reactor.

15

De acuerdo con el Esquema 3 puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (4), en la que R², R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados definidos en el presente documento, R⁴ es particularmente metilo o etilo y R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo, particularmente un pirrolidinilo, también de forma especial R⁴ es etilo y R⁵ y R⁶ son ambos metilo, en presencia de una base, tales como la trietilamina o hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente, tales como cloroformo, éter de dietilo, *tert*-butanol o DMF, para producir un compuesto de la fórmula (12), en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados descritos en el presente documento. Como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (5), en la que R² y R⁴ son como se describen en el presente documento, R⁴ es particularmente metilo, con sodio en un disolvente, tales como metanol, y después puede añadirse la solución de un compuesto de la fórmula (3) en un disolvente, tales como metanol, para producir un compuesto de la fórmula (12), en la que R¹, R² y R⁴ tienen los significados descritos en el presente documento. Los compuestos de la fórmula (4) pueden obtenerse por métodos convencionales a partir de compuestos de la fórmula (5) por reacción con la amina secundaria correspondiente, p.ej. la pirrolidina. Como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (6), en la que R² y R⁴ son como se definen en el presente documento, particularmente R⁴ es metilo o etilo, en presencia de una base, tales como la trietilamina, en un disolvente del tipo éter de dietilo o etanol, para formar un compuesto de la fórmula (12), en la que R¹, R² y R⁴ son como se describen en el presente documento. Como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (3) con un compuesto de la fórmula (7), en la que R² y R⁴ son como se definen en el presente documento, particularmente R⁴ es metilo, en un disolvente del tipo diclorometano, en presencia de una base, tales como la trietilamina, para producir un compuesto de la fórmula (12), en la que R¹, R² y R⁴ son como se describen en el presente documento.

35

Esquema 3

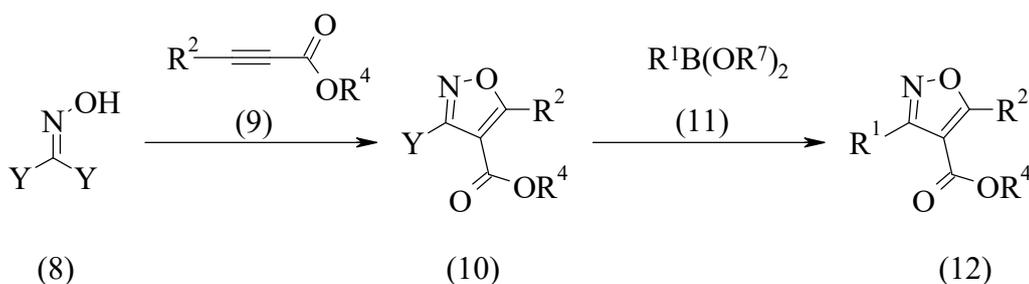


40

De acuerdo con el Esquema 4 puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (8), en la que Y es como se describe en el presente documento, particularmente Y es bromo, con un compuesto de la fórmula (9), en la que R² y

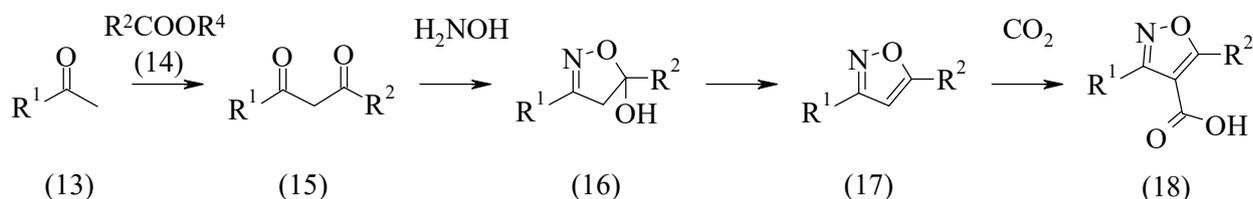
R⁴ son como se describen en el presente documento, R⁴ es particularmente etilo, en presencia de una base, tales como el carbonato potásico, en un disolvente, tales como diclorometano, para dar un compuesto de la fórmula (10), en la que R², R⁴ e Y son como se describen en el presente documento. Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (10) con un compuesto de la fórmula (11), en la que R¹ es como se describe en el presente documento y R⁷ es hidrógeno o alquilo, en presencia de un catalizador, tales como un de catalizador Pd, particularmente Pd(PPh₃)₄, en una reacción de acoplamiento, particularmente en una reacción de acoplamiento de Suzuki, para dar un compuesto de la fórmula (12).

Esquema 4



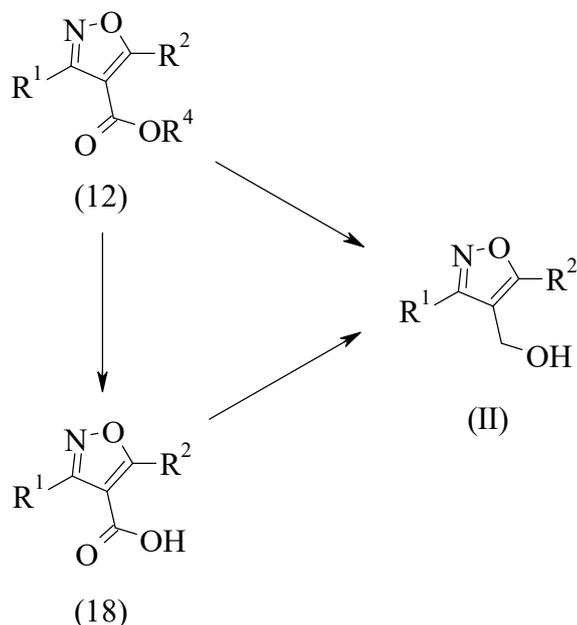
De acuerdo con el Esquema 5 puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (13), en la que R¹ es como se describe en el presente documento, con un compuesto de la fórmula (14), en la que R² y R⁴ son como se describen en el presente documento, particularmente R⁴ es etilo, en un disolvente, tales como el éter de metilo y *tert*-butilo, en presencia de una base, tales como metóxido sódico, para generar un compuesto de la fórmula (15). Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (15) con el clorhidrato de la hidroxilamina en presencia de una base, tales como hidróxido sódico, en un disolvente, tales como etanol, para formar un compuesto de la fórmula (16). Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (16) con un ácido, tales como con el ácido trifluoracético, para generar un compuesto de la fórmula (17). Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (17) con una base, tales como el *n*-butil-litio (BuLi) y la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina, en un disolvente, tales como THF y/o hexano, y después en dióxido de carbono, para dar un compuesto de la fórmula (18).

Esquema 5



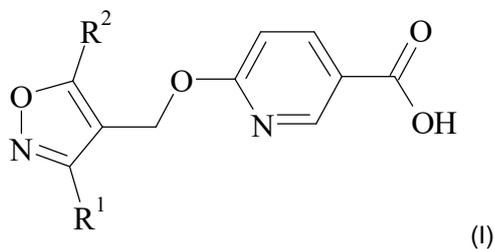
De acuerdo con el Esquema 6 puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (12) con un reductor, tales como el hidruro de litio y aluminio, el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o el hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al, Vitride), en un disolvente, tal como THF, para dar un compuesto de la fórmula (II). Como alternativa puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula (12) con un agente hidrolizante, tal como NaOH o LiOH, en un disolvente, tales como THF, metanol, etanol, agua, o mezclas de los mismos, para generar un compuesto de la fórmula (18). Se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (18) con un reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, cloroformiato de etilo, en presencia de borhidrato sódico o borhidrato sódico en presencia de ZnCl₂, en un disolvente, tal como THF, opcionalmente en presencia de una base, tal como trimetilamina, para dar un compuesto de la fórmula (II).

Esquema 6

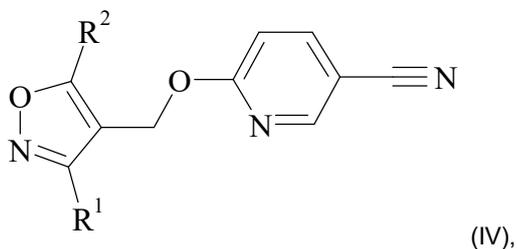


5 Descripción detallada de la invención

En concreto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo



en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y R² es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; que comprende en la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



para generar un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo; en la que la reacción comprende los pasos de reacción siguientes:

- a) hidrólisis de un compuesto de la fórmula (IV) en un disolvente, en presencia de una base; y después
- b) separación de las impurezas por filtración; y después
- c) adición de un ácido, en un disolvente; y después
- d) filtración, lavado con una mezcla de alcohol/agua secado de los cristales obtenidos de un compuesto de la fórmula (I);

en la que de 7 a 10 equiv. de base se emplean con respecto al compuesto de fórmula (IV) en el paso a); y en la que el paso a) tiene lugar a una temperatura entre 50 °C y 60 °C.

En un aspecto de la invención, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

5 En un aspecto de la invención, R¹ es fenilo, o fenilo sustituido con un flúor o fenilo sustituido con un cloro.

En un aspecto de la invención, R¹ es 4-fluoro-fenilo.

En un aspecto de la invención, R² es hidrógeno, alquilo o haloalquilo.

10

En un aspecto de la invención, R² es hidrógeno o metilo.

En un aspecto de la invención, R² es metilo.

15 En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso a) es una mezcla de alcohol/agua, particularmente una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol, más particularmente una mezcla de agua con etanol.

20 En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso a) es un hidróxido de metal alcalino, particularmente hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, de modo muy especial hidróxido sódico.

En un aspecto de la invención, en el paso a) se emplean de 8 a 9 equiv. de base con respecto al compuesto de la fórmula (IV).

25 En un aspecto de la invención, el paso a) se lleva a cabo a una temperatura entre 50°C y 55°C.

En un aspecto de la invención, el paso a) se lleva a cabo durante un período de tiempo de 12 a 15 horas.

30 En un aspecto de la invención, las impurezas separadas en el paso b) son un subproducto éter de la fórmula (X).

En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso c) es ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

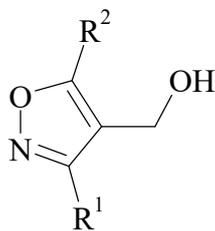
En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso c) es agua.

35 En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso c) es ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso y el disolvente empleado en el paso c) es agua.

En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso c) se añade hasta que el pH de la solución se sitúe por debajo de pH 3.

40

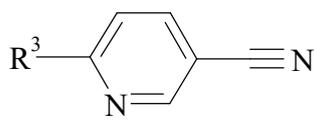
En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, como se han descrito anteriormente, en el, que se obtiene el compuesto de la fórmula (IV) por reacción de un compuesto de la fórmula (II)



45

(II)

con un compuesto de la fórmula (III)



50

(III)

en la que R³ es un grupo saliente elegido entre halógeno, -OS(O)₂-alquilo y -OS(O)₂-arilo, en presencia de una base.

En un aspecto de la invención, R³ es halógeno, -OS(O)₂-alquilo o -OS(O)₂-arilo.

En un aspecto de la invención, R³ es cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o tolueno-4-sulfonato.

En un aspecto de la invención, R³ es cloro.

5 En un aspecto de la invención, la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV), en la que R¹, R² y R³ son como se describen en el presente documento, comprende los siguientes pasos:

10 e) disolución de un compuesto de la fórmula (II) junto con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente; y después

f) adición de esta solución a una suspensión de una base en un disolvente y reacción; y después

15 g) neutralización por adición de un ácido en un disolvente; y después

h) aislamiento del compuesto de la fórmula (IV) por un intercambio de disolvente a alcohol/agua y posterior filtración y secado.

20 En un aspecto de la invención, en el paso e) se emplean de 0,9 a 1,1 equivalentes (equiv.), más particularmente de 1,0 a 1,05 equiv., del compuesto de la fórmula (III) con respecto al compuesto de la fórmula (II).

En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso e) es THF o MeTHF, particularmente THF.

25 En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso f) es hidruro sódico o *tert*-butóxido sódico, particularmente hidruro sódico.

En un aspecto de la invención, en el paso f) se emplean de 1,3 a 1,7 equiv., más particularmente de 1,4 a 1,6 equiv. de base con respecto al compuesto de la fórmula (II).

30 En un aspecto de la invención, la suspensión de base empleada en el paso f) es una suspensión de hidruro sódico en THF o MeTHF, particularmente en THF.

En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso f) es hidruro sódico o *tert*-butóxido sódico y el disolvente empleado en el paso f) es THF o MeTHF.

35 En un aspecto de la invención, el paso f) se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y 40°C, particularmente a una temperatura entre 25°C y 35°C.

40 En un aspecto de la invención, la adición de la solución de un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (III) a una suspensión de una base en el paso f) se realiza durante un período de tiempo de 1 a 2 horas.

En un aspecto de la invención, la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) en presencia de una base en el paso f) se lleva a cabo durante un período de tiempo de 1 a 3 horas.

45 En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso g) es el ácido cítrico.

En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso g) es agua.

50 En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso g) es el ácido cítrico y el disolvente empleado en el paso g) es agua.

En un aspecto de la invención, el paso g) se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 40°C, particularmente a una temperatura entre 20°C y 30°C.

55 En un aspecto de la invención, en el paso h) el disolvente se sustituye por alcohol/agua, particularmente por una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol, de modo muy especial por una mezcla de agua con etanol.

60 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse en un proceso compactado por reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV) y después por reacción directa del compuesto de la fórmula (IV) sin aislarlo para generar un compuesto de la fórmula (I). Después se purifica el compuesto de la fórmula (I) en bruto lavando la mezcla de reacción acuosa con un disolvente, particularmente tolueno, para retirar las impurezas, tales como el aceite mineral del NaH y también el subproducto éter de la fórmula (X), y después acidificando la fase acuosa con un ácido, particularmente ácido sulfúrico. Después se extrae el compuesto de la fórmula (I) con un disolvente, particularmente THF y/o tolueno y finalmente se cristaliza en tolueno para obtener los compuestos de la fórmula (I).

65

En un aspecto de la invención, el proceso compactado, en el que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV) y después convertir directamente el compuesto de la fórmula (IV) sin aislarlo en un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se describen en el presente documento, comprende los siguientes pasos:

- 5 r) disolución de un compuesto de la fórmula (II) junto con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente; seguido de
- 10 s) adición de esta solución a una suspensión de una base en un disolvente y reacción; seguido de
- 10 t) interrupción de la reacción; seguido de
- 15 u) sustitución del disolvente por alcohol/agua; seguido de
- 15 v) tratamiento con una base, en un disolvente; seguido de
- w) lavado de la mezcla de reacción acuosa con un disolvente para separar las impurezas; seguido de
- 20 x) acidificación de la fase acuosa con un ácido; seguido de
- 20 y) extracción del compuesto de la fórmula (I) con un disolvente; seguido de
- z) cristalización en un disolvente para obtener los compuestos de la fórmula (I).

25 En un aspecto de la invención, en el paso r) se emplean de 0,9 a 1,1 equiv., más particularmente de 1,0 a 1,05 equiv. del compuesto de la fórmula (III) con respecto al compuesto de la fórmula (II).

En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso r) es el THF o MeTHF, particularmente el THF.

30 En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso s) es el hidruro sódico.

En un aspecto de la invención, la suspensión de base empleada en el paso s) es una suspensión de hidruro sódico en THF o MeTHF, particularmente en THF.

35 En un aspecto de la invención, en el paso s) se emplean de 1,3 a 1,7 equiv., más particularmente de 1,4 a 1,6 equiv. de base con respecto al compuesto de la fórmula (II).

En un aspecto de la invención, el paso s) se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y 40°C, particularmente a una temperatura entre 25°C y 35°C.

40 En un aspecto de la invención, en el paso s) se realiza la adición de la solución de un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (III) a una suspensión de una base durante un período de tiempo de 1 a 2 horas.

45 En un aspecto de la invención, en el paso s) se lleva a cabo la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) en presencia de una base durante un período de tiempo de 1 a 3 horas.

En un aspecto de la invención se lleva a cabo el paso t) a una temperatura entre 10°C y 40°C, particularmente a una temperatura entre 20°C y 30°C.

50 En un aspecto de la invención, la reacción se interrumpe con agua en el paso t).

En un aspecto de la invención, la sustitución del disolvente del paso u) se efectúa con alcohol/agua, particularmente con una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol, de modo muy especial con una mezcla de agua con etanol.

55 En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso v) es un hidróxido de metal alcalino, particularmente el hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, de modo muy especial el hidróxido sódico.

60 En un aspecto de la invención, en el paso v) se emplean de 7 a 10 equiv., más particularmente de 8 a 9 equiv. de base con respecto al compuesto de la fórmula (IV).

En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso v) es una mezcla de alcohol/agua, particularmente una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol, de modo muy especial una mezcla de agua con etanol.

65

En un aspecto de la invención, la base empleada en el paso v) es hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio y el disolvente empleado en el paso v) es una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol.

5 En un aspecto de la invención, el paso v) se lleva a cabo a una temperatura entre 45°C y 60°C, particularmente a una temperatura entre 50°C y 55°C.

En un aspecto de la invención, el paso v) se lleva a cabo durante un período de tiempo de 12 a 15 horas.

10 En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso w) es un disolvente orgánico, particularmente tolueno.

En un aspecto de la invención, las impurezas retiradas en el paso w) son el aceite mineral del NaH y el subproducto éter de la fórmula (X).

15 En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso x) es ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

En un aspecto de la invención, el ácido empleado en el paso x) se añade hasta que el pH de la solución sea inferior a pH 3,3, particularmente hasta que el pH se sitúe entre 3,0 y 3,3.

20 En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso y) es un disolvente orgánico, particularmente THF, tolueno o una mezcla de THF/tolueno.

25 En un aspecto de la invención, el disolvente empleado en el paso z) es un disolvente orgánico, particularmente tolueno.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (IV) pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ y R² son como se describen en el presente documento, usando un proceso biocatalítico. En concreto, se hace reaccionar un biocatalizador con los compuestos de la fórmula (IV) en un tampón acuoso. En el curso de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se mantiene constante en el valor elegido mediante la adición de una base, particularmente la adición de una solución acuosa de NaOH o de KOH.

30 En un aspecto de la invención se convierte un compuesto de la fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (I) en un proceso biocatalítico.

35 En un aspecto de la invención, el biocatalizador empleado en el proceso biocatalítico es una célula bacteriana entera, particularmente una cepa bacteriana de *Fusarium poae* [ATCC 24668].

40 En un aspecto de la invención, el biocatalizador empleado en el proceso biocatalítico es una enzima, particularmente una nitrilasa, más particularmente una nitrilasa elegida entre las Nit-103, Nit-104, Nit-107, Nit-108, Nit-121, Nit-122, Nit-124 y Nit-127, que son productos comerciales de Codexis [antes Biocatalytics, 200 Penobscot Drive, Redwood City, California 94063, Estados Unidos]. Las nitrilasas especiales se eligen entre el grupo de las Nit-104, Nit-107 y Nit-108. El biocatalizador más especial es la nitrilasa Nit-107, que es equivalente a la nitrilasa EC 3.5.5.7 del *Acidovorax facilis* [DuPont; 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos].

45 En un aspecto de la invención, en el proceso biocatalítico se emplean del 0,1% al 25% (p/p), más particularmente del 0,5% al 5% (p/p), de biocatalizador con respecto al compuesto de la fórmula (IV).

50 En un aspecto de la invención, las enzimas usadas como biocatalizador se emplean en forma inmovilizada.

55 En un aspecto de la invención, el tampón acuoso usado en el proceso biocatalítico es un tampón convencional usado habitualmente en bioquímica seleccionado entre el grupo de la N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (bicina), el ácido 4-2-hidroxi-etil-1-piperazinetanosulfónico (HEPES), ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), ácido 3-(N-morfolino)propano-sulfónico (MOPS), solución salina tamponada con fosfato (PBS), ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico) (PIPES), solución salina con citrato sódico (SSC), ácido 3-[[tris(hidroximetil)-metil]-amino]-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[[tris(hidroximetil)-metil]-amino]etanosulfónico (TES), N-tris(hidroximetil)-metilglicina (tricina) y tris(hidroximetil)-metilamina (TRIS) y mezclas de los mismos. Un tampón acuoso especial es el tampón TRIS. El tampón acuoso es del intervalo de pH 5 - 10, particularmente pH 5 - 9, lo más particularmente pH 8 - 9.

60 En un aspecto de la invención, el proceso biocatalítico se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 50°C, particularmente a una temperatura entre 30 y 40°C.

65 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la fórmula (IV) pueden usarse como compuestos intermedios en el proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (IV), en la que R¹ y R² son como se describen en el presente documento, con la condición de que, si R¹ es fenilo, entonces R² no es metilo, cuando se obtiene como compuesto intermedio en el proceso como se describe en el presente documento.

5 En un aspecto, la invención se refiere a un proceso como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de la fórmula (IV) se selecciona entre el grupo que consiste en:

10 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrilo;
6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo; y
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo.

15 En un aspecto, la invención se refiere a un proceso como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de la fórmula (IV) se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo;
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo; y
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo.

25 En un aspecto, la invención se refiere a un proceso como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de la fórmula (IV) es el 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotino-nitrilo.

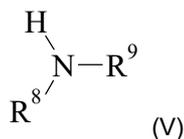
En un aspecto, la invención se refiere a un proceso como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de la fórmula (I) se elige entre el grupo formado por:

30 ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico;
ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico;
35 ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico; y
ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico; y las sales de los mismos.

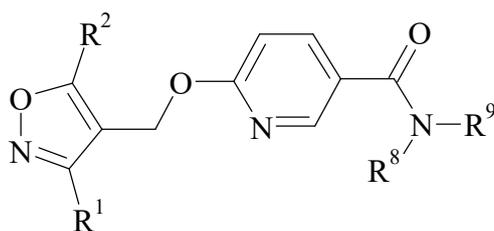
40 En un aspecto, la invención se refiere a un proceso como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de la fórmula (I) es el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico; o las sales del mismo.

45 Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse como compuestos intermedios para la síntesis de compuestos valiosos farmacéuticos activos. En particular, un compuesto de la fórmula (I) puede usarse como compuesto intermedio para la síntesis de compuestos farmacéuticos activos que tengan afinidad y selectividad con el sitio de unión del receptor de GABA A α5, como se describe en el documento WO 2009/071476.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² son como se describen en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o las sales del mismo con un compuesto de la fórmula (V) o las sales del mismo,



55 en la que R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxi-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos, CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxi-alquilo, hidroxi u oxo; o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo o heteroarilo, dichos heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halógenos, CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxi u oxo; con la condición de que R⁸ y R⁹ no sean ambos hidrógeno;
60 para dar un compuesto de la fórmula (VI) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo



(VI).

- 5 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^1 y R^2 son como se describen en el presente documento, que comprende además la reacción de un éster de alquilo de un compuesto de la fórmula (I), particularmente un éster de metilo o de etilo de un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (V), en la que R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento, para dar un compuesto de la fórmula (VI) las y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tales como DMF, en presencia de TBTU y DIPEA, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tales como metanol, para dar un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tales como THF, en presencia de HOBT, DIPEA y EDAC, junto con un compuesto de la fórmula (V), para formar un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 20 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tales como DMF o THF, en presencia de CDI, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, para dar un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 25 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tales como tolueno, en presencia de Me_3Al , junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tales como dioxano, para dar un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 30 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tales como tolueno, en presencia de TBD, junto con un compuesto de la fórmula (V), para obtener un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 35 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tales como THF, en presencia de CDI, con o sin DMAP, y una base tales como trietilamina (TEA), junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI), en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento.
- 40 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además:
- 45 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además:
- 50 i) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como DMF, en presencia de TBTU y DIPEA, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tales como metanol, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- 55 ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como THF, en presencia de HOBT, DIPEA y EDAC, junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como DMF o THF, en presencia de CDI, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o

iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de Me_3Al , junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tal como dioxano, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o

5 v) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de TBD, junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI); o

10 vi) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como tales como THF, en presencia de CDI, con o sin DMAP, y una base, tal como trietilamina (TEA), junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI).

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (VI) como se describe en el presente documento, en la que R^1 , R^2 , R^8 y R^9 son como se describen en el presente documento, dicho compuesto de la fórmula (V) se emplea en forma de sal, particularmente en forma de sal clorhidrato, que se convierte en la base libre del compuesto de la fórmula (V) por reacción con *tert*-butóxido de litio (LiOtBu), en un disolvente, tal como THF o una mezcla de THF con un disolvente polar, tales como DMF o DMSO, antes de la reacción con un compuesto de la fórmula (I).

20 En un aspecto de la presente invención, R^8 es alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, dichos heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por un halógeno o alquilo.

25 En un aspecto de la presente invención, R^8 es isopropilo, trifluoretilo, hidroxipropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiraniolo, isoxazolilmetilo sustituido con isopropilo, fenilo sustituido con flúor, pirazolilo sustituido con metilo, o piridinilmetilo.

30 En un aspecto de la presente invención, R^8 es isopropilo, trifluoretilo, hidroxipropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropiraniolo, isoxazolilmetilo sustituido con isopropilo, fenilo sustituido con flúor, pirazolilo sustituido con metilo, o piridinilmetilo.

En un aspecto de la presente invención, R^8 es isopropilo, trifluoretilo, ciclopropilmetilo o tetrahidropiraniolo.

35 En un aspecto de la presente invención, R^9 es hidrógeno o alquilo.

En un aspecto de la presente invención, R^9 es hidrógeno o metilo.

40 En un aspecto de la presente invención, R^9 es hidrógeno.

En un aspecto de la presente invención, R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo u oxo.

45 En un aspecto de la presente invención, R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un tiazolidinilo, piperidinilo sustituido con hidroxilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo o 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo.

50 En un aspecto de la presente invención, R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolinilo o 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

En un aspecto de la presente invención, el compuesto de la fórmula (V) es el tiomorfolina-1,1-dióxido o el HCl de tiomorfolina-1,1-dióxido.

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar un compuesto de la fórmula (VI) seleccionado entre el grupo que consiste en:

60 N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida;
 N-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida;
 N-(3-isopropil-isoxazol-5-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida;
 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-piridin-2-ilmetil-nicotinamida;
 65 [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiazolidin-3-il-metanona;
 (4-Hidroxil-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona;

(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;
 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida;
 {6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona;
 N-ciclopropil-6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinamida;
 5 {6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona;
 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida;
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona;
 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
 N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinamida;
 10 {6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona;
 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida;
 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida;
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclo-propilmetil-nicotinamida; y
 15 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida; y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar un compuesto de la fórmula (VI) seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida;
 (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona;
 25 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida;
 N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinamida;
 {6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona; y
 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida; y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la {6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, que comprende además la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo con un compuesto de la fórmula (V) para formar la 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (VI) como se describe en el presente documento, que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV), seguido de la reacción del compuesto de la fórmula (IV) para formar un compuesto de la fórmula (I), seguido de la reacción del compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (V) para formar un compuesto de la fórmula (VI); en el que el compuesto de la fórmula (II) es el 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol [n.º CAS 1018297-63-6], dicho compuesto de la

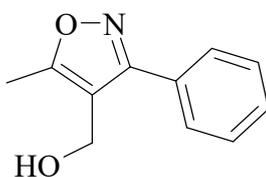
5 fórmula (III) es el 6-cloronicotino-nitrilo [CAS No. 33252-28-7], en el que el compuesto de la fórmula (IV) es el 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo, en el que el compuesto de la fórmula (I) es el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico [n.º CAS 1159600-32-4] o sales del mismo, en el que el compuesto de la fórmula (V) es el tiomorfolina-1,1-dióxido [n.º CAS 39093-93-1] o sales del mismo, dicho compuesto de la fórmula (VI) es la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona [n.º CAS 1159600-41-5] o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos 1 - 34 se proporcionan para ilustrar la invención. No deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

Ejemplo 1

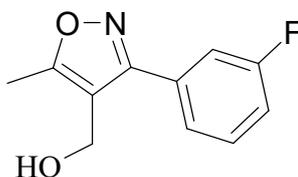
15 (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol



20 El compuesto del título se adquiere de ABCR GmbH KG, Karlsruhe, Alemania.

Ejemplo 2

3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol



25 Paso a) oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluoro-benzaldehído

30 A una suspensión del 3-fluorobenzaldehído (6,75 g, 54 mmol) y el clorhidrato de la hidroxilamina (4,16 g, 60 mmol) en etanol (4,3 ml) y agua (13 ml) se le añadió hielo (25 g). Después, se añadió por goteo una solución de hidróxido sódico (5,5 g, 138 mmol) en agua (6,5 ml) durante un período de 10 min (la temperatura subió de -8°C a +7°C), después del cual se han disuelto la mayor parte de los sólidos. Después agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipita un sólido de color blanco, después se diluyó la mezcla resultante con agua y se acidificó con HCl (4 N). Después, el precipitado de color blanco se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó con alto vacío, para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 93%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM m/e (EI): 139,1 [M].

Paso b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluoro-bencenocarboximidoilo

40 A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluoro-benzaldehído (6,9 g, 50 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió en porciones durante 1 h la N-clorosuccinimida (6,6 g, 50 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Después la mezcla se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (6,3 g, 73%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM m/e (EI): 173,1 [M].

Paso c) éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

50 A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluoro-bencenocarboximidoilo (11,1 g, 64 mmol) en éter de dietilo (151 ml) se le añadió a 0°C el 2-butirato de etilo (7,2 g, 7,5 ml, 64 mmol), seguido de adición por goteo de trietilamina (7,8 g, 10,7 ml, 77 mmol) y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después, se vertió la mezcla sobre agua-hielo y se extrajo con éter de dietilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se forma el compuesto del título (6,3 g, 39%),

que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

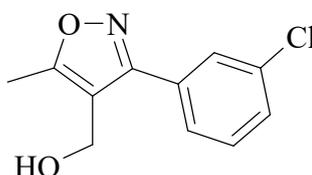
Paso d) [3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

5 A una solución del éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (6,18 g, 25 mmol) en THF (320 ml) se le añadió en porciones a 0°C el hidruro de litio y aluminio (528 mg, 14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se enfrió la mezcla a 0°C, se le añadieron agua (518 µl), después hidróxido sódico (solución al 15%, 518 µl) y después más agua de nuevo (1,5 ml) y después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el precipitado y se lava con THF. Después se evaporaron los lavados combinados y el filtrado. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (3,9 g, 75%), que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. EM: m/e = 208,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

15

3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol



20 Paso a) (E)- y/o (Z)-3-cloro-benzaldehído oxima

Se calentó a reflujo durante 3 h una suspensión del 3-clorobenzaldehído (50 g, 355 mmol) y clorhidrato de la hidroxilamina (38 g, 543 mmol) en etanol (200 ml) que contenía acetato sódico (46 g, 558 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipitó un sólido de color blanco, y después la mezcla resultante se diluyó con agua y se acidificó con HCl (4 N). Después se retiró por filtración el precipitado de color blanco, se lavó con agua y se secó con alto vacío, formándose el compuesto del título (54 g, 98%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; p.f. = 64-66°C.

30 Paso b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-cloro-bencenocarboximidoilo

A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-3-cloro-benzaldehído (54 g, 347 mmol) en DMF (800 ml) se le añadió HCl (conc., 17 ml) y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h la sal triple de monopersulfato potásico (247 g, 400 mmol) y la mezcla de reacción. Después se vertió la mezcla sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (66 g, 100%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; p.f. = 58-60°C.

40 Paso c) éster etílico del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

A una suspensión de sodio (2,67 g, 116 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió a temperatura ambiente durante 15 minutos el acetoacetato de etilo (12,8 g, 11,9 ml, 110 mmol), y después se le añadió durante 20 minutos a una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-cloro-benceno-carboximidoilo (19,0 g, 100 mmol) en metanol (100 ml) y se mantuvo la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se vertió la mezcla sobre agua y se enfrió a 5°C, se filtró y se concentra. Por purificación mediante recristalización a partir de etanol se proporcionó el compuesto del título (10,1 g, 40%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; p.f. = 71-73°C.

45 Paso d) ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

50 A una solución del éster etílico del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (9,1 g, 36 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (4 N, 10 ml). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 1 h se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a 0°C con HCl (4 N, 10 ml) y agua (10 ml). Por purificación mediante filtración y secado se forma el compuesto del título (8,3 g, 97%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; p.f. = 171-173°C.

55

Paso e) [3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

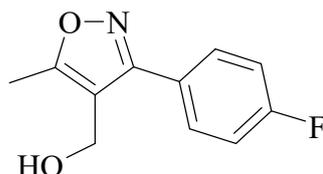
A una solución del ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (4,8 g, 20 mmol) en THF (50 ml) se le añadió a -10°C la trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) y después, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C se le añadió una solución de cloroformiato de etilo (1,96 ml, 20 mmol) en THF (10 ml). Pasada 1 h se filtró la mezcla, se enfrió el

60

líquido filtrado a -10°C y se le añadió durante 15 minutos una suspensión de borhidrato sódico (2,0 g, 50 mmol) en agua (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -5°C . Después, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con hidróxido sódico (2 N, 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporan para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 78%), que se obtuvo en forma de aceite transparente, que con el tiempo solidifica en forma de un sólido de color blanco; p.f. = $66 - 68^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 4

3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol



Paso a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluoro-benzaldehído

A una suspensión del 4-fluoro-benzaldehído (30,4 g, 0,24 mol) en agua (50 ml) se le añadió a $0-5^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos una solución del clorhidrato de la hidroxilamina (17,7 g, 0,25 mol) en agua (30 ml) y se agitó la mezcla resultante a $0-5^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Después se trató la mezcla a $15-25^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos con NaOH al 32% (24,44 ml, 0,26 mol), se agitó la suspensión resultante durante una hora más y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y posteriormente se concentraron a sequedad para proporcionar 31,9 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Paso b) éster etílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

A una suspensión de la oxima de 4-fluoro-benzaldehído (1,39 g, 10,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió en porciones de 15 a 20°C durante 5 minutos la N-clorosuccinimida (1,36 g, 10,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se trató a temperatura ambiente durante 2 minutos la solución de color amarillo (que contenía el cloruro de N-hidroxi-4-fluorobencenocarboximidoilo) con una solución del 3-(1-pirrolidino)crotonato de etilo (1,89 g, 10,0 mmol) en 5 ml de DMF y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 28 horas. Se diluyó la mezcla con agua (25 ml) y posteriormente se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (2 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml), se secaron con Na_2SO_4 y posteriormente se concentraron a sequedad ($45^{\circ}\text{C}/2,5\text{ KPa}$ (25 mbar)) para proporcionar 2,37 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco, con una pureza del 100% (por GC) y 97% (por HPLC).

Paso c) ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

Se agitó a $20-30^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos una mezcla de 179,5 g (0,72 mol) del éster etílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en 880 g de etanol al 95% y después se trató con 78,5 g de hidróxido sódico sólido. Se agitó la mezcla resultante a $20-30^{\circ}\text{C}$ durante 5 h. Se retiró al vacío el etanol a $45-50^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se trató el residuo con 500 g de agua a $20-30^{\circ}\text{C}$, para proporcionar una solución transparente. Se agitó la solución durante 40 minutos y se filtró. Al filtrado se le añadieron 235 g de metil *tert*-butil éter y 600 g de agua y la mezcla resultante se agitó durante 20 min y después se mantuvo en reposo durante 20 min. Las fases se separaron y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico hasta un pH de < 1 . Se filtraron los cristales y se lavaron con agua, para proporcionar 147 g de producto en bruto húmedo. Se suspendió el producto en bruto húmedo en 680 g de tolueno y se calentó la mezcla a $75-85^{\circ}\text{C}$ durante 7 h. Se enfrió la mezcla a $20-30^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se filtraron los cristales y se secaron a $50-55^{\circ}\text{C}$ al vacío durante una noche, para proporcionar 137 g (rendimiento = 86 %) del ácido del título en forma de un sólido de color entre blanco a ligeramente amarillo, de una pureza del 99,9 % (HPLC).

Paso d) [3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

Alternativa 1) Preparación mediante reducción del ácido

Se agitó a $20-30^{\circ}\text{C}$ durante 1 h una suspensión de 448 g de tetrahidrofurano y 95 g (0,70 mol) de cloruro de cinc. Se añadieron en porciones a $20-38^{\circ}\text{C}$ 23,6 g (0,62 mol) de borhidrato sódico y después se agitó la mezcla a $60-65^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. Se añadió por goteo una solución de 69 g (0,31 mol) del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en 220 g de THF y se agitó la mezcla resultante a $60-65^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. Después se interrumpió la reacción mediante la adición por goteo a $5-10^{\circ}\text{C}$ de una mezcla de 93 g de HCl en 202 g de agua. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 h para disolver completamente los sólidos. Se retiró el disolvente a presión reducida

con una temperatura del encamisado de 35-40°C. Al residuo se le añadieron 510 g de agua. Se enfrió la suspensión resultante a 20-30°C, se filtraron los cristales y se lavaron con agua. Se agitó el producto en bruto húmedo durante 1 h en una mezcla de 150 g de agua, 31 g de HCl y 419 g de MTBE. Se retiró la fase acuosa inferior y se secó la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se agitó durante 0,5 h y se filtró en atmósfera de nitrógeno. Se concentró casi completamente el líquido filtrado a presión reducida a 40-45°C. Se trató el residuo a 20-25°C con 100 g de MTBE. Se agitó la mezcla a 55-60°C durante 2 h, se enfrió a 0°C y después se agitó a esta temperatura durante 2 h más. Se filtraron los cristales y se secaron a 45-50°C al vacío durante una noche, para proporcionar 42 g (rendimiento = 66 %) del alcohol epigrafiado en forma de un sólido de color blanco mate con una pureza del 99,9% (HPLC).

10 Alternativa 2) Preparación mediante reducción del éster etílico

(i) con LiAlH₄ como agente reductor:

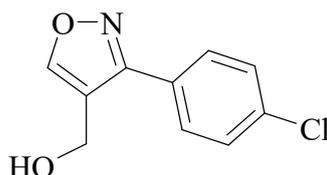
15 A una suspensión de LiAlH₄ (75,9 mg, 2,0 mmol) en THF (2 ml) se le añadió a 0-10°C durante 15 minutos una solución del éster etílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) en THF (3 ml), se dejó calentar la solución resultante a temperatura ambiente y después se agitó a esta temperatura al menos durante una hora. Se le añadió por goteo agua (15 ml), y después la suspensión resultante se filtró y se lavó la torta del filtro con acetato de etilo (15 ml). Se separaron las fases del líquido filtrado bifásico y se lavó la fase orgánica con agua (1 x 15 ml). Ambas fases acuosas combinadas se vuelven a extraer con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y después se concentraron a sequedad (45°C/2,5 KPa (25 mbar)), para proporcionar 0,375 g (90%) del compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo con una pureza del 100% (por HPLC).

(ii) con Red-Al (Vitride) como agente reductor:

25 A una solución del hidruro de sodio y bis(2-metoxi-etoxi)aluminio (Red-Al; 3 M en tolueno; 0,857 ml, 3,0 mmol; 1,5 equiv.) en THF (2 ml) se le añadió a 0-5°C durante 5 minutos una solución del éster etílico del ácido 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (0,513 g, 2,0 mmol) en THF (2 ml), se dejó calentar la solución resultante a temperatura ambiente y posteriormente se agitó a esta temperatura durante 5 h. Se añadió agua (15 ml) por goteo y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 15 ml), se secaron con Na₂SO₄ y después se concentraron a sequedad (45°C/2,5 KPa (25 mbar)), para proporcionar 0,395 g (95%) del compuesto del título en forma de cristales de color naranja con una pureza del 92% (por HPLC).

35 Ejemplo 5

3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmolanol



40 Paso a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído

45 A una suspensión del 4-clorobenzaldehído (25,0 g, 178 mmol) y el clorhidrato de la hidroxilamina (13,7 g, 198 mmol) en etanol (14,1 ml) y agua (42,9 ml) se le añadió hielo (82 g). Después se añadió por goteo durante un período de 10 min una solución de hidróxido sódico (18,1 g, 454 mmol) en agua (21,4 ml) (la temperatura subió de -8°C a +7°C), después del cual se han disuelto la mayor parte de los sólidos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipitó un sólido de color blanco, después se diluyó la mezcla resultante con agua y se acidificó con HCl (4 N). Después se retiró por filtración el precipitado de color blanco, se lavó con agua y se secó con alto vacío, para proporcionar el compuesto del título (27,0 g, 97%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM m/e (EI): 155,1 [M]⁺.

Paso b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoilo

55 A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído (27,0 g, 173 mmol) en DMF (173 ml) se le añadió en porciones durante 1 h la N-clorosuccinimida (22,8 g, 173 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Después se vertió la mezcla sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (28,4 g, 86%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 189,1 [M]⁺.

60

Paso c) éster etílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

5 A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoilo (58,0 g, 250,3 mmol) en éter de dietilo (1,04 l) se le añadió una solución del 3-(N,N-dimetil-amino)acrilato de etilo (90,4 ml, 624 mmol) y trietilamina (50,1 ml, 362 mmol) en éter de dietilo (1,04 l). Después se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 14 h y se evaporó. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 4:1) se proporcionó el producto del título (57 g, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 252,1 [M+H]⁺.

10 Paso d) ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

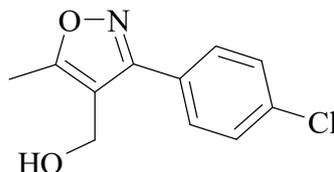
15 A una solución del éster etílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (57,0 g, 226,5 mmol) en etanol (234 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (2 N, 175 ml, 351 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después se acidificó la mezcla con una solución de HCl (4 N, 92,6 ml) a un pH de 2-3. Después se filtró el precipitado, se disolvió en THF (762 ml) y después se lavó con solución saturada de cloruro sódico. Después, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y THF (1:1, 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título (50,7 g, 92%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 222,3 [M-H]⁻.

20 Paso e) [3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol

25 A una solución del ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (40,0 g, 178,9 mmol) en THF (370 ml) se le añadió a -10°C la trietilamina (25,1 ml, 179 mmol) y después, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C se le añadió una solución de cloroformiato de etilo (17,4 ml, 179 mmol) en THF (111 ml). Después de 1 h se filtró la mezcla, se enfrió el filtrado a -10°C y se le añadió durante 15 minutos una suspensión de borhidrato sódico (17,6 g, 447 mmol) en agua (111 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. Después, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se diluye con hidróxido sódico acuoso (1 N, 648 ml) y se extrajo con *tert*-butilmetiléter. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1) se proporcionó el producto del título (17,3 g, 46%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente verde. EM: m/e = 210,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

35 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol

40 Paso a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído

45 A una suspensión del 4-clorobenzaldehído (25,0 g, 178 mmol) y el clorhidrato de la hidroxilamina (13,7 g, 198 mmol) en etanol (14,2 ml) y agua (42,9 ml) se le añadió hielo (82,4 g). Después se añadió por goteo una solución de hidróxido sódico (18,1 g, 455 mmol) en agua (21,4 ml) durante un período de 10 min (la temperatura sube de -8°C a +7°C), después del cual se han disuelto la mayor parte de los sólidos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipitó un sólido de color blanco y después se diluyó la mezcla resultante con agua y se acidificó con HCl (4 N). Después se retiró por filtración el precipitado de color blanco, se lavó con agua y se secó con alto vacío para proporcionar el compuesto del título (27,0 g, 97%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 155,1 [M]⁺.

50 Paso b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoilo

55 A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-cloro-benzaldehído 4-fluorobenzaldehído (27,0 g, 173 mmol) en DMF (173 ml) se le añadió en porciones durante 1 h la N-cloro-succinimida (22,8 g, 173 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Después se vertió la mezcla sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron, formándose el compuesto del título (28,4 g, 86%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 189,1 [M]⁺.

Paso c) éster etílico del ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

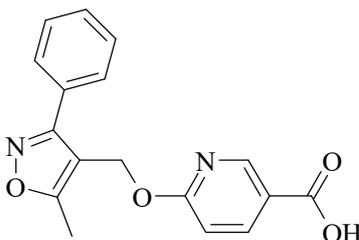
A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-cloro-bencenocarboximidoilo (26,0 g, 137 mmol) en éter dietílico (323 ml) se le añadió a 0°C el 2-butirato de etilo (15,4 g, 16,1 ml, 137 mmol), seguido de la adición por goteo de trietilamina (24,1 g, 22,9 ml, 164 mmol) y se dejó calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después se vertió la mezcla sobre agua-hielo y se extrajo con éter de dietilo. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (15,2 g, 42%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 266,1 [M+H]⁺.

Paso d) [3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

A una solución del 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (373 mg, 1,4 mmol) en THF (17,9 ml) se le añadió en porciones a 0°C el hidruro de litio y aluminio (29,6 mg, 0,78 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Después se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió agua (29,0 µl) seguido de hidróxido sódico (solución al 15%, 29,0 µl) y después agua de nuevo (84,0 µl) y después, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se retiró por filtración el precipitado y se lavó con THF. Después, los lavados combinados y el filtrado se evaporaron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó forma el compuesto del título (204 mg, 65%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 224,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

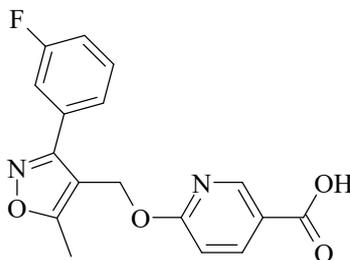
ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico



A una solución del (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (200 mg, 1,06 mmol) se le añadió el hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 996 mg, 22,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h se le añadió 6-cloronicotinato de metilo (1,06 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso (del 10%, 10 ml), agua (10 ml) y cloruro sódico acuoso (solución saturada, 10 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (10 ml). Después de secar con sulfato sódico y la concentración mediante purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30) se proporcionó el éster metílico del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (191 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco. A una solución del 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (3,89 g, 120 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 36,0 ml, 36,0 mmol). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 2 h se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se le añade hidróxido sódico acuoso (1 M, 50 ml) y se lavó con éter de metilo y *tert*-butilmetiléter (100 ml). Se acidifica la fase acuosa con cloruro de hidrógeno acuoso (conc.) a un pH de 1 y se extrajo con *tert*-butilmetiléter (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml) y cloruro sódico acuoso (solución saturada, 50 ml). Por secado con sulfato sódico y la concentración se proporcionó el compuesto del título (1,68 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 309,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 8

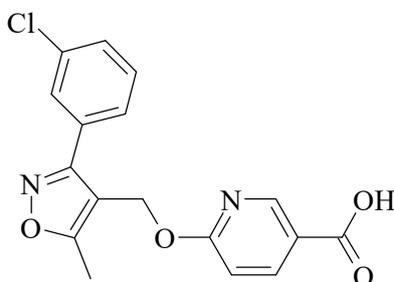
ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico



A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 852 mg, 20 mmol) en THF (27 ml) se le añadió a 0°C una solución del [3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,68 g, 18 mmol) en THF (54 ml) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Después se le añadió por goteo a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (3,35 g, 20 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después se vertió la mezcla de reacción sobre cloruro sódico acuoso (solución saturada) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 7:3) se proporcionó el 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (4,1 g, 68%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. A una solución del 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinato de metilo (1,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (94 mg, 2,2 mmol) en agua (5 ml), se le añadió metanol (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó la mezcla a un pH de 4 con HCl (del 25%, 3 gotas) y se le añadió metanol (2 gotas). Se comenzó a formar una goma, se enfrió la mezcla a 0°C durante 1,5 h y después la fase acuosa se retiró por decantación. Por trituración con éter de dietilo y hexano se proporcionó el compuesto del título (95%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 327,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 9

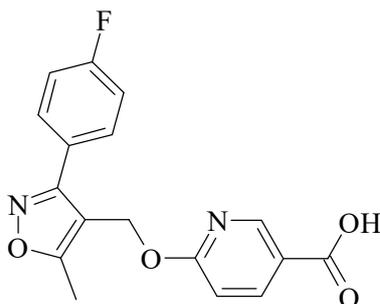
20 ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico



A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 852 mg, 20 mmol) en THF (27 ml) se le añadió a 0°C una solución del [3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (18 mmol) en THF (54 ml) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió gota a gota a 0°C una solución del 6-cloronicotinato de metilo (3,35 g, 20 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después se vertió la mezcla de reacción sobre cloruro sódico acuoso (solución saturada) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 7:3) se genera el 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (52 %), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 359,4 [M+H]⁺. A una solución del éster metílico del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (94 mg, 2,2 mmol) en agua (5 ml), se añadió metanol (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó la mezcla a un pH de 4 con HCl (25%, 3 gotas) y se le añadió metanol (2 gotas). Se empezó a formar una goma, se enfrió la mezcla a 0°C durante 1,5 h y después se retiró por decantación la fase acuosa. Por trituración con éter de dietilo y hexano se obtuvo el compuesto del título (84%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 343,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 10

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



45

Alternativa 1: proceso en dos pasosPaso 1) 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxil]-nicotinonitrilo

5 A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 7,9 g, 181 mmol, 1,5 equiv.) en THF (65 ml) se le añadió a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución del [3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (25,0 g, 121 mmol) y el 6-cloronicotinonitrilo (16,7 g, 121 mmol) en THF (120 ml) y se agitó la mezcla resultante durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió durante 30 minutos una solución de ácido cítrico (18,5 g, 96,5 mmol) en agua (185 ml). De la mezcla resultante en THF/agua se destiló el THF a presión reducida con una temperatura de encamisado de 60°C y se substituyó por etanol. En total se le añadieron 284 g de etanol. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se filtraron los cristales, se lavaron con una mezcla de etanol (60 ml) y agua (60 ml) y posteriormente se secaron a 50°C/<2,5 KPa (25 mbar), para proporcionar 36,5 g (rendimiento corregido = 91%) del nitrilo epigrafiado en forma de un sólido de color blanco mate con un ensayo del 93 % (p/p).

Paso 2) ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxil]-nicotínico

20 Se suspendió el 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxil]-nicotinonitrilo (58,8 g, 190 mmol) en agua (440 ml) y etanol (600 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico del 32% (178 ml 1,92 mol). Se calentó la mezcla a 50-55°C y posteriormente se agitó a esta temperatura durante 15 horas. Se purifica la mezcla ligeramente turbia por filtración para retirar el producto secundario éter, el 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoximetil-3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol. Se enjuagan el primer matraz y las líneas de transferencia con una mezcla de agua (50 ml) y etanol (50 ml). Se trata el líquido filtrado a 20-25°C durante una hora con ácido clorhídrico al 25% (aprox. 280 ml) hasta que el pH sea de <2,0. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se filtran los cristales, se lavaron con una mezcla de etanol (200 ml) y agua (200 ml) y después se secaron a 50°C/<2,5 KPa (25 mbar) hasta peso constante, obteniéndose 52,0 g (83%) del ácido epigrafiado en forma de un sólido de color blanco mate, de una pureza del 99,5 %.

Alternativa 2: proceso compactado

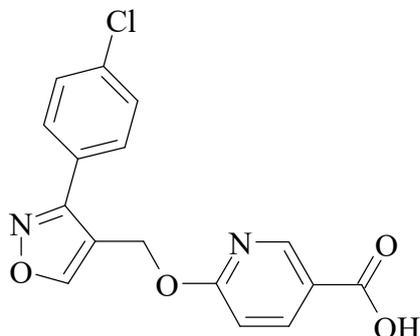
30 A una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 3,95 g, 99 mmol, 1,6 equiv.) en THF (120 ml) se le añadió a 25-32°C durante 120 minutos una solución del [3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (12,50 g, 60 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (8,36 g, 60 mmol) en THF (60 ml) y se agitó la mezcla resultante a unos 30°C durante una hora. Después se trató la mezcla por goteo a temperatura ambiente con agua (100 ml). Se destiló el THF a presión reducida (20-7 KPa (200-70 mbar)) con una temperatura de encamisado de 50°C. Se diluyó el residuo con etanol (90 ml) y después se trata de 20 a 35°C con una solución de hidróxido sódico al 28% (69,6 g, 487 mmol). Se calentó la mezcla a 50-55°C y posteriormente se agitó a esta temperatura durante 15 horas. Se trató la mezcla de reacción con tolueno (150 ml), se agitó la mezcla bifásica resultante durante 15 minutos y después se dejaron separar las fases durante 30 minutos. Se separó el producto inferior que contenía la fase acuosa y se extrajo la fase de tolueno a 30°C con agua (1 x 50 ml). Las fases acuosas combinadas se acidifican con ácido sulfúrico del 20% (aprox. 150 g) para ajustar el pH a 3,0-3,3. Se trató la suspensión con THF (120 ml), se agitó la mezcla bifásica resultante durante 15 minutos y después se dejaron separar las fases durante 30 minutos. Se retiró la fase acuosa inferior y se diluyó la fase orgánica que contenía producto con tolueno (150 ml), para proporcionar una mezcla bifásica a partir de la cual se separó la fase acuosa inferior. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua (2 x 30 ml). De la fase orgánica después se destilan completamente el THF, el etanol y agua a presión reducida, con una temperatura de encamisado de 40-80°C y se substituyó continuamente por tolueno (250 ml en total). En el reactor se ajustó a un volumen aprox. de 300 ml al final de la destilación. Se disolvió de nuevo por completo el producto parcialmente precipitado calentando la suspensión a 100-105°C. Se enfrió la suspensión transparente a 15-20°C durante 5-10 horas después de lo cual se produjo la cristalización. Se filtraron los cristales, se lavaron con tolueno (100 ml) y posteriormente se secaron a 55°C/<2,5 KPa (25 mbar) hasta peso constante, para proporcionar 16,81 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo, de una pureza del 99,2 % (p/p).

Alternativa 3: hidrólisis enzimática

55 A 30 ml de una solución tampón de TRIS/HCl (30 mM) de un pH de 8,1 y 30°C que contenía 93,3 mg de la nitrilasa (EC 3.5.5.7) de *Acidovorax facilis* [DuPont, distribuido por Codexis como nitrilasa Nit-107] se le añadió una solución del 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxil]-nicotino-nitrilo (250 mg, 0,8 mmol) en 1,5 ml de DMSO, formándose una suspensión por agitación. El pH se mantuvo constante a 8,1 por adición de hidróxido sódico 1 N. Después de 2 días, la conversión es del > 95%. Se inició el aislamiento del producto por adición de un auxiliar de filtración (2 g de Dicalite) y n-heptano (30 ml) con agitación vigorosa durante 30 min. Después de la filtración se lavaron las impurezas lipofílicas y el sustrato restante con la fase heptano. El producto precipitó durante el siguiente ajuste de la fase acuosa a un pH de 1,5 con ácido sulfúrico. Se extrajo la suspensión obtenida una vez con acetato de etilo (50 ml). Después de secar con sulfato magnésico, la fase de acetato de etilo combinado se evapora para proporcionar (176 mg, 66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 11

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

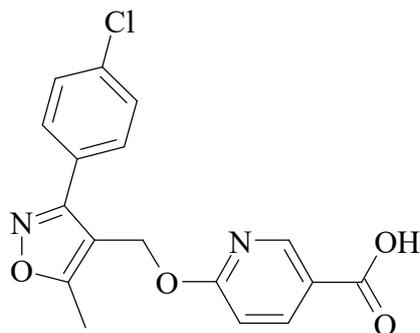


5

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 1,16 g, 26,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió a 0°C una solución de [3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (24,1 mmol) en THF (60 ml) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió por goteo a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (4,65 g, 26,5 mmol) en THF (60 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Después se vertió la mezcla de reacción sobre cloruro sódico acuoso (solución saturada) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 4:1 a 2:1) se proporcionó el 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (72%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. A una suspensión del 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (1,0 mmol) en THF (3 ml) y metanol (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (85,1 mg, 2,0 mmol) en agua (3 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla a pH 4 con HCl (1 N, 30 ml) y se filtró la mezcla resultante. Se secó el sólido para proporcionar el compuesto del título (100%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 331,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 12

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



25

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 852 mg, 20 mmol) en THF (27 ml) se le añadió a 0°C una solución de [3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,68 g, 18 mmol) en THF (54 ml) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se le añade por goteo a 0°C una solución de 6-cloronicotinato de metilo (3,35 g, 20 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después, se vertió la mezcla de reacción sobre cloruro sódico acuoso (solución saturada) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 7:3) se proporcionó éster metílico del ácido el 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (74%), que se obtuvo en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. A una solución del éster metílico del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (94 mg, 2,2 mmol) en agua (5 ml), se añadió metanol (1 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidificó la mezcla a un pH de 4 con HCl (del 25%, 3 gotas) y se le añadió metanol (2 gotas). Se empezó a formar una goma, se enfrió la mezcla a 0°C durante 1,5 h y después se retiró por decantación la fase acuosa. Por trituración con éter de dietilo y hexano se proporcionó el compuesto del título (832 mg, 98%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 343,1 [M-H]⁻.

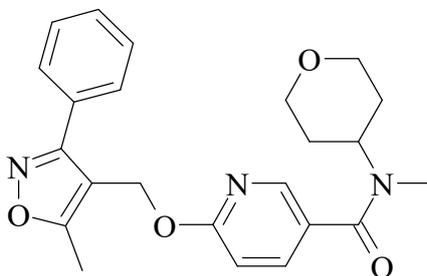
30

35

40

Ejemplo 13

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



5

10 A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (228 mg, 0,71 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (552 μ l, 3,22 mmol) y el 4-aminotetra-hidropirano (0,77 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Después de diluir con acetato de etilo (20 ml) se lavó esta con agua (20 ml) y carbonato sódico acuoso (solución saturada, 40 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentró. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo de 80:20 a 20:80) se obtuvo el compuesto del título (231 mg, 91%), en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

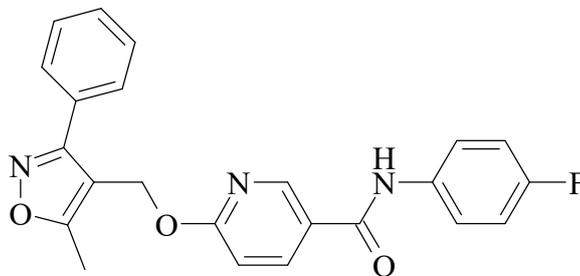
15 A una solución de la 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida (200 mg, 0,51 mmol) en THF (2 ml) se le añadió a 0°C bis(trimetilsilil)-amida potásica (0,91 M en THF, 614 μ l, 0,56 mmol) durante un período de 2 min. Después de agitar a esta temperatura durante 0,5 h se le añadió el yodometano (41 μ l, 0,66 mmol) y se agitó 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 obtuvo el compuesto del título (91 mg, 44%) en forma de una espuma de color blanco. EM: m/e = 408,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 14

N-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il-metoxi)-nicotinamida

25

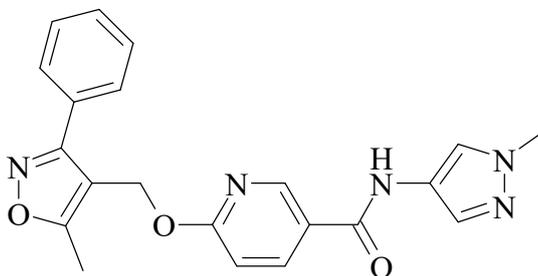


30 A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (275 μ l, 1,6 mmol) y la 4-fluoranilina (1 M en DMF, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (109 mg, 84%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 404,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 15

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



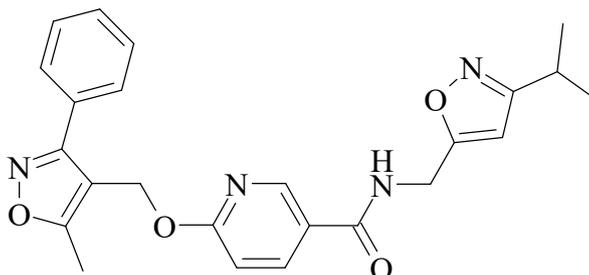
5

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (275 μ l, 1,6 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (solución 1 M en MeOH, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se forma el compuesto del título (51 mg, 41%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 388,1 [M-H]⁻.

10

Ejemplo 16

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



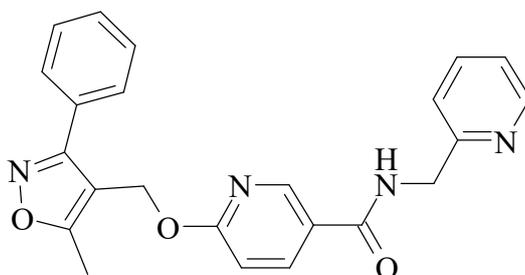
15

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (275 μ l, 1,6 mmol) y el 5-aminometil-3-isopropilisoxazol (solución 1 M en ácido trifluoracético, 354 μ l, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (112 mg, 81%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 433,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 17

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



30

A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (228 mg, 0,71 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (552 μ l, 3,22 mmol) y la 2-(aminometil)-piridina (0,77 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Después de diluir con acetato de etilo (20 ml) se lavó con agua (20

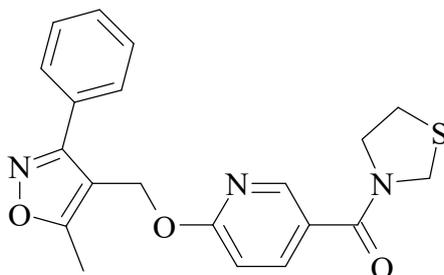
35

ml) y carbonato sódico acuoso (solución saturada, 40 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se concentró. Por purificación mediante cromatografía ((SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol de 50:50:0 a 0:95:5) se proporcionó el compuesto del título (191 mg, 74%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 401,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 18

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



10

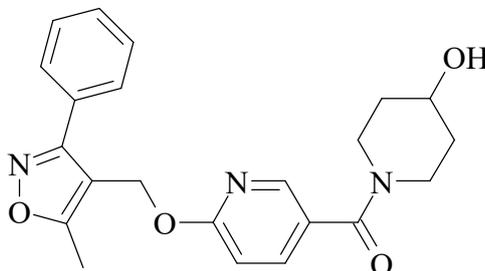
A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) y tiazolidina (0,65 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron a 0°C el 1-hidroxi-benzotriazol hidratado (100,8 mg, 0,65 mmol), la N-etildiisopropilamina (281,7 µl, 1,613 mmol) y el clorhidrato del N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidazol (126,2 mg, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 3:1 a 1:4) se obtuvo el compuesto del título (68 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 382,2 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 19

20

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



25

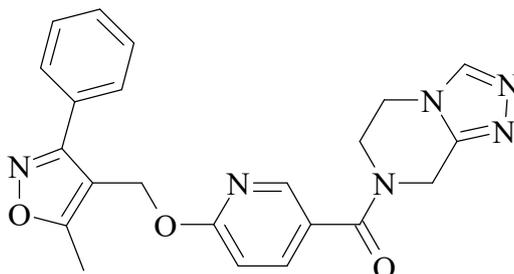
A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (114 mg, 0,35 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (275 µl, 1,6 mmol) y la 4-hidroxi-piperidina (solución 1 M en MeOH, 354 µl, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (93 mg, 73%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 394,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 20

35

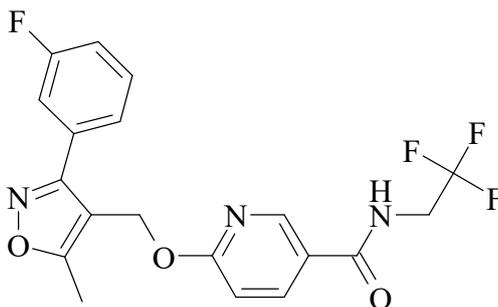
(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona



A una solución del ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (500 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (569 mg, 1,8 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (1,38 ml, 8,1 mmol) y el clorhidrato de la 5,6,7,8-tetrahidro-(1,2,4)triazolo(4,3-a)pirazina (1,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1 y después diclorometano:metanol = 9:1) se proporcionó el compuesto del título (605 mg, 86%), que se obtuvo en forma de espuma blanca. EM: m/e = 417,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

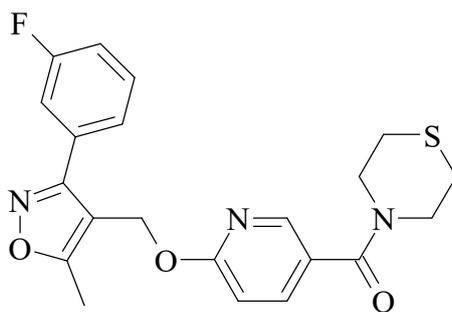
6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida



Se añadió por goteo una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 600 μ l, 1,2 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoretilamina (119 mg, 94 μ l, 1,2 mmol) en dioxano (7,5 ml) (reacción exotérmica) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de éster metílico del ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) en dioxano (4 ml). Después se calentó la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo que después se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (122 mg, 99%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 410,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

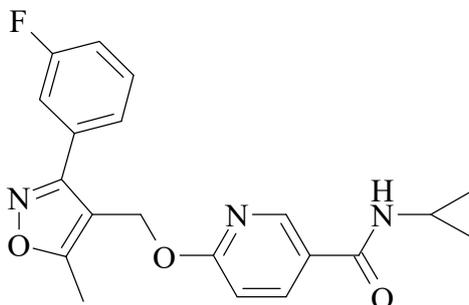
{6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona



Se añadió por goteo una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 600 μ l, 1,2 mmol) a una solución de tiomorfolina (124 mg, 120 μ l, 1,2 mmol) en dioxano (7,5 ml) (reacción exotérmica) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (103 mg, 0,3 mmol) en dioxano (4 ml). Después se calentó la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo que después se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:3) se proporcionó el compuesto del título (124 mg, 100%), que se obtuvo en forma de goma de color ligeramente amarillo. EM: m/e = 414,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

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

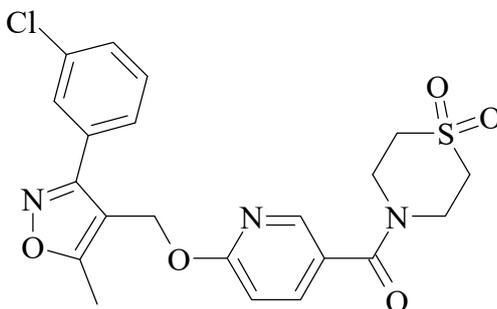


5

Se añadió por goteo una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 600 μ l, 1,2 mmol) (exotérmica) a una solución de ciclopropilamina (69 mg, 84 μ l, 1,2 mmol) en dioxano (7,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de éster metílico del ácido 6-[3-(3-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico metilo (103 mg, 0,3 mmol) en dioxano (4 ml). Después, se calentó la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, que se lavó después con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (100 mg, 91%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 24

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

20

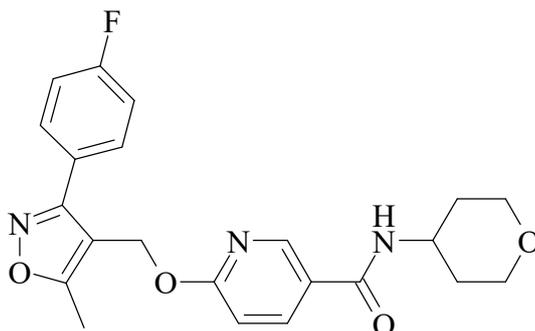
A una solución del ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y el S,S-dióxido de la tiomorfolina (0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (80 mg, 87%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 462,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 25

30

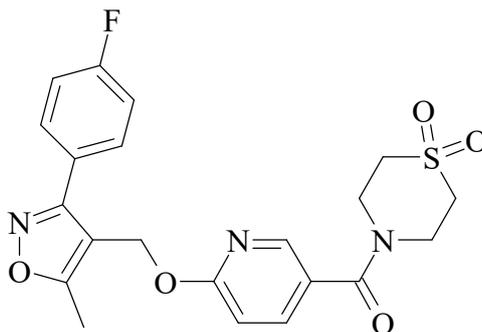
6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida



5 A una solución del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y el 4-aminotetrahidropirano (17,3 μ l, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se forma el compuesto del título (38 mg, 85%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 412,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

10 (1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona



Purificación del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina

15 Se calentó a 63-66°C (reflujo suave) una mezcla de 60 g del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina en 600 ml de THF, 105 ml de agua y 30 ml de DMF y se agitó a esta temperatura la solución resultante de transparente a ligeramente turbia durante de 5 a 10 horas. Se trató la mezcla a 63-66°C durante 30 minutos con 300 ml de THF. Se enfrió la mezcla a 0-5°C durante 3 horas y se agitó la suspensión resultante a esta temperatura durante una hora más. Se filtraron los cristales, se lavaron con THF (2 x 25 ml) y se secaron a 50°C y a presión reducida (<2 KPa (20 mbar)), para proporcionar 56,6 g (94%) del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina con una pureza del 100 % (área) y un contenido de THF del 0,14%.

25 (1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

Alternativa 1):

30 Se disolvieron el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (23,0 g, 70,1 mmol) y el 1,1-carbonildiimidazol (15,3 g, 94,6 mol, 1,35 equiv.) en THF (120 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió esta solución a una suspensión del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina (16,9 g, 98,5 mmol), la DMAP (400 mg, 3,27 mmol) y trietilamina (9,78 g, 96,7 mmol) en THF (120 ml). Se calentó la mezcla resultante a la temperatura de reflujo y posteriormente se agitó a esta temperatura durante 50 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató con agua (300 ml) durante una hora. Se destiló el THF de la suspensión resultante a presión reducida y con una temperatura de encamisado de 60°C y se reemplazó continuamente por etanol (426 g) a volumen constante. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se filtran los cristales, se lavaron con una mezcla de etanol (100 ml) y agua (100 ml) y posteriormente se secaron a 55°C/< 2,5 KPa (25 mbar) hasta peso constante, par proporcionar 28,9 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de una pureza del 99,7% (área) según indica el análisis por HPLC.

Alternativa 2):

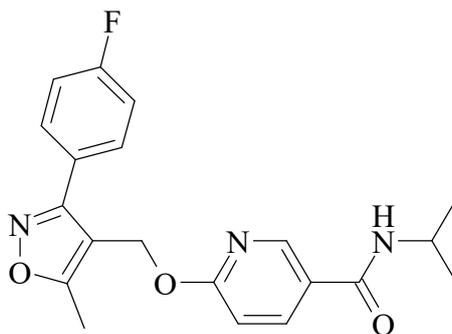
45 A una suspensión del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina (14,62 g, 0,085 mol) en THF (200 ml) y DMF (50 ml) se le añadió a 38-43°C durante 60 minutos el *tert*-butóxido de litio (solución al 20% en THF; 31,6 g, 0,079 mol) y se agitó la solución resultante a 38-43°C durante 30 minutos. Después se concentró la mezcla a presión reducida a 30-45°C hasta un volumen de 100-120 ml. En un segundo reactor aparte se disolvió el ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (20,00 g, 0,061 mmol) en THF (55 ml). Se añade a la solución en porciones a 35-43°C durante 30 minutos el 1,1-carbonildiimidazol (11,40 g, 0,070 mol). Se agitó la mezcla resultante a 37-43°C durante 90-120 minutos y se añade a 37-43°C durante de 30 a 60 minutos a la solución del 1,1-dióxido de tiomorfolina preparada antes. Se enjuagan el primer matraz y las líneas de transferencia con THF (20 ml). Se agitó la mezcla resultante al menos durante 3 horas. Se añade agua (60 ml) a 37-43°C durante 30 minutos, se calentó la solución resultante a 50-55°C y se agitó durante 15-30 minutos. Se añade agua (160 ml) a esta temperatura durante 60 minutos. Después de la adición de aprox. 60 ml de agua, el producto empieza a cristalizar. Después se enfrió la suspensión resultante a 15-20°C durante 2-4 h. Se filtran los cristales, se lavaron con agua (160 ml) y se secaron a

55°C/<2,5 KPa (25 mbar) hasta peso constante, obteniéndose 26,89 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro, de una pureza del 97,2 % (p/p) y una pureza del 100% (área) según indica el análisis por HPLC.

Se puede purificar el producto llegar a una pureza >99,5 % (p/p) disolviéndolo en THF, después se sustituye el disolvente por etanol, posteriormente se aíslan y se secan los cristales que han precipitado.

Ejemplo 27

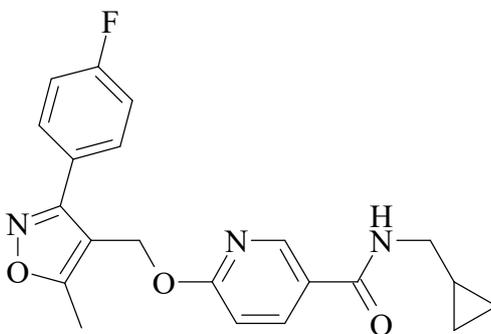
6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida



A una solución del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y la isopropilamina (0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (53 mg, 79%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mate. EM: m/e = 370,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28

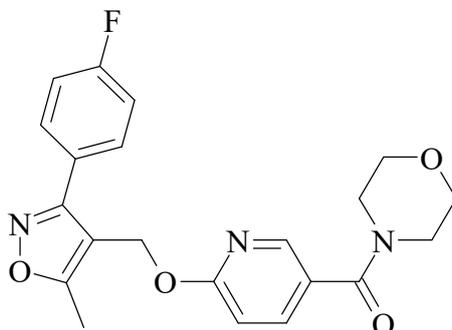
N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida



A una solución del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y la ciclopropanometilamina (0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (45 mg, 65%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 382,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29

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



5

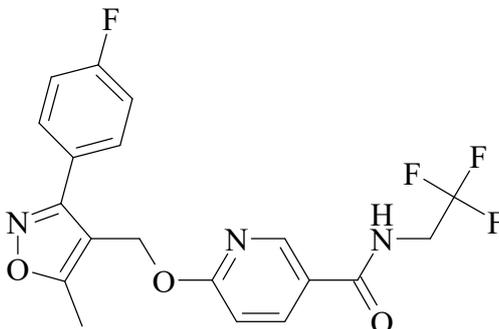
A una solución del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y la morfolina (0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (10 mg, 13%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 398,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 30

15

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



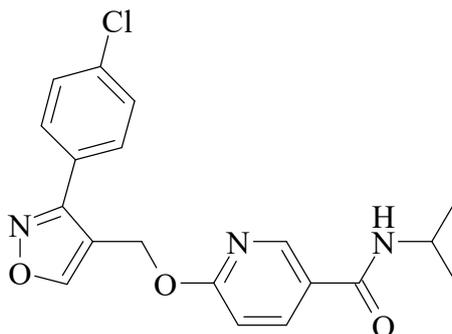
A una solución del ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,2 mmol) en DMF (300 μ l) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmol), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 μ l, 1,0 mmol) y la 2,2,2-trifluoretilamina (17,3 μ l, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (37 mg, 50%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 410,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 31

30

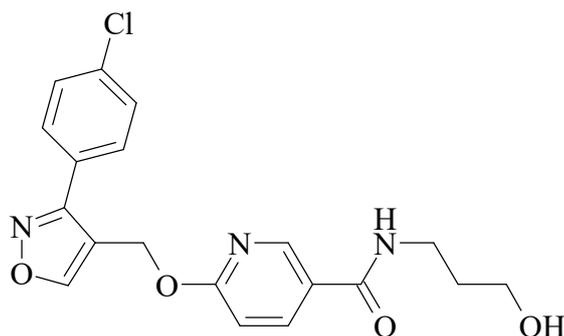
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida



Se añadió por goteo una solución del trimetilaluminio (2 M en tolueno, 1,17 ml, 2,3 mmol) (exotérmica) a una solución de la isopropilamina (2,3 mmol) en dioxano (15 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió el éster metílico del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol). Después se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 2:1 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (120 mg, 56%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 372,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 32

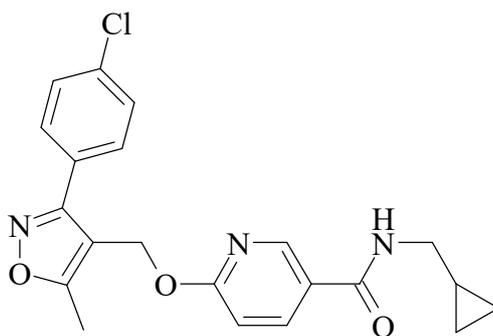
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida



15 A una solución del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) y el 3-amino-1-propanol (0,65 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron a 0°C el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100,8 mg, 0,65 mmol), la N-etildiisopropilamina (281,7 µl, 1,613 mmol) y el clorhidrato del N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidazol (126,2 mg, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante una noche. Por
20 concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 3:1 a 1:4) se proporcionó el compuesto del título (73 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 374,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

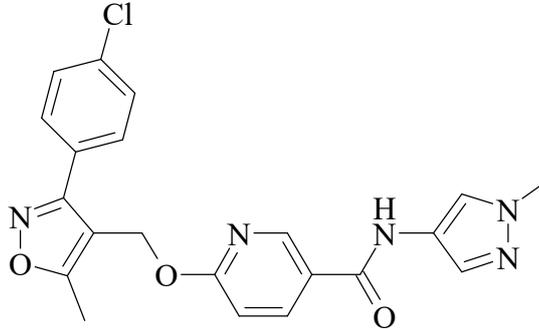
25 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida



30 Se añadió por goteo una solución del trimetilaluminio (2 M en tolueno, 401 µl, 0,8 mmol) a una solución de la ciclopropanometilamina (0,8 mmol) en dioxano (5 ml) (reacción exotérmica) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución del éster metílico del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotínico (72 mg, 0,2 mmol) en dioxano (2,5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 85 – 95°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato
35 de etilo de 100:0 a 1:1) se proporcionó el compuesto del título (56 mg, 70%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 398,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

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



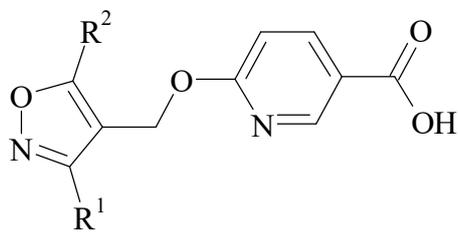
5

A una solución del ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (224 mg, 0,65 mmol) y la 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (0,65 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron a 0°C el hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100,8 mg, 0,65 mmol), la N-etildiisopropilamina (281,7 μ l, 1,613 mmol) y el clorhidrato del N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimidazol (126,2 mg, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 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 proporcionó el compuesto del título (201 mg, 73%), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM: m/e = 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

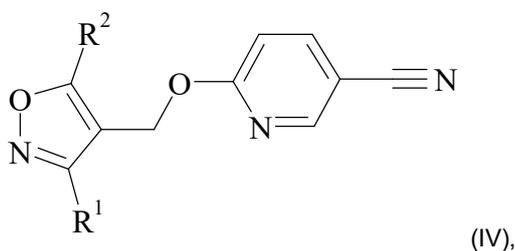
15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo:



5 en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y R² es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; que comprende en la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



10 para dar un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, que comprende los siguientes pasos de reacción:

15 a) hidrólisis de un compuesto de la fórmula (IV) en un disolvente, en presencia de una base; seguido de
 b) separación de las impurezas por filtración; seguido de
 c) adición de un ácido, en un disolvente; seguido de
 d) filtración, lavado con una mezcla de alcohol/agua secado de los cristales obtenidos de un compuesto de la fórmula (I);

20 en la que en el paso a) de 7 a 10 equiv. de base se emplean con respecto al compuesto de fórmula (IV); y en la que en el paso a) tiene lugar a una temperatura entre 50 °C y 60 °C.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es 4-fluoro-fenilo.

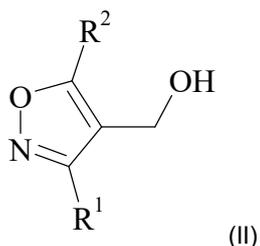
25 3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es metilo.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente empleado en el paso a) es una mezcla de agua con metanol, agua con etanol o agua con isopropanol.

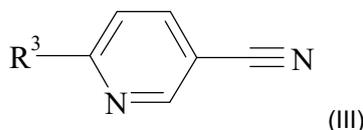
30 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que la base empleada en el paso a) es hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

35 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 y 4 a 5, en el que el ácido empleado en el paso c) es ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso y en el que el disolvente empleado en el paso c) es agua.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (IV) se prepara por reacción de un compuesto de la fórmula (II)



40 con un compuesto de la fórmula (III)



en la que R^3 es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, $-OS(O)_2$ -alquilo y $-OS(O)_2$ -arilo, en presencia de una base.

5 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV) comprende los pasos de reacción siguientes:

- 10 e) disolución de un compuesto de la fórmula (II) junto con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente; seguido de
 f) adición de esta solución a una suspensión de una base en un disolvente y reacción; seguido de
 g) neutralización por adición de un ácido en un disolvente; seguido de
 h) aislamiento del compuesto de la fórmula (IV) por un intercambio de disolvente a alcohol/agua y posterior filtración y secado.

15 9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que el compuesto de la fórmula (I) se preparó en un proceso compactado a través de reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV), seguido de conversión directa del compuesto de la fórmula (IV) sin aislarlo para dar un compuesto de la fórmula (I).

20 10. Un proceso compactado de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende los siguientes pasos de reacción:

- 25 r) disolución de un compuesto de la fórmula (II) junto con un compuesto de la fórmula (III) en un disolvente; seguido de
 s) adición de esta solución a una suspensión de una base en un disolvente y reacción; seguido de
 t) interrupción de la reacción; seguido de
 u) sustitución del disolvente por alcohol/agua; seguido de
 v) tratamiento con una base, en un disolvente; seguido de
 30 w) lavado de la mezcla de reacción acuosa con un disolvente para separar las impurezas; seguido de
 x) acidificación de la fase acuosa con un ácido; seguido de
 y) extracción del compuesto de la fórmula (I) con un disolvente; seguido de
 z) cristalización en un disolvente para obtener los compuestos de la fórmula (I).

35 11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que el compuesto de la fórmula (IV) se convierte para dar un compuesto de la fórmula (I) usando un proceso biocatalítico.

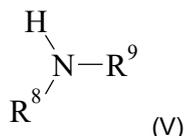
12. Un proceso biocatalítico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el biocatalizador empleado es una célula microbiana entera.

40 13. Un proceso biocatalítico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el biocatalizador empleado es una enzima.

45 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula (IV) es 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 a 14, en el que el compuesto de fórmula (I) es ácido 6-[3-(4-fluorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico; o sales del mismo.

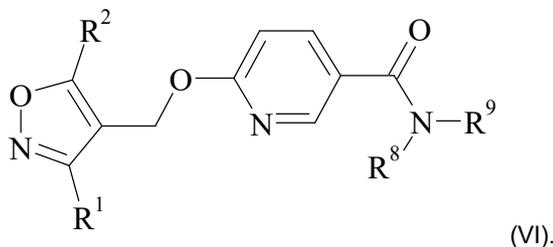
50 16. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, que comprende además la reacción de un compuesto de fórmula (I) o sales del mismo con un compuesto de fórmula (V) o sales del mismo,



55 en la que R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, en el que el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo u oxo; o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo o heteroarilo, en el

que el heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más halógenos, CN, alquilo, alcoxi, haloalquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, u oxo; con la condición de que R⁸ y R⁹ no sean ambos hidrógeno;

5 para dar un compuesto de la fórmula (VI) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo



17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende:

- 10 i) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como DMF, en presencia de TBTU y DIPEA, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tal como metanol, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- 15 ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como THF, en presencia de HOBT, DIPEA y EDAC, junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como DMF o THF, en presencia de CDI, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- 20 iv) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de Me₃Al, junto con un compuesto de la fórmula (V), en un disolvente, tal como dioxano, para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- v) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales o ésteres del mismo, en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de TBD, junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI); o
- 25 vi) la reacción de un compuesto de la fórmula (I) o sales del mismo, en un disolvente, tal como THF, en presencia de CDI, con o sin DMAP, y una base, tal como trietilamina (TEA), junto con un compuesto de la fórmula (V), para dar un compuesto de la fórmula (VI).

18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en el que el compuesto de la fórmula (V) se emplea en forma de sal, particularmente en forma de sal clorhidrato, que se convierte en la base libre del compuesto de la fórmula (V) por reacción con *tert*-butóxido de litio (LiOtBu), en un disolvente, antes de la reacción con un compuesto de la fórmula (I).

19. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que el compuesto de la fórmula (V) es el tiomorfolin-1,1-dióxido o HCl tiomorfolin-1,1-dióxido.

20. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que el compuesto de fórmula (VI) es (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorofenil)5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20 para la preparación de un compuesto de la fórmula (VI), que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (IV), seguido de la reacción del compuesto de la fórmula (IV) para dar un compuesto de la fórmula (I), seguido de la reacción del compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (V) para dar un compuesto de la fórmula (VI); en el que el compuesto de la fórmula (II) es el 3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetanol, en el que el compuesto de la fórmula (III) es el 6-cloronicotino-nitrilo, en el que el compuesto de fórmula (IV) es 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo, en el que el compuesto de fórmula (I) es ácido 6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]nicotínico, o sales de los mismos; en el que el compuesto de fórmula (V) es tiomorfolin-1,1-dióxido, o sales de los mismos; en el que el compuesto de fórmula (VI) es (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluoro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona, o sus sales farmacéuticamente aceptables.