



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0820112-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0820112-9

(22) Data do Depósito: 26/11/2008

(43) Data da Publicação do Pedido: 11/06/2009

(51) Classificação Internacional: C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 487/04; C07D 491/10; C07D 491/08; A61K 31/4439; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: EP 07122240.0 de 04/12/2007.

(54) Título: DERIVADOS DE ISOXAZOL-PIRIDINA, SEU USO E PROCESOS DE PREPARAÇÃO E MEDICAMENTO

(73) Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Sociedade Suíça. Endereço: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, SUIÇA(CH)

(72) Inventor: BERND BUETTELMANN; ROLAND JAKOB-ROETNE; HENNER KNUST; MATTHEW C. LUCAS; ANDREW THOMAS.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 15/01/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 15/01/2019

Assinado digitalmente por:

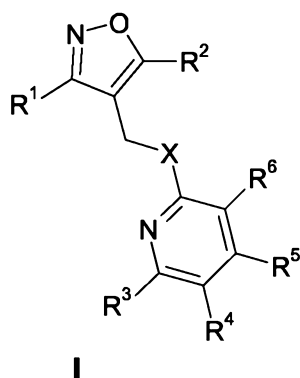
Alexandre Gomes Ciano

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"DERIVADOS DE ISOXAZOL-PIRIDINA, SEU USO E PROCESOS DE PREPARAÇÃO E MEDICAMENTO".

[001] A presente invenção se refere a derivados de isoxazol-piridina tendo afinidade e seletividade para sítio de ligação do receptor GABA A $\alpha 5$, sua fabricação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são úteis como aumentador cognitivo ou para o tratamento de distúrbios cognitivos tais como doença de Alzheimer.

[002] Em particular, a presente invenção refere-se a derivados de isoxazol-piridina de fórmula I



[003] onde X, R¹ a R⁶ são conforme descrito na reivindicação 1.

[004] Receptores para o principal neurotransmissor inibidor, ácido gama-aminobutírico (GABA), são divididos em duas classes principais: (1) receptores GABA A, que são membros da superfamília de canal de íon fechado por ligante, e (2) receptores GABA B, que são membros da família de receptor ligado à proteína G. O complexo de receptor GABA A que é um polímero de proteína heteropentamérica ligada à membrana é composto principalmente de subunidades α , β e γ .

[005] Atualmente um total de 21 subunidades do receptor GABA foram clonadas e sequenciadas. Três tipos de subunidades (α , β e γ) são requeridos para a construção de receptores GABA A recombinantes que imitam mais proximamente as funções bioquímicas, eletrofisiológicas e farmacológicas de receptores GABA A nativos

obtidos de célula cerebrais de mamífero. Há forte evidência que o sítio de ligação de benzodiazepina se encontre entre as subunidades α e γ . Dentre os receptores GABA A Recombinantes, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muitos efeitos dos subtipos BzR tipo I clássicos, enquanto os canais de íon $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ e $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ são chamados BzR tipo II.

[006] Foi mostrado por McNamara e Skelton em *Psychobiology*, 21:101-108 que o agonista inverso do receptor benzodiazepina β -CCM aumenta a aprendizagem espacial no labirinto aquático de Morris. No entanto, β -CCM e outros agonistas inversos do receptor benzodiazepina convencionais são pró-convulsivos ou convulsivos que previnem seu uso como agentes de aumento de cognição em seres humanos. Ainda, esses compostos são não-seletivos dentro das subunidades do receptor GABA A, enquanto um agonista parcial ou inverso integral de GABA A $\alpha 5$ que é relativamente livre de atividade nos sítios de ligação de receptor GABA A $\alpha 1$ e/ou $\alpha 2$ e/ou $\alpha 3$ pode ser usado para prover um medicamento que é útil para aumento de cognição com atividade pró-convulsiva reduzida ou sem nenhuma. É também possível usar agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que não são livres de atividade nos sítios de ligação de receptor GABA $\alpha 1$ e/ou $\alpha 2$ e/ou $\alpha 3$ mas que são funcionalmente seletivos para subunidades contendo $\alpha 5$. No entanto, agonistas inversos que são seletivos para subunidades GABA A $\alpha 5$ e são relativamente livres de atividade em sítios de ligação de GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ são preferidos.

[007] Os objetivos da presente invenção são compostos de fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis, a preparação dos compostos acima mencionados, medicamento contendo-os e sua fabricação bem como o uso dos compostos acima mencionados no controle ou prevenção de doenças, especialmente de doenças e distúrbios do tipo referido antes ou na fabricação de medicamentos correspondentes.

[008] A indicação mais preferida de acordo com a presente invenção é doença de Alzheimer.

[009] As definições que seguem dos termos gerais usados no presente relatório se aplicam sem importar se os termos em questão aparecem sozinhos ou em combinação.

[0010] Conforme aqui usado, o termo “alquila” significa um grupo de cadeia reta ou ramificada saturado contendo de a partir de 1 a 7 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila e similar. Grupos alquila preferidos são grupos com 1 a 4 átomos de carbono.

[0011] O termo “halo-C₁₋₇-alquila”, “C₁₋₇-haloalquila” ou “C₁₋₇-alquila opcionalmente substituída com halo” significa um grupo C₁₋₇-alquila conforme acima definido onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente flúor ou cloro, mais preferivelmente flúor. Exemplos de halo-C₁₋₇-alquila substituída incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila ou n-hexila substituída por um ou mais átomo(s) de Cl, F, Br ou I, em particular um, dois ou três flúor ou cloro, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos abaixo. Dentre os grupos halo- C₁₋₇-alquila preferidos estado diflúor- ou triflúor-metila ou –etila.

[0012] O termo “hidroxi- C₁₋₇-alquila”, “C₁₋₇-hidroxialquila” ou “C₁₋₇-alquila opcionalmente substituída com hidróxi” significa um grupo C₁₋₇-alquila conforme acima definido onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um grupo hidróxi. Exemplos de hidroxi- C₁₋₇-alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila ou n-hexila substituída por um ou mais grupo(s) hidróxi, em particular com um, dois ou três grupos hidróxi, preferivelmente com um grupo hidróxi, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos

exemplos abaixo.

[0013] O termo “ciano- C₁₋₇-alquila”, “C₁₋₇-cianoalquila” ou “C₁₋₇-alquila opcionalmente substituída com ciano” significa um grupo C₁₋₇ alquila conforme acima definido onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um grupo ciano. Exemplos de hidroxi-C₁₋₇-alquila incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila ou n-hexila substituída por um ou mais grupo(s) ciano, preferivelmente por um, dois ou três e mais preferivelmente por um grupo ciano, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos abaixo.

[0014] O termo “alcóxi” significa um grupo –O-R, onde R é alquila conforme acima definido.

[0015] O termo arila refere-se a um sistema de anel carbocíclico aromático monovalente, preferivelmente a fenila ou naftila, e mais preferivelmente a fenila. Arila é opcionalmente substituída conforme descrito aqui. Se não indicado mais, fenila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais, em particular com 1, 2 ou 3, e mais preferivelmente com 1 ou 2 substituintes selecionados de halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalquila ou C₁₋₇cicloalquila. O termo “aromático” significa aromático de acordo com a regra de Hückel. Uma molécula cíclica segue a regra de Hückel quando o número de seus elétrons π é igual a $4n+2$ onde n é zero ou qualquer número inteiro positivo.

[0016] O termo “halo” ou “halogênio” significa cloro, iodo, flúor e bromo.

[0017] O termo “C C₁₋₇-haloalcóxi” ou “halo- C₁₋₇-alcóxi” significa um grupo C C₁₋₇-alcóxi como definido acima onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente flúor ou cloro, mais preferivelmente flúor.

Exemplos de halo- C1-7-alcóxi incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila ou n-hexila substituída por um ou mais átomos de Cl, F, Br ou I, em particular um, dois ou três átomos de flúor ou cloro, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos abaixo. Dentre os grupos halo- C1-7-alcóxi preferidos estão diflúor- ou triflúor-metóxi ou -etóxi substituídos conforme descrito acima, preferivelmente –OCF₃.

[0018] O termo “cicloalquila” refere-se a um radical hidrocarbono cíclico saturado monovalente de 3 a 7 átomos de carbono no anel, preferivelmente 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[0019] O termo “heterocicloalquila” refere-se a um anel monocíclico saturado de 3 a 7 membros contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O ou S. Um ou dois heteroátomos no anel são preferidos. Preferidos são heterocicloalquila de 4 a 6 membros ou heterocicloalquila de 5 a 6 membros, cada uma contendo um ou dois heteroátomos no anel selecionados de N, O ou S. Exemplos de porções heterocicloalquila são tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila ou piperazinila. “Heterocicloalquila” é então um subgrupo de “heterociclila” como definido abaixo. Heterocicloalquila é opcionalmente substituída conforme aqui descrito.

[0020] O termo “heteroarila” refere-se a um anel monocíclico de 5 ou 6 membros aromático monovalente contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O ou S, os átomos no anel restantes sendo C. Preferivelmente, o anel heteroarila de 5 ou 6 membros contém um ou dois heteroátomos no anel. Heteroarilas de 6 membros são preferidas. Exemplos de porções heteroarila incluem, mas não estão limitados a, furanila, tiofenila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, 1,2,4-oxadiazolila ou 1,3,4-oxadiazolila. Grupos heteroarila

preferidos são piridinila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila ou 1,2,4-oxadiazolila.

[0021] O termo “heterociclila” ou “porção heterociclila” refere-se a um sistema de anel bicíclico de 9 a 10 membros monocíclicos de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente saturado monovalente onde um, dois, três ou quatro átomos de carbono no anel foram substituídos por N, O ou S, e com o ponto de ligação no anel saturado ou parcialmente insaturado do dito sistema de anel. Tais porções heterocíclica bicíclicas então incluem anéis aromáticos anelados para anéis saturados. Onde aplicável, “porção heterociclila” inclui ainda casos onde dois resíduos R’ e R” junto com o nitro ao qual eles estão ligados formam tal porção heterocíclica. Exemplos de heterociclila incluem, mas não estão limitados a, tetra-hidropiridinila, isocromanila, cromanila, oxetanila, isoxazolidinila, di-hidropiridazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila bem como morfolinila, tiomorfolinila, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazinila, 4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirimidinila, hexaidrotiopiranila ou 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.1]heptanila.

[0022] Exemplos de heterociclila substituída incluem, mas não estão limitados a, oxetan-3-ol, 3-oxoisazolindinila, 3-oxo-di-hidropiridazinila, 6-metil-3-oxo-di-hidropiridazinila, 2,2-dimetiltetra-hidropiranila, dióxido de tetra-hidrotiopiranila, N-metil-piperidinila, N-etil-piperidinila, N-isopropil-piperidinila, N-benzil-piperidinila, terc-butil éster do ácido piperidin-1-il-acético, etil éster do ácido piperidin-1-il-acético, N-(1-etilcarbamoilmetil-piperidinila), N-(1-ciclopropilcarbamoilmetilpiperidinila), N-{1[(2,2,2-trifluóretilcarbamoil)metil]piperidinila}, N-{1-[(2-hidroxietilcarbamoil)metil]piperidinila}, N-{1-[(tetra-hidropiran-4-ilcarbamoil)metil]piperidinila}, bem como 2-oxo-pirrolidinila, 4,4-difluórpiperidinila, dioxotiomorfolinila, 3,3-dimetil-morfolinila ou 1-metil-1,2,3,6-

tetra-hidropiridinila.

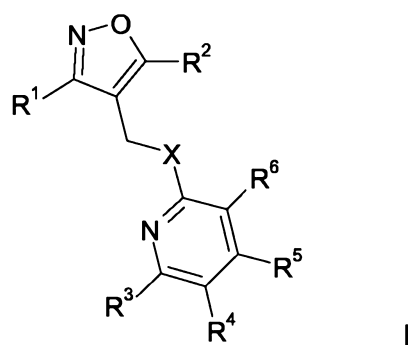
[0023] O termo “heterociclo espirocíclico” significa um sistema de anel bicíclico saturado onde os dois anéis têm um átomo de carbono em comum. O heterociclo espirociclo pode ser de a partir de 7 a 12 membros, preferivelmente de a partir de 7 a 11 membros. Como um exemplo para um heterociclo espirocíclico, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptila pode ser mencionada. O heterociclo espirocíclico pode ser opcionalmente substituído conforme aqui descrito.

[0024] O termo “oxo” quando se referindo a substituintes em heterocicloalquila, heterocíclico ou em um heterociclo significa que um átomo de oxigênio está ligado ao anel. Desta maneira, o “oxo” pode ou substituir dois átomos de hidrogênio em um átomo de carbono ou ele pode simplesmente ser ligado a enxofre, de maneira que o enxofre saia em forma oxidada, isto é, carregando um ou dois oxigênios.

[0025] Quando indicando o número de substituintes, o termo “um ou mais” significa de a partir de um substituinte até o número mais alto possível de substituição, isto é, substituição de um hidrogênio até a substituição de todos os hidrogênios por substituintes. Desta maneira, um, dois ou três substituintes são preferidos.

[0026] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” ou “sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável” compreende sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similar.

[0027] Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é baseada em AUTONOM® v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração de nomenclatura sistemática IUPAC. Em detalhes, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral (I)



[0028] onde

[0029] X é O ou NH;

[0030] R¹ é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halo,

[0031] R² é H ou CH₃ ou CF₃;

[0032] R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são cada um independentemente

[0033] H,

[0034] C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C₁₋₇alcóxi, opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO₂, S-C₁₋₇alquila, S(O)-C₁₋₇alquila benzilóxi, opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-R^a, onde R^a é hidróxi, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR^bR^c, onde R^b e R^c são cada um independentemente

[0035] H

[0036] C₁₋₇alquila, opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)_t-hidróxi,

[0037] ou ciano,

[0038] -(CH₂)_t-C₃₋₇cicloalquila, opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)_u-O-C₁₋₇alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CH(R_i)-C(O)OR_{ii}, onde R_i é H, benzila ou C₁₋₄alquila e R_{ii} é H ou C₁₋₇alquila, -S(O)₂-C₁₋₇alquila ou -S(O)₂-C₃₋₇cicloalquila - (CH₂CH₂O)_vR_{iii}, onde v é de a partir de 1 a 3, e R_{iii} é H ou C₁₋₇alquila, -(CH₂)_w-heteroarila ou -(CH₂)_w-arila, cada uma opcionalmente

substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, $-(CH_2)_x$ -heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, $-(CH_2)_y-C(O)Riv$, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e Riv é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, $-(CH_2)_z-C(O)NRvRvi$ ou $-(CH_2)_z NRvRvi-C(O)-C1-7alquila$ ou $-(CH_2)_z NRvRvi-C(O)-O-C1-7alquila$, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e Rv e Rvi são independentemente hidrogênio, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[0039] C3-7cicloalquila, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou Rv e Rvi junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais A ou Rb e Rc junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicla ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais A ou Rb e Rc junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirociclo de 7 a 12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que Rb e Rc não sejam simultaneamente H, A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN; B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila, benzilóxi ou C1-4haloalquila; E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila;

[0040] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0041] Em certas modalidades do composto de fórmula I, X é O ou NH. Cada uma dessas alternativas pode ser combinada com qualquer uma das modalidades conforme aqui descrito.

[0042] Ainda, deve ser compreendido que cada modalidade com

relação a um resíduo R1 a R6 específico conforme aqui descrito pode ser combinada com qualquer outra modalidade com relação a outro resíduo R1 a R6 conforme aqui descrito.

[0043] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R1 é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um, dois ou três halo. Substituintes halo preferidos são cloro e flúor. Preferivelmente, fenila é opcionalmente substituída com um, dois ou três, mais preferivelmente com um ou dois, substituintes halo selecionados de cloro ou flúor. Desta maneira, os substituintes halo estão localizados na posição orto, meta ou para ou nas posições meta e para do anel fenila com relação à ligação ao isoxazol.

[0044] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R2 é metila ou trifluormetila.

[0045] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R3, R4, R5 e R6 são conforme acima definido.

[0046] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R3 é H, halo, CN ou C1-7alquila. Preferivelmente, R3 é H, CN ou C1-4alquila. Mais preferivelmente R3, é H, CN ou metila.

[0047] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R6 é H, halo, CN ou C1-7alquila. Preferivelmente, R6 é H, halo ou C1-4alquila, mais preferivelmente, R6 é H, Br ou C1-4alquila. Mais preferivelmente ainda, R6 é H, Br ou metila.

[0048] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 e R5 são cada um independentemente conforme acima definido.

[0049] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 e R5 são cada um independentemente conforme acima definido e R3 e R6 são cada um independentemente H, halo, CN ou C1-7alquila.

[0050] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 ou R5, e em particular R4, é

[0051] H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais

halo, ciano ou hidróxi, C1-7alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO₂, S-C1-7alquila, S(O)-C1-7alquila benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-Ra, onde Ra é hidróxi, C1-7alcóxi, C1-7alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NRbRc, onde Rb e Rc são cada um independentemente H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)^t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)^t-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)^u-O-C1-7alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CHR_i-C(O)OR_{ii}, onde R_i é H, benzila ou C1-4alquila e R_{ii} é H ou C1-7alquila, -S(O)₂-C1-7alquila ou -S(O)₂-C3-7cicloalquila - (CH₂CH₂O)^vR_{iii}, onde v é de a partir de 1 a 3 e R_{iii} é H ou C1-7alquila, -(CH₂)^w-heteroarila ou -(CH₂)^w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)^x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)^y-C(O)R_{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R_{iv} é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, -(CH₂)^z-C(O)NR_vR_{vi} ou -(CH₂)^zNR_vR_{vi}-C(O)-C1-7alquila ou -(CH₂)^zNR_vR_{vi}-C(O)-O-C1-7alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R_v e R_{vi} são independentemente hidrogênio, C1-7alquila, opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[0052] C3-7cicloalquila, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais A ou R_v e R_{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais A, R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicila ou heteroarila, opcionalmente substituída com um ou mais A ou R_b e R_c

junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que Rb e Rc não sejam multaneamente H,

[0053] A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

[0054] B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila, benzilóxi ou C1-4haloalquila;

[0055] E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila;

[0056] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0057] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R₄ é

[0058] H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C1-7alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO₂, S-C1-7alquila, S(O)-C1-7alquila, benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-Ra, onde Ra é hidróxi, C1-7alcóxi, C1-7alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR_bR_c, onde R_b e R_c são cada um independentemente H, C1-7alquila, opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)^t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)^t-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)^u-O-C1-7alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CH(R_i)-C(O)OR_{ii}, onde R_i é H, benzila ou C1-4alquila e R_{ii} é H ou C1-7alquila, -S(O)₂-C1-7alquila ou -S(O)₂-C3-7cicloalquila - (CH₂CH₂O)^vR_{iii}, onde v é de a partir de 1 a 3 e R_{iii} é H ou C1-7alquila, -(CH₂)^w-heteroarila ou -(CH₂)^w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)^x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4 e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila,

opcionalmente substituída com um ou mais E, $-(CH_2)_y-C(O)R_{iv}$, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R_{iv} é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, $-(CH_2)_z-C(O)NR_vR_{vi}$ ou $-(CH_2)_z-NR_vR_{vi}-C(O)-C1-7alquila$ ou $-(CH_2)_z-NR_vR_{vi}-C(O)-O-C1-7alquila$, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R_v e R_{vi} são independentemente hidrogênio, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[0059] C3-7cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou R_v e R_{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A, R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicla ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais A ou R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que R_b e R_c não sejam simultaneamente H,

[0060] A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

[0061] B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila, benzilóxi ou C1-4haloalquila;

[0062] E seja halo, CN, NO_2 , hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila;

[0063] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0064] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R_4 é H.

[0065] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R_4 é C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi.

[0066] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R_4 é CN.

- [0067] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é halo.
- [0068] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é NO₂.
- [0069] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é -C(O)-Ra, onde Ra é hidróxi, C1-7alcóxi, C1-7alquila, fenóxi ou fenila.
- [0070] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, onde E é conforme acima descrito.
- [0071] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A. Preferivelmente, R4 em tal modalidade é uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A. A é conforme acima descrito. Como um exemplo para esta modalidade, R4 é oxetanila substituída com um OH.
- [0072] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R4 é -C(O)-NR^bR^c, onde R^b é H ou C1-7alquila e R^c é H, contanto que R^b e R^c não sejam simultaneamente H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)^t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)^t-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t seja 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)^u-O-C1-7alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CHRⁱ-C(O)ORⁱⁱ, onde Rⁱ é H, benzila ou C1-4alquila, e Rⁱⁱ é H ou C1-7alquila, -S(O)₂-C1-7alquila ou -S(O)₂-C3-7cicloalquila - (CH₂CH₂O)^vRⁱⁱⁱ, onde v é de a partir de 1 a 3 e Rⁱⁱⁱ é H ou C1-7alquila, -(CH₂)^w-heteroarila ou -(CH₂)^w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)^x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4 e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)^y-C(O)R^{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^{iv} é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, -(CH₂)^z-C(O)NR^vR^{vi} ou -(CH₂)^z NR^vR^{vi}-C(O)-C1-7alquila ou -(CH₂)^z NR^vR^{vi}-

C(O)-O-C1-7alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R_v e R_{vi} são independentemente hidrogênio, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[0073] C3-7cicloalquila, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou R_v e R_{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída com um ou mais A, R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterociclila ou heteroarila, opcionalmente substituída com um ou mais A ou R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de espirocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais A;

[0074] contanto que R_b e R_c não sejam simultaneamente H, e onde A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila, benzilóxi ou C1-4haloalquila;

[0075] E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila.

[0076] Exemplos para heteroarila nesta modalidade compreendem piridinila, pirazolila, isoxazolila, tiazolila ou 1,2,4-oxadiazolila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais E conforme aqui definido.

[0077] Exemplos de heterociclila em $-(CH_2)_x$ -heterociclila compreendem tetra-hidropiridinila, isocromanila, oxetanila, isoxazolidinila, di-hidropirazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, piperidinila ou pirrolidinila, cada uma opcionalmente conforme acima descrito.

[0078] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R_4 é $C(O)-NR_bR_c$, onde R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual

eles estão ligados formam uma porção heterocíclica opcionalmente substituída com um ou mais A conforme aqui definido.

[0079] Exemplos da porção heterociclila nesta modalidade incluem morfolinila, tiomorfolinila, 5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazol-[4,3-a]pirazinila ou 4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com um ou mais A conforme aqui definido.

[0080] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R₄ é –C(O)-NR_bR_c, onde R_b e R_c junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais A conforme aqui definido.

[0081] Exemplos para um heterociclo espirocíclico de 7 membros compreende 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptila opcionalmente substituída com um ou mais A conforme aqui definido.

[0082] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R₅ é

[0083] H, C₁₋₇alquila, opcionalmente substituída com um ou mais halo, hidróxi ou CN, benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, –C(O)-NR_bR_c, onde R_b e R_c são cada um independentemente H, heterocicloalquila de 3-7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A,

[0084] A é hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN;

[0085] E é halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila.

[0086] Em certas modalidades do composto de fórmula I, R₅ é

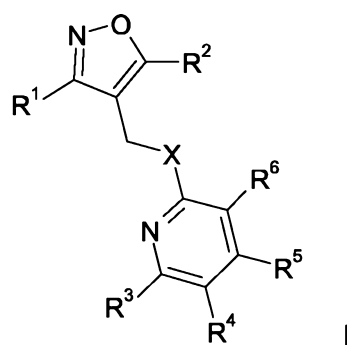
[0087] H, CF₃, benzilóxi, tetra-hidropiridinila opcionalmente substituída por uma metila, –C(O)-NR_bR_c, onde R_b e R_c são cada um independentemente H ou morfolinila.

[0088] Em certas modalidades da invenção, R₄ é conforme descrito

em qualquer uma das modalidades acima, R5 é H ou CF3, R3 e R6 são H, halo, CN ou C1-7alquila.

[0089] Em certas modalidades da invenção, R3, R4, R5 e R6 não são simultaneamente hidrogênio.

[0090] Uma certa modalidade da invenção compreende o composto de fórmula I



[0091] onde

[0092] X é O ou NH;

[0093] R1 é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halo,

[0094] R2 é H ou CH3 ou CF3;

[0095] R4 é H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C1-7alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO2, S-C1-7alquila, S(O)-C1-7alquila benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-Ra, onde Ra é hidróxi, C1-7alcóxi, C1-7alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NRbRc, onde Rb e Rc são cada um independentemente H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH2)t-hidróxi, ou ciano, -(CH2)t-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH2)u-O-C1-7alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CH(Ri)-C(O)ORii, onde Ri é H, benzila ou C1-4alquila e Rii é H ou C1-7alquila, -S(O)2-C1-7alquila ou -S(O)2-C3-7cicloalquila - (CH2CH2O)vRiii, onde v é de a partir de 1 a 3, e Riii é H ou C1-7alquila,

-(CH₂)_w-heteroarila ou -(CH₂)_w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)_x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)_y-C(O)Riv, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e Riv é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, -(CH₂)_z-C(O)NRvRvi ou -(CH₂)_z NRvRvi-C(O)-C1-7alquila ou -(CH₂)_z NRvRvi-C(O)-O-C1-7alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e Rv e Rvi são independentemente hidrogênio, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[0096] C3-7cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou Rv e Rvi junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A, Rb e Rc junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterociclila ou heteroarila, opcionalmente substituída com um ou mais A ou Rb e Rc junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que Rb e Rc não sejam simultaneamente H,

[0097] A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

[0098] B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila, benzilóxi ou C1-4haloalquila;

[0099] E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila;

[00100] R₅ seja H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou

mais halo, hidróxi ou CN, benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR_bR_c, onde R_b e R_c são cada um independentemente H, contanto que R_b e R_c não sejam simultaneamente H, heterocicloalquila de 3-7 membros, opcionalmente substituída com um ou mais A,

[00101] R₃ e R₆ sejam H, halo, CN ou C1-7alquila;

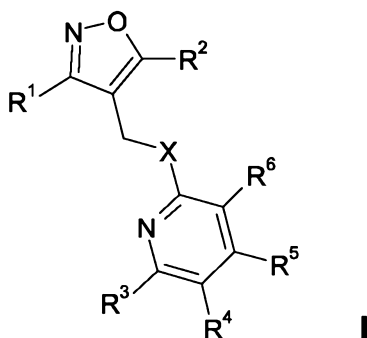
[00102] A seja hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

[00103] B seja halo, hidróxi, CN, C1-4alquila ou C1-4haloalquila; e

[00104] E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila,

[00105] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00106] Uma modalidade adicional da invenção são compostos de fórmula I



[00107] onde

[00108] X é O ou NH;

[00109] R₁ é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halo,

[00110] R₂ é C1-4alquila ou C1-4haloalquila;

[00111] R₃, R₄, R₅, e R₆ são cada um independentemente H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C1-7alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN,

halo, NO₂, benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-Ra, onde Ra é hidróxi, C1-7alcóxi, C1-7alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NRbRc, onde Rb e Rc são cada um independentemente H, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, hidróxi ou ciano, -(CH₂)^t-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)^u-O-C1-7alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CHR_i-C(O)OR_{ii}, onde R_i é H ou C1-4alquila e R_{ii} é H ou C1-7alquila, -(CH₂CH₂O)^vR_{iii}, onde v é de a partir de 1 a 3 e R_{iii} é H ou C1-7alquila, -(CH₂)^w-heteroarila ou -(CH₂)^w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)^x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C1-7alquila, C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)^y-C(O)R_{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R_{iv} é hidróxi, C1-7alquila, ou C1-7alcóxi, -(CH₂)^z-C(O)NR_vR_{vi}, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R_v e R_{vi} são independentemente hidrogênio, C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

[00112] C3-7cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou

[00113] mais A ou R_v e R_{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A, R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterociclila, opcionalmente substituída com um ou mais A ou R_b e R_c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou

[00114] mais A; -NRdRe, onde Rd e Re são cada um independentemente hidrogênio, C1-7alquila, -C(O)C1-7alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, -C(O)(CH₂)_m-O-C1-7alquila, onde m é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -C(O)C(O)OC1-7-alquila, -C(O)CH₂C(O)OC1-7-alquila, -C(O)Rvii, onde Rvii é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, cada uma opcionalmente substituída com um ou mais E, -C(O)-C3-7cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, -C(O)-Rviii, onde Rviii é 3 heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um ou mais A;

[00115] A é hidróxi, oxo, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, halo ou CN;

[00116] B é halo, hidróxi, CN, C1-4alquila ou C1-4haloalquila;

[00117] E é halo, CN, NO₂, hidróxi, C1-7alquila, C1-7alcóxi, C1-7haloalquila, C1-7hidroxialquila, C1-7cianoalquila, C1-7haloalcóxi ou C3-7cicloalquila;

[00118] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00119] Compostos preferidos de fórmula I da presente invenção são aqueles exemplificados nos exemplos dados abaixo. Particularmente preferidos são:

[00120] 2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,

[00121] N-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00122] N-etil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00123] N-(2-flúor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00124] N-(2,2-diflúor-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00125] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00126] N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

- [00127] (R,S)-N-(2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00128] N-(3-metoxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00129] N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00130] N-(2-etil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00131] N-(4-ciano-tiazol-2-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00132] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-piridin-2-ilmetil-nicotinamida,
- [00133] N-(6-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-piridazin-4-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00134] N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00135] N-ciclopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00136] N-ciclobutil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00137] N-ciclopentil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00138] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00139] (R,S)-N-(2,2-dimetil-tetra-hidro-piran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00140] N-(1,1-dioxo-hexaidro-1,6-tiopiran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00141] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-nicotinamida,

- [00142] N-(1-etil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00143] N-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00144] N-(1-benzil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00145] N-(1-etil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00146] ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético,
- [00147] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-{1-[(2,2,2-trifluóretilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-nicotinamida,
- [00148] N-{1-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00149] N-(4-flúor-fenil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00150] 4-benziloxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
- [00151] 1-metil-2'-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[4,4']bipiridinila,
- [00152] 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluóretil)-isonicotinamida,
- [00153] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-trifluorometil-nicotinamida,
- [00154] 5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00155] N-isopropil-5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00156] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-furan-3-ilmetil)-nicotinamida,
- [00157] [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-oxa-6-

aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,

[00158] isopropil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,

[00159] 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00160] 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propil)-nicotinamida,

[00161] 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00162] 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida,

[00163] 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00164] N-ciclopropilmetil-6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00165] 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00166] 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida,

[00167] 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00168] 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,

[00169] 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,

[00170] 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00171] 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00172] N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-

ilmetoxi]-nicotinamida,

[00173] 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00174] N-ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00175] 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00176] (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,

[00177] 3-{6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-oxetan-3-ol,

[00178] metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,

[00179] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00180] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,

[00181] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00182] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,

[00183] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00184] {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,

[00185] {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,

[00186] {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

[00187] 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-

trifluór-etil)-nicotinamida,

[00188] 6-[3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00189] 6-[3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00190] 6-[3-(4-fluór-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00191] 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida,

[00192] N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00193] N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00194] N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00195] 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00196] N-isopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida,

[00197] 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00198] 6-{[3-(4-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida,

[00199] N-ciclopropilmetil-6-{[3-(4-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida,

[00200] 6-{[3-(4-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-isopropil-nicotinamida,

[00201] N-ciclopropil-6-{[3-(4-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotinamida,

[00202] 6-{[3-(4-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-

(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00203] N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00204] N-(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00205] N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-tiofen-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00206] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,

[00207] (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[00208] N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00209] N-(2-isopropoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00210] N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00211] (3-hidroxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[00212] N-(2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00213] N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00214] N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00215] N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00216] N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00217] N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-

4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00218] N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00219] N-((1S,2R) e (1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00220] N-(2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00221] N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00222] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-nicotinamida,

[00223] N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00224] N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00225] N-(2-acetilamino-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00226] N-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00227] N-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00228] N-((S)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00229] N-((R)-1-hidroximetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00230] N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

- [00231] N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00232] N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00233] N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00234] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)-etil]-nicotinamida,
- [00235] N-(3-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00236] terc-butil éster do ácido 3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-azetidino-1-carboxílico,
- [00237] terc-butil éster do ácido (2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-etil)-carbâmico,
- [00238] N-(2,3-di-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00239] N-(3-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00240] N-(4-hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00241] N-(5-hidroxi-pentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00242] N-(6-hidroxi-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00243] (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
- [00244] ((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-

- 4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
- [00245] ((R)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
- [00246] N-(3-benziloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00247] [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [00248] [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [00249] metil éster do ácido (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
- [00250] (cis ou trans)-N-(3-benziloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00251] ácido (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
- [00252] N-(3-metil-oxetan-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00253] [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido butano-1-sulfônico,
- [00254] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00255] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00256] metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico,
- [00257] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,
- [00258] 1-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-1,2-di-hidro-pirazol-3-ona,
- [00259] N-(1-metil-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotinamida,

[00260] azetidin-1-il-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[00261] (3-metoxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,

[00262] [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiazolidin-3-il-metanona,

[00263] N-(1-ciano-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00264] 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-nicotinamida,

[00265] 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,

[00266] 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina,

[00267] 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina,

[00268] 5-metanossulfinil-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,

[00269] 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00270] N-isopropil-6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00271] 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00272] N-Isopropil-6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00273] 6-[3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00274] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,

- [00275] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,
- [00276] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00277] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00278] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00279] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
- [00280] 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
- [00281] 6-[3-(2,3-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
- [00282] 6-[3-(2,3-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00283] 6-[3-(2,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
- [00284] 6-[3-(2,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00285] 6-[3-(2,5-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
- [00286] 6-[3-(2,5-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00287] 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
- [00288] 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida,

- [00289] 6-[3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
- [00290] 6-[3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
- [00291] metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,
- [00292] 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida,
- [00293] N-isopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00294] [6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [00295] 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida,
- [00296] (1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
- [00297] N-ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00298] N-ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00299] metil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00300] etil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00301] (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00302] [6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- [00303] ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,
- [00304] (2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

- [00305] (2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00306] metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
- [00307] ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
- [00308] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00309] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,
- [00310] ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
- [00311] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi](2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
- [00312] ciclopropilmetil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
- [00313] (1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,
- [00314] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,
- [00315] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
- [00316] {6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
- [00317] etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
- [00318] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida,
- [00319] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etil)-nicotinamida,

- [00320] metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
- [00321] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00322] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,
- [00323] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropil-nicotinamida,
- [00324] Ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
- [00325] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
- [00326] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropilmetil-nicotinamida,
- [00327] {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
- [00328] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida,
- [00329] {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
- [00330] {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
- [00331] 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
- [00332] metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,
- [00333] N-isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00334] N-ciclopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

- [00335] N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00336] [6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [00337] N-etil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00338] N-metil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00339] [6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- [00340] N-(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00341] N-isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- [00342] 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00343] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
- [00344] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
- [00345] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00346] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00347] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
- [00348] N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
- [00349] N-ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
- [00350] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-

nicotinamida,

[00351] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

[00352] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

[00353] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,

[00354] N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00355] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,

[00356] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,

[00357] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

[00358] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-nicotinamida,

[00359] N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-1,6-tiofen-3-il)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00360] 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

[00361] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00362] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,

[00363] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,

[00364] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-

4-il)-nicotinamida,

[00365] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

[00366] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida,

[00367] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida,

[00368] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,

[00369] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida,

[00370] terc-butil éster do ácido 3-({6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridino-3-carbonil}-amino)-azetidino-1-carboxílico,

[00371] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida e 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

[00372] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,

[00373] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,

[00374] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,

[00375] N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00376] 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluór-1-metil-etil)-nicotinamida,

[00377] 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

[00378] N-isopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00379] N-ciclopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotinamida,

[00380] N-ciclopropilmetil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00381] 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

[00382] N-(2-hidroxi-etil)-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00383] N-etil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

[00384] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida,

[00385] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,

[00386] ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

[00387] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,

[00388] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

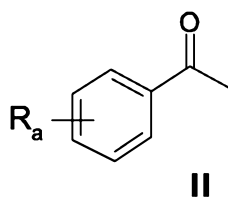
[00389] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

[00390] etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida ou

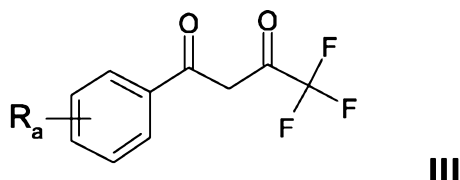
[00391] 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida.

[00392] Os presentes compostos de fórmula I (X =O) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados através de um processo compreendendo as etapas de:

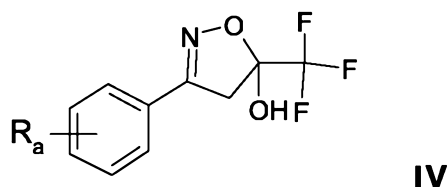
[00393] a) reação de um composto de fórmula II (R = halo, a = 0, 1, 2 ou 3):



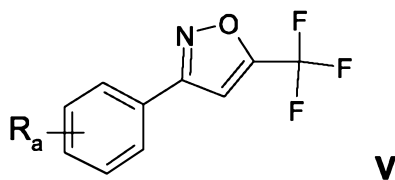
[00394] com trifluoracetato de etila em um solvente adequado, tal como terc-butilmetiléter, na presença de uma base, tal como metóxido de sódio, para dar um composto de fórmula III:



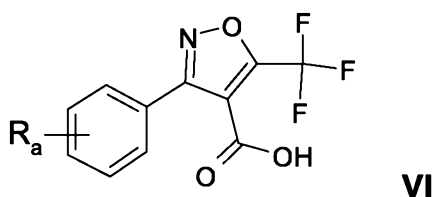
[00395] b) reação do composto de fórmula III com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base adequada, tal como hidróxido de sódio, em um solvente adequado, tal como etanol, para dar um composto de fórmula IV:



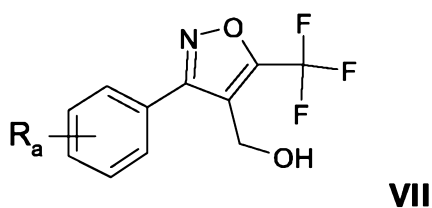
[00396] c) reação do composto de fórmula IV com ácido trifluoracético para dar um composto de fórmula V:



[00397] d) reação do composto de fórmula V com uma base, tal como BuLi e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, em um solvente adequado tal como THF seguido por dióxido de carbono para dar um composto de fórmula VI:

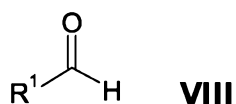


[00398] e) reação do composto de fórmula VI com uma base, tal como trietilamina, em um solvente adequado, tal como THF, seguido por reação com cloroformiato de etila e um agente de redução, tal como boroidreto de sódio, para dar um composto de fórmula VII:

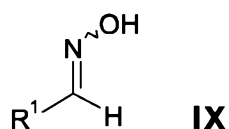


[00399] ou alternativamente,

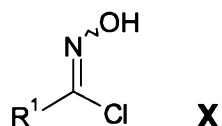
[00400] f) reação de um composto de fórmula VIII:



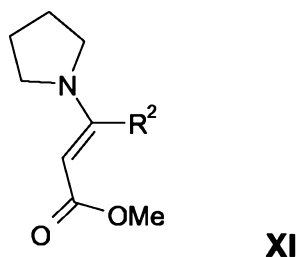
[00401] com cloridrato de hidroxilamina em um solvente adequado, tal como etanol e água, na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio aquoso, para dar um composto de fórmula IX:



[00402] g) reação do composto de fórmula IX com um agente de cloração tal como N-clorossuccinimida em um solvente adequado, tal como DMF, para dar um composto de fórmula X:

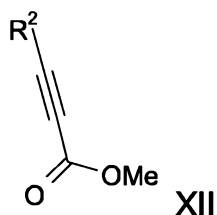


[00403] h1) e então ou reagindo o composto de fórmula X com um composto de fórmula XI:



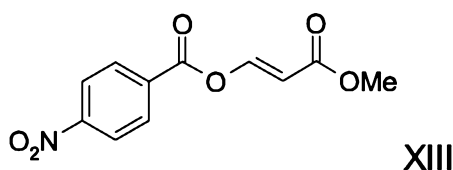
[00404] na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente adequado, tal como clorofórmio, ou alternativamente

[00405] h2) reação do composto de fórmula X com um composto de fórmula XII:

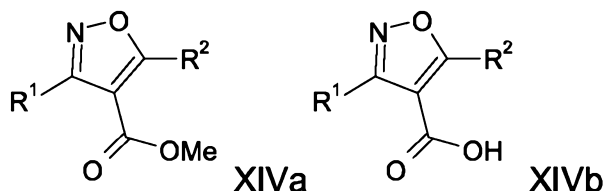


[00406] na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente adequado, tal como dietiléter, ou alternativamente

[00407] h3) reação do composto de fórmula X com um composto de fórmula XIII:

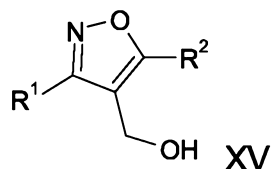


[00408] para dar um composto de fórmula XIV:

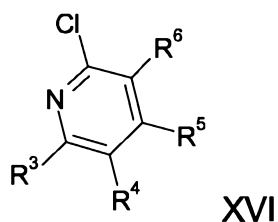


[00409] i) reação de um composto de fórmula XIVa com um agente de redução, tal como hidreto de lítio e alumínio, em um solvente adequado, tal como THF, para dar um composto de fórmula XV ou reação de um composto de fórmula XIV com um agente hidrolítico tal como NaOH ou LiOH em um solvente adequado tal como THF, MeOH ou EtOH, água, para dar um composto de fórmula XIVb seguido por

reação de um composto de fórmula XIVb com um agente de redução tal como hidreto de lítio e alumínio ou etilcloroformiato na presença de boroidreto de sódio em um solvente adequado tal como THF ou água para dar um composto de fórmula XV;

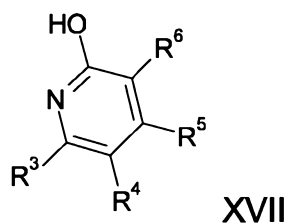


[00410] j1) reação de compostos de fórmula VII ou XIVa ou XIVb com um composto de fórmula XVI;

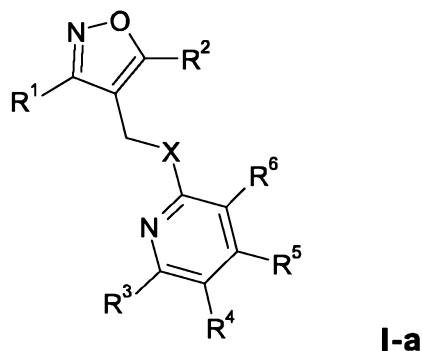


[00411] na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como THF, ou alternativamente

[00412] j2) reação de compostos de fórmula VII ou XIV com um composto de fórmula XVII:



[00413] na presença de trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato em um solvente adequado tal como THF para dar um composto de fórmula I-a (X = O):

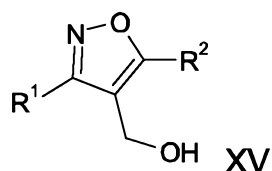


[00414] onde R1 a R3 são conforme descrito para a fórmula I acima,

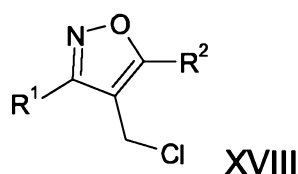
[00415] e, se desejado, conversão de um composto de fórmula I em um sal farmaceuticamente aceitável.

[00416] Os presentes compostos de fórmula I (X = NH) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados através de um processo compreendendo as etapas de:

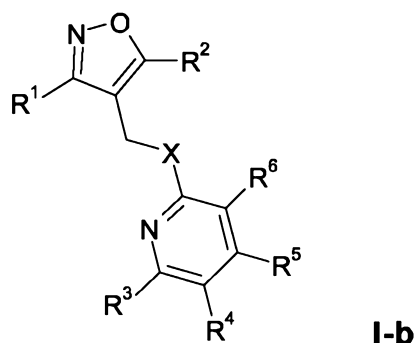
[00417] k) reação de um composto de fórmula XV ou VII:



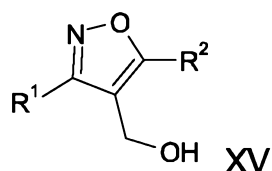
[00418] com cloreto de tionila em um solvente adequado, tal como diclorometano, para dar um composto de fórmula XVIII:



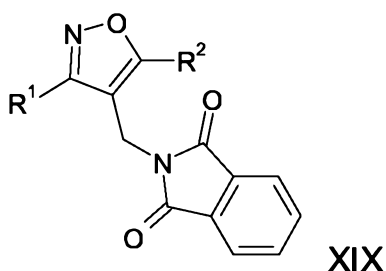
[00419] l) reação de um composto de fórmula XVIII na presença de uma base adequada, tal como KHMDS, com 2-aminopiridina em um solvente adequado, tal como THF, para dar um composto de fórmula 1-b (X=NH, R3-6 = H):



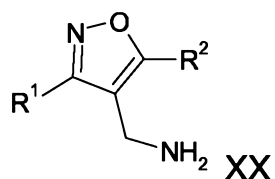
[00420] m) reação de um composto de fórmula XIV:



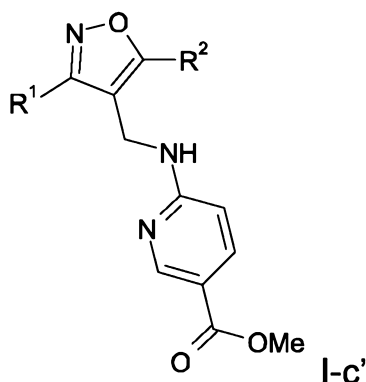
[00421] com ftalimida na presença de trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato em um solvente adequado, tal como THF, para dar um composto de fórmula XIX:



[00422] n) reação do composto de fórmula XIX com hidrazina para dar um composto de fórmula XX:

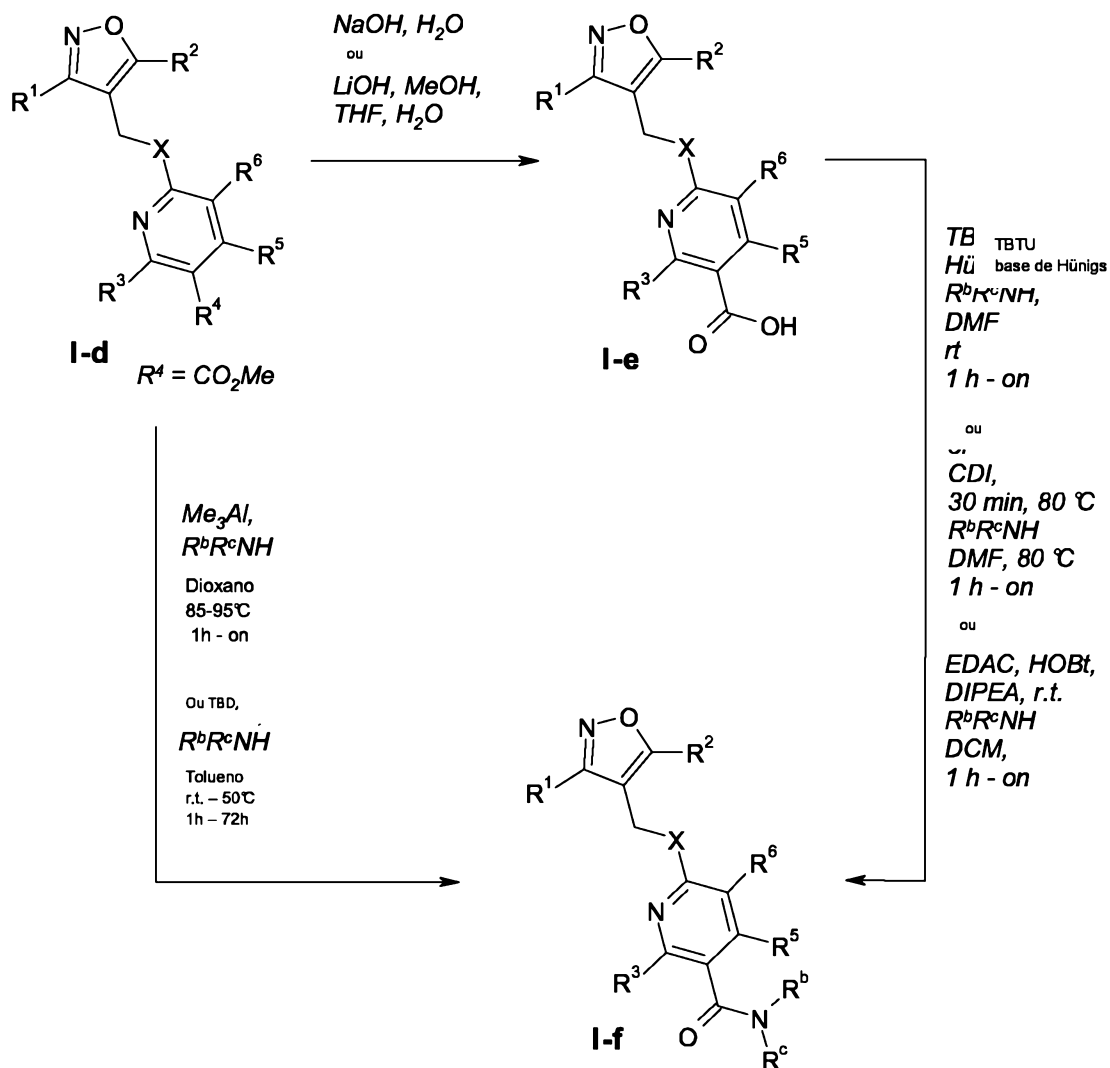


[00423] o) reação do composto de fórmula XX com metil 6-cloronicotinato na presença de uma base adequada, tal como N,N-diisopropil etil amina, em um solvente adequado, tal como DMSO, sob irradiação de micro-ondas em temperaturas elevadas, tal como 160°C, para dar um composto de fórmula I-c';

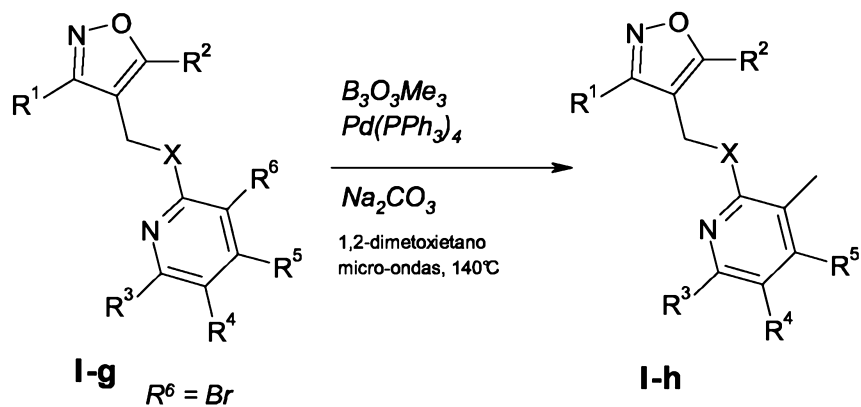


[00424] De acordo com os Esquemas 1-5, compostos de fórmula I podem ser preparados seguindo métodos padrão.

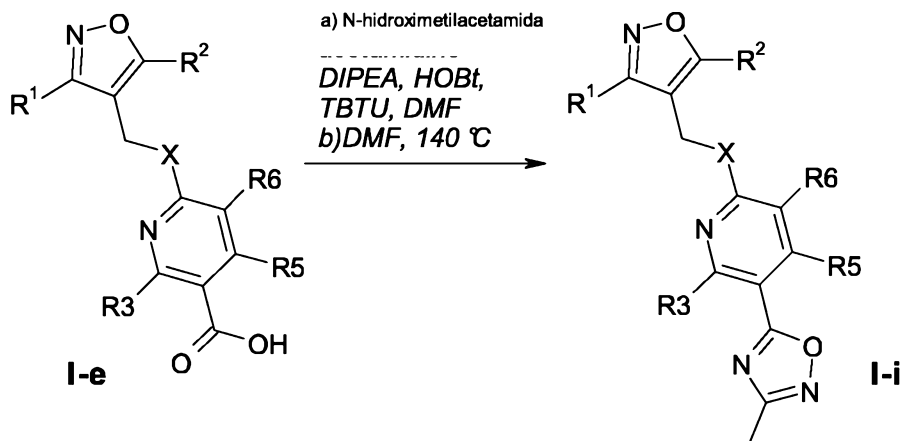
Esquema 1



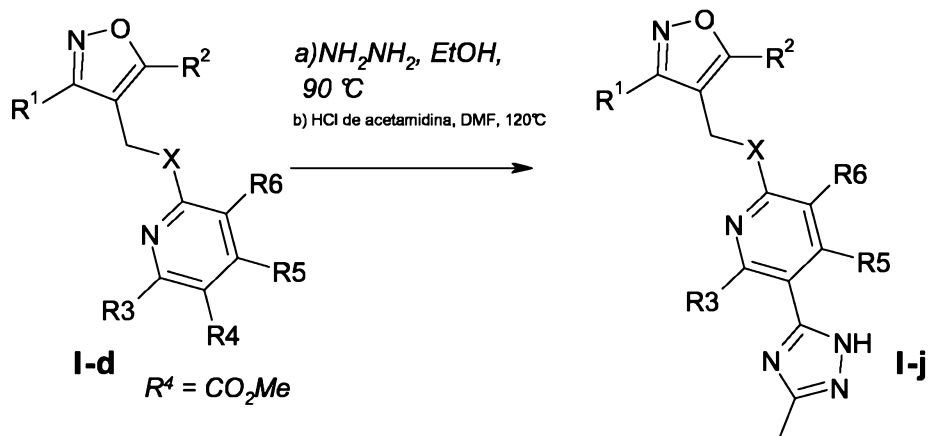
Esquema 2



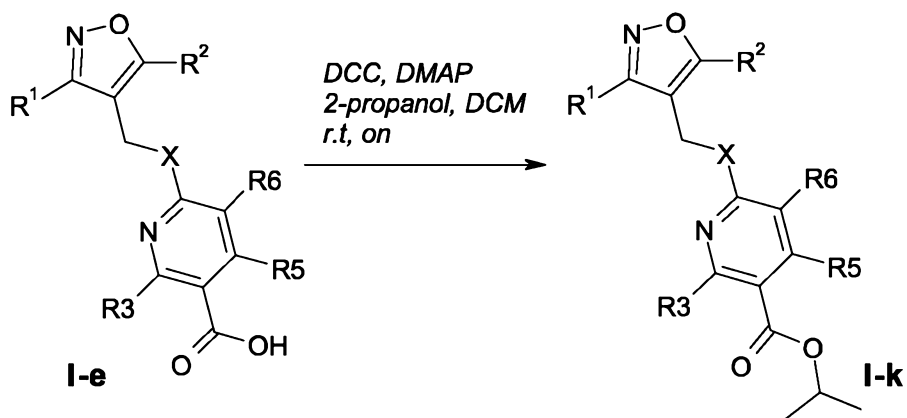
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



on = da noite para o dia

rt = temperatura ambiente

DMF = dimetilforamamida

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

HOBt = N1-hidroxibenzotriazol

DIPEA = N,N-di-isopropiletilamina

DCM = diclorometano

DMAP = N,N-dimetilamino-4-piridina

EtOH = etanol

EDAC = cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida

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

CDI = 1,1'-carbonildi-imidazol

[00425] Conforme mencionado antes, os compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente úteis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Foi constatado que os compostos da presente invenção são ligantes para receptores GABA A contendo a subunidade $\alpha 5$ e são então úteis em terapia onde aumento cognitivo é necessário.

[00426] Os compostos foram investigados de acordo com o teste dado a seguir:

[00427] Preparação de membrana e ensaio de ligação

[00428] A afinidade de compostos em subtipos de receptor GABA A foi medida através de competição por [3H]flumazenil (85 Ci/mmol; Roche) ligando a células HEG293 expressando receptores de rato (estavelmente transfectados) ou de humano (transientemente transfectados) de composição $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ e $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

[00429] Peletes de célula foram suspensos em tampão Krebs-tris (4,8 mM, CaCl_2 1,2 mM, MgCl_2 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM; pH 7,5; tampão de ensaio de ligação), homogeneizados através de polytron por cerca de 20 seg em gelo e centrifugados por 60 minutos a 4°C (50000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20000 rpm). Os peletes de célula foram ressuspensos em tampão Krebs-tris e homogeneizados através de polytron por cerca de 15 seg em gelo. Proteína foi medida (método

Bradford, Bio-Rad) e alíquotas de 1 mL foram preparadas e armazenadas a -80°C.

[00430] Ensaios de ligação de radioligante foram realizados em um volume de 200 mL (placas de 96 cavidades) que continham 100 mL de membranas celulares, [3H]flumazenila em uma concentração de 1 nM para subunidades $\alpha 1\alpha 2\alpha 3$ e 0,5 nM para subunidades $\alpha 5$ e o composto de teste na faixa de 10^{-10} a 10^{-6} M. Ligação não-específica foi definida por 10^{-5} M de diazepam e tipicamente representou menos do que 5% de ligação total. Os ensaios foram incubados para equilíbrio por 1 hora a 4°C e coletados em uni-filtros GF/C (Packard) através de filtragem usando um coletor Packard e lavagem com tampão de lavagem gelado (Tris 50 mM; pH 7,5). Após secagem, radioatividade retida no filtro foi detectada através de contagem por cintilação líquida. Valores K_i foram calculados usando Excel-Fit (Microsoft) e são as médias de duas determinações.

[00431] Os compostos dos exemplos acompanhantes foram testados no ensaio descrito acima, e os compostos preferidos foram constatados possuir um valor K_i para deslocamento de [3H]flumazenila de subunidades $\alpha 5$ do receptor GABA A de rato de 100 nM ou menos. Mais preferidos são compostos com um K_i (nM) < 35. Em uma modalidade preferida os compostos da invenção são seletivos para ligação para a subunidade $\alpha 5$ com relação às subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$.

“h” em hK_i significa “humano”.

Exemplo	hK_i GABAA α 5	Exemplo	hK_i GABAA α 5	Exempl o	hK_i GABAA α 5	Exempl o	hK_i GABAA α 5
1	36,5	14	2,5	27	2,7	40	13,8
2	3,1	15	5,2	28	2,8	41	9,3
3	31,1	16	3,9	29	3,9	42	13,7
4	60,8	17	7,7	30	13,1	43	12,3
5	13,1	18	19,4	31	2,1	44	10,1
6	22,2	19	13,1	32	8	45	8,4
7	14,2	20	21,6	33	4,9	46	13,1

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exempl o	hQui GABAAa 5	Exempl o	hQui GABAAa 5
8	4,3	21	2,8	34	6,3	47	11,8
9	2,9	22	4,6	35	9,4	48	38
10	4,4	23	6,5	36	9,9	49	12,1
11	2	24	35	37	7,3	50	20,2
12	2,2	25	20,2	38	43,5	51	50,8
13	2,6	26	1,3	39	5	52	16,8

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5
53	23,6	73	20,9	93	1,7	113	20,9
54	25,6	74	28,1	94	48,1	114	42,6
55	22,8	75	29,9	95	45,6	115	4,5
56	35,1	76	11,7	96	13,4	116	22,3
57	32,1	77	4,6	97	27,4	117	2,1
58	37,8	78	40,7	98	7,8	118	1,3
59	55,4	79	68,1	99	8,1	119	0,7
60	38,7	80	44,4	100	7,6	120	1,1
61	18,4	81	15,1	101	3,9	121	0,8
62	14,6	82	16,8	102	19,5	122	2,9
63	10,7	83	4,7	103	16,2	123	5,4
64	34,4	84	4,5	104	39,5	124	7,5
65	24,4	85	9,8	105	1,2	125	2,7
66	1,4	86	3,6	106	1,5	126	4,7
67	47,3	87	4,6	107	0,7	127	2,4
68	18,6	88	17,4	108	1,1	128	88,5
69	2,95	89	3	109	0,8	129	24,3
70	53,1	90	3,2	110	13	130	30,8
71	80,8	91	2,3	111	10,4	131	34
72	19,3	92	41,3	112	4,7	132	28,3

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5
133	41,6	153	65,7	173	5,9	193	2,3
134	23,8	154	53,2	174	7,6	194	2,1
135	22,1	155	24	175	3,7	195	1,7
136	57	156	29,8	176	7,4	196	0,7
137	19,8	157	26,3	177	6,5	197	11

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5
138	33,3	158	31,7	178	29,2	198	6,5
139	16,5	159	27,9	179	9,4	199	2,8
140	57,8	160	87,3	180	7,2	200	3,9
141	22,5	161	27,4	181	19,2	201	1,7
142	33,5	162	10,4	182	10,1	202	1,6
143	38,4	163	37,3	183	10	203	4,8
144	12,5	164	5,9	184	7,8	204	4,4
145	58,9	165	10,6	185	4,5	205	4
146	5,9	166	8,8	186	2,3	206	1,8
147	4,1	167	69,3	187	73,4	207	10,9
148	7,1	168	17,8	188	7,7	208	0,7
149	4,5	169	15,4	189	41,3	209	2,3
150	5,6	170	19,4	190	1	210	5
151	84,5	171	14,9	191	5	211	2,7
152	39,7	172	25,9	192	2,9	212	2

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5
213	1,6	233	32,2	253	0,8	273	0,6
214	4,3	234	0,6	254	4,1	274	14,6
215	2,3	235	1,9	255	0,8	275	1,1
216	4,5	236	36,7	256	0,8	276	10,1
217	8,4	237	1,1	257	0,5	277	1,5
218	2	238	34,9	258	1,3	278	1,6
219	2,2	239	3,6	259	0,7	279	1,3
220	2,6	240	13,9	260	0,5	280	1,1
221	4,1	241	16	261	26,5	281	4
222	8,2	242	37,3	262	5,2	282	6,8
223	26,1	243	2,9	263	2,4	283	22,3
224	41,9	244	5,1	264	2,3	284	0,5
225	20,2	245	3,3	265	27,3	285	1,1
226	2,6	246	1,1	266	4,3	286	2
227	48	247	17,7	267	9,3	287	19,2
228	37,1	248	28,1	268	3,3	288	0,4
229	47,7	249	3,2	269	6,7	289	0,3
230	1,2	250	3,1	270	0,4	290	0,6
231	28	251	0,9	271	3,8	291	1,2
232	1,4	252	1	272	1,1	292	0,4

Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5	Exemplo	hQui GABAAa5
293	1,2	313	3	333	13,1	353	5,5
294	0,3	314	5,6	334	21,2	354	10,7
295	0,4	315	8,1	335	37,6	355	4,3
296	4,1	316	36,2	336	40,7	356	13,1
297	0,5	317	3,1	337	9,5	357	~20
298	0,6	318	4,8	338	23,3	358	17,8
299	0,5	319	20,2	339	23,1	359	13,1
300	1,6	320	6	340	19,4	360	18,9
301	0,3	321	21,4	341	29,2	361	19
302	0,3	322	17,7	342	15,1	362	8
303	0,3	323	7,3	343	12,4	363	19,9
304	3,8	324	10,6	344	5,6	364	13,6
305	0,6	325	9	345	6,4	365	8
306	0,3	326	27,7	346	10,9	366	6,8
307	0,6	327	13,9	347	7,1	367	13,5
308	0,2	328	17,4	348	10,3	368	44,9
309	0,6	329	12,9	349	39,9	369	9,3
310	0,4	330	15,1	350	22,9	370	21,4
311	0,1	331	17,8	351	55,5	371	14,1
312	11,3	332	22,6	352	8	372	18,5

[00432] Os compostos de fórmula I bem como seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas duras e moles, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, no entanto, ser também realizada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções para injeção.

[00433] Os compostos de fórmula I e seus sais de adição farmacologicamente úteis podem ser processados com excipientes farmacologicamente inertes, orgânicos ou orgânicos, para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina

dura. Lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais, etc, podem ser usados como tais excipientes, por exemplo, para comprimidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Excipientes adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, semissólidos e polióis líquidos, etc.

[00434] Excipientes adequados para a fabricação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, etc.

[00435] Excipientes adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol, óleos vegetais, etc.

[00436] Excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos, etc.

[00437] Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter preservativos, solubizadores, estabilizadores, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variação da pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

[00438] A dosagem pode variar dentro de limites amplos e vai, com certeza, ser ajustada às necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, no caso de administração oral uma dosagem diária de cerca de 0,1 a 1000 mg por pessoa de um composto de fórmula geral I deve ser apropriada, embora o limite superior possa ser também excedido quando necessário.

[00439] Os exemplos que seguem ilustram a presente invenção sem limitá-la. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

EXEMPLO A

[00440] Os comprimidos da composição que segue são fabricados

da maneira comum:

mg/comprimido	
Substância ativa	5
Lactose	45
Amido de milho	15
Celulose microcristalina	34
Estearato de magnésio	1
Peso do comprimido	100

EXEMPLO B

[00441] Cápsulas da composição que segue são fabricadas:

mg/cápsula	
Substância ativa	10
Lactose	155
Amido de milho	30
Talco	5
Peso de enchimento da cápsula 200	

[00442] A substância ativa, lactose e amido de milho são primeiro misturados em um misturador e então em uma máquina de cominuição. A mistura é retornada para o misturador, o talco é adicionado a ela e misturado completamente. A mistura é cheia pela máquina em cápsulas de gelatina dura.

EXEMPLO C

[00443] Os supositórios que seguem são fabricados:

mg/sup.	
Substância ativa	15
Massa do supositório	1285
Total	1300

[00444] A massa do supositório é derretida em um recipiente de vidro ou aço, misturada completamente e esfriada para 45°C. Com o que uma substância ativa em pó fino é adicionada a ela e agitada até que ela

tenha dispersado completamente. A mistura é vertida em moldes de tamanho adequado, deixada esfriar, os supositórios são então removidos dos moldes e embalados individualmente em papel de cera ou folha de metal.

[00445] Os exemplos 1-372 que seguem são providos para ilustração da invenção. Eles não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção, mas apenas como sendo representativos do mesmo.

Exemplo 1

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

[00446] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (100 mg, 0,53 mmol) em THF (6 mL) foram adicionadas 2-hidroxipiridina (50 mg, 0,53 mmol) e tributil fosfina (206 µL, 0,79 mmol) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Após esfriar para 0°C, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (137 mg, 0,79 mmol) foi adicionada. A solução laranja resultante foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente seguido por 2,5 h a 50°C. Então trifenilfosfina (208 mg, 0,79 mmol), 2-hidroxipiridina (50 mg, 0,53 mmol) e dietil azodicarboxilato (127 µL, 0,79 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada por 4 horas a 50°C. A mistura de reação foi então evaporada. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 95:5 a 0:100) deu o composto do título (36 mg, 25%) como um óleo incolor. MS: m/e = 267,2 [M+H]⁺.

Exemplo 2

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

[00447] A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 48 mg, 1,1 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionada uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmol) em THF (3 mL) a 0°C e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 30 min. Então uma solução de 2-flúor-6-metilpiridina

(122 mg, 1,1 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada em gotas a 0°C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi então vertida em cloreto de sódio aquoso (saturado) e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram então lavadas com água e salmoura e então secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 4:1) deu o composto do título (135 mg, 48%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: m/e = 281,1 [M+H]⁺.

Exemplo 3

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

[00448] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmol) em THF (12 mL) foram adicionadas 2-hidroxi-5-bromopiridina (191 mg, 1,1 mmol) e trifenilfosfina (393 mg, 1,5 mmol) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então dietil azodicarboxilato (233 µL, 1,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 3 h em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (144 mg, 42%) como uma goma incolor. MS: m/e = 345,0/347,1 [M+H]⁺.

Exemplo 4

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

[00449] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (95 mg, 0,50 mmol) em THF (6 mL) foram adicionadas 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina (90 mg, 0,55 mmol) e trifenilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então dietil azodicarboxilato (120 µL, 0,75 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2,5 h a 50°C. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 95:5 a 0:100) deram o composto do título (86 mg, 51%) como um óleo incolor. MS: m/e =

335,3 [M+H]⁺.

Exemplo 5

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinonitrila

[00450] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (220 mg, 1,16 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 996 mg, 22,8 mmols). Após agitar por 0,5 h em temperatura ambiente 6-cloronicotinonitrila (161 mg, 1,16 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 5 h em temperatura ambiente. Ela foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada com ácido cítrico aquoso (10%, 10 mL), água (10 mL) e cloreto de sódio aquoso (saturado, 10 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (10 mL). Após secagem em sulfato de sódio e purificação concentração através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 90:10 a 60:40) foi obtido o composto do título (307 mg, 91%) como um sólido branco. MS: m/e = 292,1 [M+H]⁺.

Exemplo 6

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

[00451] Conforme descrito para o exemplo 4, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (200 mg, 1,06 mmol) foi convertido usando 2-hidroxi-5-nitro-piridina em vez de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 80:0:20 a 50:30:20, 122 mg, 37%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 312,2 [M+H]⁺.

Exemplo 7

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

[00452] Conforme descrito para o exemplo 5, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (200 mg, 1,06 mmol) foi convertido usando metil 6-cloronicotinato em vez de 6-cloronicotinonitrila no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 70:30, 191 mg, 42%) que foi

obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 325,3 [M+H]⁺.

Exemplo 8

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

a) Ácido 6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00453] A uma solução de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (3,89 g, 120 mmols) em etanol (40 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (1 M, 36,0 mL, 36,0 mmols). Após aquecer em refluxo por 2 h ela foi esfriada para temperatura ambiente e concentrada. Adição de hidróxido de sódio aquoso (1 M, 50 mL) foi seguida por lavagem com terc-butilmetiléter (100 mL). A fase aquosa foi acidificada com cloreto de hidrogênio aquoso (conc.) para pH=1 e extraída com t-butilmetiléter (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (50 mL) e cloreto de sódio aquoso (saturado, 50 mL). Secagem em sulfato de sódio e concentração deram o composto do título (1,68 g, 45%) como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 309,3 [M-H]⁻.

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

[00454] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) (2 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (114 mg, 0,35 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (275 µL, 1,6 mmol) e metilamina (solução 1 M em MeOH, 354 µL, 0,35 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (40 mg, 33%) como um sólido esbranquiçado MS: m/e = 324,4 [M+H]⁺.

Exemplo 9

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

[00455] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico 100 mg, 0,32 mmol) foi convertido,

usando etilamina em vez de metilamina, no composto do título (90 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 338,4$ $[M+H]^+$.

Exemplo 10

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

[00456] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 2-fluoretilamina em vez de metilamina, no composto do título (109 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 356,3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 11

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

[00457] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 2,2-difluoretilamina em vez de metilamina, no composto do título (96 mg, 80%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 374,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 12

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida

[00458] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (228 mg, 0,71 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (552 μ L, 3,22 mmols) e 2,2,2-trifluoretilamina 77 μ L, 0,77 mmol). A mistura resultante foi agitada por 12 h em temperatura ambiente. Após diluição com acetato de etila (20 mL) ela foi lavada com água (20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 40 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada. Purificação através de cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80) deu o

composto do título (213 mg, 84%) como um sólido branco. MS: m/e = 392,2 [M+H]⁺.

Exemplo 13

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

[00459] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez de metilamina, no composto do título (92 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 354,4 [M+H]⁺.

Exemplo 14

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

[00460] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando (R,S)-1-amino-2-propanol, em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 50:50:0 a 0:95:5, 142 mg, 60%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 368,1 [M+H]⁺.

Exemplo 15

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

[00461] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (114 mg, 0,35 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (275 µL, 1,6 mmol) e 3-metoxipropilamina (36 µL, 0,35 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de HPLC preparativa em fase reversa eluindo com acetonitrila/água [0,1% aq NH₃ (25%)] deram

o composto do título (101 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 382,5 [M+H]⁺.

Exemplo 16

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

[00462] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,50 mmol) foi convertido usando aminometilciclopropano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50, 142 mg, 78%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 364,3 [M+H]⁺.

Exemplo 17

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

[00463] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 2-etilbutilamina em vez de metilamina, no composto do título (121 mg, 95%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 394,4 [M+H]⁺.

Exemplo 18

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

[00464] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado 1,1'-carbonil-di-imidazol (115 mg, 0,71 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 0,5 h a 80°C. Após esfriar para temperatura ambiente 5-aminometil-isoxazolidin-3-ona (82 mg, 0,71 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada por 1 h nesta temperatura e por 2 h a 80°C. Ela foi diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água (10 mL) e cloreto de sódio aquoso (saturado, 10 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada. Purificação através de cromatografia

(SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 40:60:0 a 0:90:10) deu o composto do título (13 mg, 5%) como um sólido branco. MS: m/e = 409,3 [M+H]⁺.

Exemplo 19

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

[00465] Conforme descrito para o exemplo 18, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilamina em vez de aminometil-isoxazolidin-3-ona no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 90:10 a 40:60, 97 mg, 34%) que foi obtido como um óleo marrom-claro. MS: m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Exemplo 20

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

[00466] Conforme descrito para o exemplo 18, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-metilamina em vez de aminometil-isoxazolidin-3-ona no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 30:70:0 a 0:95:5, 97 mg, 35%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 430,2 [M+H]⁺.

Exemplo 21

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

[00467] Conforme descrito para o exemplo 18, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando 2-aminometil-tiazol-4-carbonitrila em vez de aminometil-isoxazolidin-3-ona no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 90:10 a 40:60, 188 mg, 68%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Exemplo 22**6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-piridin-2-ilmetil-nicotinamida**

[00468] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando 2-(aminometil)piridina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 50:50:0 a 0:95:5, 191 mg, 74%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 401,2 [M+H]⁺.

Exemplo 23**N-(6-Metil-3-oxo-2,3-di-hidro-piridazin-4-ilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00469] Conforme descrito para o exemplo 18, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando 4-aminometil-6-metil-2H-piridazin-3-ona em vez de aminometil-isoxazolidin-3-ona no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 20:80:0 a 0:90:10, 231 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 432,3 [M+H]⁺.

Exemplo 24**terc-Butil éster do ácido {[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-acético**

[00470] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de terc-butil éster de glicina em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (111 mg, 81%) que foi obtido MS: m/e = 424,3 [M+H]⁺.

Exemplo 25**Etil éster do ácido 2-{{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-propiónico**

[00471] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de etiléster de DL-alanina em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (23 mg, 17%) que foi obtido como uma goma amarelo-claro. MS: $m/e = 410,1 [M+H]^+$.

Exemplo 26

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

[00472] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando isopropilamina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto do título (110 mg, 97%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 352,5 [M+H]^+$.

Exemplo 27

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

[00473] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 148 mg, 68%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 350,2 [M+H]^+$.

Exemplo 28

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

[00474] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando ciclobutilamina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto do título (66 mg, 56%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 364,4 [M+H]^+$.

Exemplo 29

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

[00475] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando ciclopentilamina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no

composto do título (98 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco.

MS: m/e = 378,4 [M+H]⁺.

Exemplo 30

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

[00476] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando ciclo-hexilamina em vez de metilamina, no composto do título (126 mg, 100%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,3 [M+H]⁺.

Exemplo 31

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00477] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 231 mg, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 394,1 [M+H]⁺.

Exemplo 32

(R,S)-N-(2,2-Dimetil-tetra-hidro-piran-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00478] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando (R,S)-2,2-dimetil-4-aminotetra-hidropirano, em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 70:30 a 30:70, 140 mg, 52%) que foi obtido como um sólido incolor. MS: m/e = 422,2 [M+H]⁺.

Exemplo 33

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

[00479] Conforme descrito para o exemplo 18, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido usando 1,1-dióxido de 4-amino-tetra-hidro-tiopirano, em vez de aminometil-isoxazolidin-3-ona, no composto do título (164 mg, 58%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 442,2 [M+H]⁺.

Exemplo 34

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

[00480] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (114 mg, 0,35 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (275 µL, 1,6 mmol) e 1-metilpiperidin-4-amina (41 mg, 0,35 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de HPLC preparativa em fase reversa eluindo com acetonitrila/água [0,1% aq NH₃ (25%)]. Então o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água, o extrato orgânico foi lavado com hidrogeno carbonato de sódio aquoso (saturado), seco em sulfato de sódio e concentrado para dar o composto do título (94 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 407,5 [M+H]⁺.

Exemplo 35

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

[00481] Conforme descrito para o exemplo 34, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 1-etilpiperidin-4-amina em vez de 1-metilpiperidin-4-amina, no composto do título (99 mg, 73%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 421,1 [M+H]⁺.

Exemplo 36

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

nicotinamida

[00482] Conforme descrito para o exemplo 34, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando N-isopropil-4-aminopiperidina em vez de 1-metilpiperidin-4-amina, no composto do título (110 mg, 73%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 435,4 [M+H]⁺.

Exemplo 37**N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00483] Conforme descrito para o exemplo 34, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 4-amino-1-benzilpiperidina em vez de 1-metilpiperidin-4-amina, no composto do título (120 mg, 77%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 483,3 [M+H]⁺.

Exemplo 38**terc-Butil éster do ácido 3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidino-1-carboxílico**

[00484] Conforme descrito para o exemplo 34, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando (+/-)-3-amino-1-N-Boc-piperidina em vez de 1-metilpiperidin-4-amina, no composto do título (96 mg, 61%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 493,3 [M+H]⁺.

Exemplo 39**N-(1-Etil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00485] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 3-amino-N-etilpiperidina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto do título (64 mg, 95%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 421,3 [M+H]⁺.

Exemplo 40**Etil éster do ácido (3-[[6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético**

[00486] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (500 mg, 1,6 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (569 mg, 1,8 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (1,38 mL, 8,1 mmols) e cloridrato de etil éster do ácido (3-amino-piperidin-1-il)-acético (459 mg, 1,8 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1 e então diclorometano:metanol = 9:1) deram o composto do título (622 mg, 81%) como uma goma marrom-claro. MS: m/e = 479,1 [M+H]⁺.

Exemplo 41**Ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético**

[00487] A uma solução de etil éster do ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (538 mg, 1,1 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada uma solução de monidrato de hidróxido de lítio (94 mg, 2,2 mmols) em água (5 mL) e metanol (1 mL) adicionado e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi acidificada para pH 4 com HCl (25%, 3 gotas) e metanol (2 gotas) adicionado. Uma goma começou a se formar e a mistura foi esfriada para 0o C por 1,5 hora e então a camada aquosa foi decantada. Trituração com dietiléter e hexano deu o composto do título (420 mg, 83%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 449,0 [M-H]⁻.

Exemplo 42**N-(1-Etilcarbamoilmetil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-**

ilmetoxi)-nicotinamida

[00488] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmol) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido, usando etilamina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto do título (47 mg, 63%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado após trituração com água. MS: m/e = 478,3 [M+H]⁺.

Exemplo 43**N-(1-Ciclopropilcarbamoilmetil-piperidin-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00489] Conforme descrito para o exemplo 42, ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de metilamina, no composto do título (52 mg, 63%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 490,5 [M+H]⁺.

Exemplo 44**6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-{1-[(2,2,2-trifluóretilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-nicotinamida**

[00490] Conforme descrito para o exemplo 42, ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de metilamina, no composto do título (51 mg, 62%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 532,0 [M+H]⁺.

Exemplo 45**N-{1-[(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-piperidin-3-il}-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00491] Conforme descrito para o exemplo 42, ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez

de metilamina, no composto do título (52 mg, 67%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 494,3 [M+H]^+$.

Exemplo 46

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

[00492] Conforme descrito para o exemplo 42, ácido (3-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-piperidin-1-il)-acético (70 mg, 0,16 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de metilamina, no composto do título (61 mg, 74%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 534,2 [M+H]^+$.

Exemplo 47

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

[00493] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando terc-butilamina em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (89 mg, 76%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 366,3 [M+H]^+$.

Exemplo 48

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

[00494] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando anilina em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (87 mg, 70%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 386,4[M+H]^+$.

Exemplo 49

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

[00495] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 4-fluoranilina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto

do título (109 mg, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 404,4 [M+H]⁺.

Exemplo 50

N-Metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00496] A uma solução de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida (200 mg, 0,51 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada a 0°C bis(trimetilsilil)amida de potássio (0,91 M em THF, 614 µL, 0,56 mmol) durante um período de 2 min. Após agitar por 0,5 h nesta temperatura, iodometano (41 µL, 0,66 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100) deram o composto do título (91 mg, 44%) como uma espuma branca. MS: m/e = 408,5 [M+H]⁺.

Exemplo 51

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

[00497] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando piperidina em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (91 mg, 75%) que foi obtido como uma goma amarela. MS: m/e = 378,5 [M+H]⁺.

Exemplo 52

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

[00498] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 4,4-difluoropiperidina (1 M em DMF) em vez de metilamina, no composto do título (131 mg, 98%) que foi obtido como uma goma amarelo-claro. MS: m/e = 414,4 [M+H]⁺.

Exemplo 53**[6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona**

[00499] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 165 mg, 67%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,3 [M+H]⁺.

Exemplo 54**[6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona**

[00500] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (450 mg, 1,45 mmol) foi convertido usando tiomorfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 560 mg, 97%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 396,1 [M+H]⁺.

Exemplo 55**(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona**

[00501] A uma solução de [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona (423 mg, 1,07 mmol) em uma mistura de diclorometano (4,5 mL), metanol (4,5 mL) e água (65 µL) foi adicionado sal triplo de monopersulfato de potássio (1,32 g, 2,14 mmols) e a mistura de reação foi aquecida em refluxo por 8 h. Após esfriar ela foi vertida em bissulfito de sódio aquoso (38%, 10 mL) e agitada por 45 minutos em temperatura ambiente. Extração com diclorometano (50 mL) foi seguida por lavagem das camadas orgânicas com carbonato de sódio aquoso (50 mL). Secagem em sulfato de sódio, concentração e purificação do resíduo através de cromatografia (SiO₂, acetato de etila:diclorometano = 80:20 a 20:80) deram o composto do título (15 mg,

3%) como um óleo incolor. MS: m/e = 427,5 [M+H]⁺

Exemplo 56

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

[00502] Conforme descrito para o exemplo 4, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (95 mg, 0,50 mmol) foi convertido usando 4-benziloxi-2(1H)-piridona em vez de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 95:5 a 0:100, 52 mg, 28%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

Exemplo 57

1-Metil-2'-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-1,2,3,6-tetra-hidro-[4,4']bipiridinil

[00503] Conforme descrito para o exemplo 4, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (135mg, 0,72 mmol) foi convertido usando 1'-metil-1',2',3',6'-tetra-hidro-1H-[4,4']bipiridinil-2-ona em vez de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 95:5:0 a 0:80:20, 45 mg, 17%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: m/e = 362,3 [M+H]⁺.

Exemplo 58

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-isonicotinamida

a) Metil éster do ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico

[00504] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (1,5 g, 8,0 mmols) em THF (79 mL) foram adicionados metil éster do ácido 2-hidroxi-isonicotínico (1,8 g, 12,0 mmols) e trifenilfosfina (2,8 g, 11 mmols) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então dietil azodicarboxilato (1,64 mL, 11 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Então metil éster do ácido 2-hidroxi-isonicotínico (0,2 g, 0,17 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por

1 hora e então aquecido a 60°C por 1 h. Após esfriar para temperatura ambiente, concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (0,99 g, 38%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 325,1 [M+H]⁺.

b) Ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico

[00505] A uma suspensão de metil éster do ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico (759 mg, 2,3 mmols) em THF (6,3 mL) foi adicionada uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (196 mg, 4,7 mmol) em água (6,3 mL) e metanol (1,4 mL) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi acidificada para pH 4 com HCl (25%, 3 gotas e o precipitado resultante filtrado e seco para dar o composto do título (641 mg, 88%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 309,5 [M-H]⁻.

c) 2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-isonicotinamida

[00506] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico (78 mg, 0,3 mmol), em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de metilamina, no composto do título (49 mg, 51%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,3 [M+H]⁺.

Exemplo 59

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-isonicotinamida

[00507] Conforme descrito para o exemplo 58c, ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico (78 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (61 mg, 62%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 394,3 [M+H]⁺.

Exemplo 60

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

[00508] A uma solução de 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida (150 mg, 0,37 mmol) em metanol (3 mL) e THF (3 mL) foram adicionados sob atmosfera de argônio paládio sobre carbono (10%, 20 mg) e formiato de amônio (70 mg, 1,12 mmol). A mistura de reação foi agitada por 6 horas em temperatura ambiente. Filtragem em Hyflo® e lavagem com THF deram o composto do título (29 mg, 20%) que foi obtido como um semissólido marrom-claro. MS: m/e = 408,3 [M+H]⁺.

Exemplo 61

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

a) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico

[00509] Conforme descrito para o exemplo 5, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (3,47 g, 18,4 mmols) foi convertido usando metil 6-cloro-4-(trifluormetil)nicotinato em vez de 6-cloronicotinonitrila no composto do título que foi usado diretamente na transformação seguinte sem purificação adicional

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

[00510] Conforme descrito para o exemplo 8a, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico (exemplo 61a) em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido no composto do título (3,61 g, 52%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 377,4 [M-H]⁻.

Exemplo 62

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

[00511] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico (200 mg, 0,53 mmol) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, acetato de etila:diclorometano = 100:0 a 50:50, 60 mg, 27%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 420,1 [M+H]⁺.

Exemplo 63

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-4-trifluormetil-nicotinamida

[00512] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-4-trifluormetil-nicotínico (200 mg, 0,53 mmol) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, acetato de etila:diclorometano = 50:50 a 100:0, 109 mg, 45%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 462,2 [M+H]⁺.

Exemplo 64

Metil éster do ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00513] Conforme descrito para o exemplo 5, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (3,60 mg, 19,0 mmols) foi convertido usando metil 5-bromo-6-cloronicotinato em vez de 6-cloronicotinonitrila no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 90:10 a 60:40, 2,83 g, 37%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 403,3/405,2 [M+H]⁺.

Exemplo 65

5-Bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

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

[00514] Conforme descrito para o exemplo 8a, metil éster do ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (2,71 g, 6,49

mmols) em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido no composto do título (2,55 g, 99%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 386,9/389,0 [M-H]-.

b) 5-Bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00515] Conforme descrito para o exemplo 31, ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (2,28 g, 5,86 mmols) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido no composto do título (2,47 g, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 471,9/473,9 [M+H]+.

Exemplo 66

5-Metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00516] A uma suspensão de 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida (200 mg, 0,42 mmol) em 1,2-dimetoxietano (1 mL) foram adicionados trimetilboroxina (88 µL, 0,64 mmol), carbonato de sódio aquoso (1 M, 0,64 mL, 0,64 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (49 mg, 0,04 mmol). A mistura de reação foi então irradiada em micro-ondas por 20 minutos a 140°C sob uma atmosfera de argônio. Ela foi diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio. Trituração a partir de terc-butilmetiléter deu o composto do título (87 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,4 [M+H]+

Exemplo 67

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

a) Etil éster do ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00517] Conforme descrito para o exemplo 4, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (402mg, 2,12 mmols) foi convertido usando etil éster do ácido 5-bromo-6-hidroxi-2-metil-nicotínico em vez de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 50:50, 700 mg, 76%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 431,1/433,2 [M+H]⁺.

b) Ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00518] Conforme descrito para o exemplo 8a, etil éster do ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (650 mg, 1,51 mmol) em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido no composto do título (542 mg, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 401,3/403,4 [M-H]⁻.

c) 5-Bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00519] Conforme descrito para o exemplo 31, ácido 5-bromo-2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (488 mg, 1,21 mmol) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido no composto do título (450 mg, 76%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 486,3/488,2 [M+H]⁺.

Exemplo 68

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

[00520] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (240 mg, 0,6 mmol), em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, foi convertido, usando isopropilamina em vez de metilamina, no composto do título (229 mg, 86%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 430,3/432,2 [M+H]⁺.

Exemplo 69

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

[00521] Conforme descrito para o exemplo 66, 5-bromo-N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (150 mg, 0,35 mmol), em vez de 5-bromo-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida, foi convertido no composto do título (73 mg, 52%) que foi obtido como uma goma esbranquiçada. MS: m/e = 366,0 [M+H]⁺.

Exemplo 70

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

[00522] Conforme descrito para o exemplo 50, N-isopropil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (200 mg, 0,6 mmol), em vez de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida, foi convertida no composto do título (69 mg, 33%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 366,3 [M+H]⁺.

Exemplo 71

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

[00523] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (124 mg, 0,40 mmol) foi convertido usando 3,3-dimetil-morfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 30:70, 41 mg, 25%) que foi obtido como um óleo marrom-claro. MS: m/e = 408,1 [M+H]⁺.

Exemplo 72

Etil éster do ácido 2-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00524] Conforme descrito para o exemplo 4, (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (313 mg, 1,66 mmol) foi convertido usando etil

éster do ácido 6-hidroxi-2-metil-nicotínico em vez de 2-hidroxi-5-trifluormetilpiridina no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 60:40 a 10:90, 322 mg, 55%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: $m/e = 353,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 73

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-2-carbonitrila

[00525] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (189 mg, 1,0 mmol) e 6-cloropiridino-2-carbonitrila (150 mg, 1,0 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 100 mg, 2,0 mmols) e a mistura aquecida a 50°C por 6 h. Então 18-coroa-6 (18 mg) foi adicionado e a mistura aquecida a 100°C da noite para o dia. A mistura foi então diluída com acetato de etila e lavada com água. As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio. Purificação através de cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 7:3) deu o composto do título (70 mg, 24%) como um sólido branco após trituração com di-isopropiléter. MS: $m/e = 292,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 74

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

[00526] Uma solução de 5-bromo-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina (100 mg, 0,29 mmol) THF (3 mL) foi tratada com n-butil lítio (1,6 M em hexanos, 0,18 mL, 0,29 mmol) a -75°C. Então uma solução de 3-oxetanona (22,0 mg, 0,29 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada e a mistura agitada por 10 minutos. Metanol foi então adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Purificação através de cromatografia (SiO_2 , acetato de etila/heptano 2:8 a 1:1) deu o composto do título (65 mg, 66%) como um sólido branco. MS: $m/e = 339,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 75

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

[00527] Conforme descrito para o exemplo 40, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 5,6,7,8-tetra-hidro-(1,2,4)triazol(4,3-a)-pirazina em vez de cloridrato de etil éster do ácido (3-amino-piperidin-1-il)-acético, no composto do título (121 mg, 86%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 417,4 [M+H]⁺.

Exemplo 76

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-3-ilmetil)-nicotinamida

[00528] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de (tetra-hidro-2-H-piran-3-il)metanamina em vez de metilamina, no composto do título (33 mg, 25%) que foi obtido como um sólido branco após cristalização a partir de acetato de etila:hexano. MS: m/e = 408,4 [M+H]⁺.

Exemplo 77

6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-furan-3-ilmetil)-nicotinamida

[00529] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de (tetra-hidrofuran-3-il)metanamina em vez de metilamina, no composto do título (103 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 394,3 [M+H]⁺.

Exemplo 78

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

[00530] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido,

usando cloridrato de 4,5,6,7-tetra-hidropirazol(1,5-a)-pirimidina em vez de metilamina, no composto do título (41 mg, 31%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro após cristalização a partir de acetato de etila:hexano. MS: m/e = 416,4 [M+H]⁺.

Exemplo 79

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

[00531] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de rac-3,4-di-hidro-1H-isocromen-4-amina em vez de metilamina, no composto do título (136 mg, 96%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 442,3 [M+H]⁺.

Exemplo 80

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

[00532] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 5-aminometil-3-isopropilisoxazol TFA em vez de metilamina, no composto do título (112 mg, 81%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 81

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

[00533] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano oxalato em vez de metilamina, no composto do título (96 mg, 76%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 392,4 [M+H]⁺.

Exemplo 82

[6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-(6-oxa-1-aza-

espiro[3,3]hept-1-il)-metanona

[00534] Conforme descrito para o exemplo 15, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (33 mg, 0,1 mmol) foi convertido, usando 6-oxa-1-aza-espiro[3,3]heptano em vez de 3-metoxipropilamina, no composto do título (15 mg, 35%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 392,3 [M+H]⁺.

Exemplo 83**Isopropil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico**

[00535] Uma solução de N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida (258 mg, 1,25 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionada em gotas a uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmol) e 2-propanol (0,06 g, 1,0 mmol) em diclorometano (4 mL) em temperatura ambiente. Após 15 h, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 100:0 a 8:2) para dar o composto do título (270 mg, 77 %) como um óleo incolor. MS: m/e = 353,1 [M+H]⁺.

Exemplo 84**6-[3-(2-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida****a) 2-Flúor-benzaldeído oxima**

[00536] A uma suspensão de 2-fluorbenzaldeído (63,3 g, 495 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (38,2 g, 544 mmols) em etanol (36 mL) e água (69 mL) foi adicionado gelo (205 g). Então uma solução aquosa de hidróxido de sódio (32%, 115 mL, 1,24 mol) foi adicionada em gotas dentro de um período de 10 min (aumentos de temperatura de a partir de -8°C a +7°C) com o que a maioria do sólido dissolve. Após 1 h de agitação em temperatura ambiente a mistura resultante foi então acidificada com HCl (5 N). A mistura foi então extraída com

diclorometano para dar o composto do título (66,8 g, 97%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS m/e (EI): 139,0 [M].

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-Hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoíla

[00537] A uma solução de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima (66,8 g, 480 mmols) em DMF (334 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (29,4 g, 211 mmols) em gotas e após 10 minutos, mantendo a temperatura abaixo de 50°C, N-clorossuccinimida (44,1 g, 317 mmols) foi adicionada em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e então extraída com terc-butil metil éter para dar o composto do título (91,9 g, 91%) que foi obtido como um óleo amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,10-7,25 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 3H), 8,99 (s, 1H).

c) Etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00538] A uma solução de etil 2-butinoato (65,5 mL, 562 mmols) e trietilamina (80,7 mL, 576 mmols) em etanol (600 mL) foram adicionados, a 0 – 4°C durante 2 h, 500 mL de uma solução de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoíla (83,3 g 480 mmols) em etanol (900 mL). Etil 2-butinoato (44,6 mL, 383 mmols) em etanol (125 mL) foi adicionado 0°C, então os 400 mL restantes da solução de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoíla foram adicionados durante um período de 1 h. A mistura resultante foi então agitada por 48 horas em temperatura ambiente e evaporada. A mistura foi então vertida em HCl (1,2 L) e extraída com terc-butil metil éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 9:1) deu o produto título (73,6 g, 62%) que foi como um óleo amarelo, MS: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

d) [3-(2-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00539] A uma solução de etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-

isoxazol-4-carboxílico (73,6 g, 295 mmols) em THF (977 mL) foi adicionado em porções hidreto de alumínio lítio (6,48 g, 162 mmols) durante 20 minutos, a 0°C, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura foi então esfriada para 0°C e água (7,5 mL) adicionada seguido por hidróxido de sódio (solução a 15%, 7,5 mL) e então novamente com água (21 mL). O precipitado foi então filtrado e lavado com THF. As lavagens combinadas e o filtrado foram então evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 75:25) deu o composto do título (34,7 g, 57%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 208,0 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00540] A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 1,16 g, 26,5 mmols) em THF (30 mL) foi adicionada uma solução de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 24,1 mmols) em THF (60 mL) a 0°C e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 30 min. Então uma solução de metil 6-cloronicotinato (4,65 g, 26,5 mmols) em THF (60 mL) foi adicionada em gotas a 0°C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi então vertida em cloreto de sódio aquoso (saturado) e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura e então secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 4:1 a 2:1) deu o composto do título (4,0 g, 49%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 343,0 [M+H]⁺.

f) 6-[3-(2-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida

[00541] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 1,17 mL,

2,3 mmols) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2,2,2-trifluoretilamina (188 µL, 2,3 mmols) em dioxana (15 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h. Então metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi então aquecida a 85°C por 2 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 2:1 a 1:1) deu o composto do título (210 mg, 88%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 410,4 [M+H]⁺.

Exemplo 85

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

[00542] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,292 mmol) foi convertido, usando 2,2,3,3,3-pentafluorpropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (100 mg, 75 %) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 460,1 [M+H]⁺.

Exemplo 86

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

[00543] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (180 mg, 83 %) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

Exemplo 87

6-[3-(2-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00544] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (110 mg, 92 %) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 412,2 [M+H]⁺.

Exemplo 88

Metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

a) (E)- e/ou (Z)-3-Flúor-benzaldeído oxima

[00545] A uma suspensão de 3-fluorbenzaldeído (6,75 g, 54 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (4,16 g, 60 mmols) em etanol (4,3 mL) e água (13 mL) foi adicionado gelo (25 g). Então uma solução de hidróxido de lítio (5,5 g, 138 mmols) em água (6,5 mL) foi adicionada em gotas dentro de um período de 10 minutos (aumentos de temperatura de -8°C a +7°C) com o que a maioria do sólido dissolve. Após 30 minutos agitando em temperatura ambiente um sólido branco precipitou e a mistura resultante foi então diluída com água e acidificada com HCl (4 N). O precipitado branco foi então filtrado, lavado com água e seco sob vácuo alto para dar o composto do título (7,0 g, 93%) que foi obtido como um sólido branco. MS m/e (EI): 139,1 [M].

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-flúor-benzenocarboximidoíla

[00546] A uma solução de (E)- e/ou (Z)-3-flúor-benzaldeído oxima (6,9 g, 50 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (6,6 g, 50 mmols) em porções durante 1 h, mantendo a temperatura abaixo de 35°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas para dar o composto do título (6,3 g, 73%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS m/e (EI): 173,1 [M].

c) Etil éster do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00547] A uma solução de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-flúor-benzenocarboximidoíla (11,1 g, 64 mmols) em dietiléter (151 mL) foi adicionado etil 2-butinoato (7,2 g, 7,5 mL, 64 mmols) a 0°C seguido pela adição em gotas de trietilamina (7,8 g, 10,7 mL, 77 mmols) e a mistura resultante deixada aquecer para temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi então vertida em água gelada e extraída com dietil éter. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (6,3 g, 39%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

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

[00548] A uma solução de etil éster do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (6,18 g, 25 mmols) em THF (320 mL) foi adicionado em porções hidreto de lítio e alumínio (528 mg, 14 mmols) a 0°C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi então esfriada para 0°C e água (518 µL) adicionada seguido por hidróxido de sódio (solução 15%, 518 µL) e então novamente água (1,5 mL) e a mistura então agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O precipitado foi então filtrado e lavado com THF. As lavagens e o filtrado combinados foram então evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (3,9 g, 75%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 208,3 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00549] A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 852 mg, 20 mmols) em THF (27 mL) foi adicionada uma solução de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,68 g, 18

mmols) em THF (54 mL) a 0°C e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 30 min. Então uma solução de metil 6-cloronicotinato (3,35 g, 20 mmols) em THF (1,5 mL) foi adicionada em gotas a 0°C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação foi então vertida em cloreto de sódio aquoso (saturado) e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram então lavadas com água e salmoura e então secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 7:3) deu o composto do título (4,1 g, 68%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 343,1 [M+H]⁺.

Exemplo 89

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

[00550] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 600 µL, 1,2 mmols) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2,2,2-trifluoretilamina (119 mg, 94 µL, 1,2 mmol) (7,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 2 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (122 mg, 99%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 410,1 [M+H]⁺.

Exemplo 90

N-Ciclopropilmetil-6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00551] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 600 µL, 1,2 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de ciclopropilmetilamina (85 mg, 103 µL, 1,2 mmol) em dioxana (7,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C da noite para o dia em temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (78 mg, 68%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 382,3 [M+H]⁺.

Exemplo 91

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

a) Ácido 6-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00552] Conforme descrito para o exemplo 41a, metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (3,3 g, 10 mmol), em vez de etil éster do ácido (3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-piperidin-1-il)-acético, foi convertido no composto do título (3,0 g, 95%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 327,4 [M-H]⁻.

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

[00553] A uma solução de ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (98,5 mg, 0,3 mmol) em DMF (1,5 mL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (106 mg, 0,33 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (257 µL, 1,5 mmol) e isopropilamina (28,3 µL, 0,33 mmol). A mistura de

reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 0:100) deram o composto do título 57 mg, 51%) como um sólido esbranquiçado MS: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

Exemplo 92

N-Ciclopropil-6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00554] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 600 µL, 1,2 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de ciclopropilamina (69 mg, 84 µL, 1,2 mmol) em dioxana (7,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 3 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (100 mg, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 93

6-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00555] Conforme descrito para o exemplo 92, metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de ciclopropilamina, no composto do título (105 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 412,5 [M+H]⁺.

Exemplo 94

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

morfolin-4-il-metanona

[00556] Conforme descrito para o exemplo 90, metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (60 mg, 50%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 398,3 [M+H]⁺.

Exemplo 95**{6-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona**

[00557] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 600 µL, 1,2 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de tiomorfolina (124 mg, 120 µL, 1,2 mmol) em dioxana (7,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 4 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:3) deu o composto do título (124 mg, 100%) que foi obtido como uma goma amarelo-claro. MS: m/e = 414,4 [M+H]⁺.

Exemplo 96**(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona**

[00558] Conforme descrito para o exemplo 95, metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dioóxido em vez de tiomorfolina, no composto do título (133 mg, 100%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 446,0 [M+H]⁺.

Exemplo 97**Metil éster do ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico****a) (E)- e/ou (Z)-3-Cloro-benzaldeído oxima**

[00559] Uma suspensão de 3-clorobenzaldeído (50 g, 355 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (38 g, 543 mmols) em etanol (200 mL) contendo acetato de sódio (46 g, 558 mmols) foi aquecida sob refluxo por 3 h. Após agitar em temperatura ambiente por 30 minutos, um sólido branco precipitou e a mistura resultante foi então diluída com água e acidificada com HCl (4 N). O precipitado branco foi então filtrado, lavado com água e seco sob vácuo alto para dar o composto do título (54 g, 98%) que foi obtido como um sólido branco. Pf.: 64-66°C.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-fidroxi-3-cloro-benzenocarboximidoíla

[00560] A uma solução de (E)- e/ou (Z)-3-cloro-benzaldeído oxima (54 g, 347 mmols) em DMF (800 mL) foi adicionado HCl (conc., 17 mL) e a mistura esfriada para temperatura ambiente. Então sal triplo de monopersulfato de potássio (247 g, 400 mmols) e a mistura de reação foram agitados em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas para dar o composto do título (66 g, 100%) que foi obtido como um sólido branco. Pf.: 58-60°C.

c) Etil éster do ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00561] A uma suspensão de sódio (2,67 g, 116 mmols) em metanol (100 mL) foi adicionado acetoacetato de etila (12,8 g, 11,9 mL, 110 mmols) em temperatura ambiente durante 15 minutos e então uma solução de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-cloro-benzenocarboximidoíla (19,0 g, 100 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionada durante 20 minutos e a mistura resultante deixada agitar por 4 h em temperatura ambiente. A mistura foi então vertida em água e

esfriada para 5°C, filtrada e evaporada. Purificação através de recristalização a partir de etanol deu o composto do título (10,1 g, 40%) que foi obtido como um sólido branco. Pf: 71-73°C.

d) Ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00562] A uma solução de etil éster do ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (9,1 g, 36 mmols) em etanol (50 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (4 N, 10 mL). Após aquecer em refluxo por 1 h a mistura foi esfriada para temperatura ambiente e acidificada com HCl (4 N, 10 mL) e água (10 mL) a 0°C. Purificação através de filtragem e secagem deu o composto do título (8,3 g, 97%) que foi obtido como um sólido branco. Pf: 171-173°C.

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

[00563] A uma solução de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (4,8 g, 20 mmols em THF (50 mL) a -10°C foi adicionada trietilamina (2,9 mL, 21 mmols) e então uma solução de etilcloroformiato (1,96 mL, 20 mmols) e THF (10 mL) e mantendo a temperatura abaixo de -5°C. Após 1 h a mistura foi filtrada e o filtrado esfriado para -10°C e uma suspensão de boroidreto de sódio (2,0 g, 50 mmols) em água (10 mL) adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de -5°C. A mistura foi então deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 2 h e diluída com hidróxido de sódio (2 N, 30 mL) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas para dar o composto do título (3,5 g, 78%) que foi obtido como um óleo transparente que solidificou com o tempo como um sólido branco. Pf.: 66 – 68°C.

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

[00564] Conforme descrito para o exemplo 88e, [3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (224 mg, 1,0 mmol), em vez de [3-(3-fluór-

fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, foi convertido no composto do título (185 mg, 52%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 359,4 [M+H]⁺.

Exemplo 98

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

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

[00565] Conforme descrito para o exemplo 91a, metil éster do ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (734 mg, 2,1 mmols), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (592 mg, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 343,4 [M-H]⁻.

b) 6-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida

[00566] A uma solução de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) em DMF (300 µL) foram adicionados tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (71 mg, 0,22 mmol), N,N-di-isopropil etil amina (171 µL, 1,0 mmol) e 2,2,2-trifluoretilamina (17,3 µL, 0,22 mmol). A mistura resultante foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (30 mg, 35%) como um sólido branco. MS: m/e = 426,1 [M+H]⁺.

Exemplo 99

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

[00567] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando ciclopropanometilamina em vez de 2,2,2-

trifluoretilamina, no composto do título (39 mg, 49%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 398,0 [M+H]⁺.

Exemplo 100

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

[00568] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (55 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 384,0 [M+H]⁺.

Exemplo 101

6-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00569] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (76 mg, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,5 [M+H]⁺.

Exemplo 102

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

[00570] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dióxido em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (80 mg, 87%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 462,1 [M+H]⁺.

Exemplo 103

Metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

a) (E)- e/ou (Z)-4-Flúor-benzaldeído oxima

[00571] Conforme descrito para o exemplo 88a, 4-fluorbenzaldeído (24,8 g, 200 mmols) foi convertido, em vez de 3-fluorbenzaldeído, no composto do título (23,3 g, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 139,1 [M]⁺.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-fidroxi-4-flúor-benzenocarboximidoíla

[00572] Conforme descrito para o exemplo 88b, 4-fluorbenzaldeído de (E)- e/ou (Z)-4-flúor-benzaldeído oxima (23,3 g, 167 mmols) foi convertido, em vez de (E)- e/ou (Z)-3-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (25,9 g, 89%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 173,0 [M]⁺.

c) Etil éster do ácido 3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00573] Conforme descrito para o exemplo 88c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-flúor-benzenocarboximidoíla (15,4 g, 89 mmols) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-flúor-benzenocarboximidoíla, no composto do título (9,8 g, 44%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

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

[00574] Conforme descrito para o exemplo 88d, etil éster do ácido 3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (3,0 g, 12 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (1,8 g, 71%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 208,1 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00575] Conforme descrito para o exemplo 88e, [3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (103 mg, 0,55 mmol) foi convertido, em vez de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (81 mg, 47%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 343,3 [M+H]⁺.

Exemplo 104

Ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00576] Conforme descrito para o exemplo 91a, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (1,4 g, 4,2 mmols), em vez metil éster do ácido de 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (1,1 g, 78%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 327,3 [M-H]⁻.

Exemplo 105**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida**

[00577] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol), em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (61 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 410,4 [M+H]⁺.

Exemplo 106**N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00578] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando ciclopropanometilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (74 mg, 65%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 382,4 [M+H]⁺.

Exemplo 107**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida**

[00579] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (87 mg, 79%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

Exemplo 108**N-Ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00580] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (47 mg, 43%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 109**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00581] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (105 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 412,5 [M+H]⁺.

Exemplo 110**{6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona**

[00582] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (16 mg, 13%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 398,3 [M+H]⁺.

Exemplo 111**{6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona**

[00583] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no

composto do título (46 mg, 37%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 414,4 [M+H]⁺.

Exemplo 112

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

[00584] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dióxido em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (73 mg, 55%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 446,1 [M+H]⁺.

Exemplo 113

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

a) 5-Bromo-2-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina

[00585] A uma solução de [3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,41 mmols) em THF (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 137 mg, 3,1 mmols) e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de 2-cloro-5-bromo-piridina (484 mg, 2,41 mmols) em THF (5 mL) foi adicionada em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi então diluída com metanol e água e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram então lavadas com água e salmoura e então secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 9:1 a 4:1) deu o composto do título (128 mg, 15%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 363,1/365,1 [M+H]⁺.

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

[00586] Uma solução de 5-bromo-2-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridina (110 mg, 0,3 mmol) em THF (3 mL) foi tratada a -78°C com n-butilítio (solução 1,6 M em hexano, 189 µL, 0,3 mmol) e então com 3-oxetanona (23,0 mg, 0,3 mmols). Após 20 minutos metanol foi adicionado e a mistura foi aquecida para temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (sílica gel, heptano:acetato de etila = 85:15 a 8:3) deram o produto título (32 mg, 30%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 357,1 [M+H]⁺.

Exemplo 114

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

[00587] Conforme descrito para o exemplo 105, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (36 mg, 0,11 mmol) foi convertido, usando rac-6-oxa-3-aza-biciclo[3,1,1]heptano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (10 mg, 22%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 410,4 [M+H]⁺.

Exemplo 115

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

a) (E)- e/ou (Z)-4-Cloro-benzaldeído oxima

[00588] Conforme descrito para o exemplo 88a, 4-clorobenzaldeído (25,0 g, 178 mmols) foi convertido, em vez de 3-fluorbenzaldeído, no composto do título (27,0 g, 97%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 155,1 [M]⁺.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-cloro-benzenocarboximidoíla

[00589] Conforme descrito para o exemplo 88b, 4-fluorbenzaldeído de (E)- e/ou (Z)-4-cloro-benzaldeído oxima (27,0 g, 173 mmols) foi convertido, em vez de (E)- e/ou (Z)-3-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (28,4 g, 86%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 189,1 [M]⁺.

c) Etil éster do ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00590] Conforme descrito para o exemplo 88c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-cloro-benzenocarboximidoíla (26,0 g, 137 mmols) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-flúor-benzenocarboximidoíla, no composto do título (15,2 g, 42%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 266,1 [M+H]⁺.

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

[00591] Conforme descrito para o exemplo 88d, etil éster do ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (373 mg, 1,4 mmol) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (204 mg, 65%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 224,1 [M+H]⁺.

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

[00592] Conforme descrito para o exemplo 88e, [3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (2,0 g, 9 mmols) foi convertido, em vez de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (2,4 g, 74%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 359,0 [M+H]⁺.

Exemplo 116**Ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico**

[00593] Conforme descrito para o exemplo 91a, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (880 mg, 4,2 mmols), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (832 mg, 98%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 343,1 [M-H]⁻.

Exemplo 117**6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida**

[00594] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 401 µL, 0,8 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2,2,2-trifluoretilamina (79 mg, 63 µL, 0,8 mmol) em dioxana (5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (72 mg, 0,2 mmol) em dioxana (2,5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 1 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (66 mg, 77%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 426,0 [M+H]⁺.

Exemplo 118

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

[00595] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (144 mg, 0,4 mmol) foi convertido, usando ciclopropanemetilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (111 mg, 70%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 398,4 [M+H]⁺.

Exemplo 119

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

[00596] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol), em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, foi convertido, usando isopropilamina em vez de metilamina, no composto do título (88 mg, 76%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 120**6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida**

[00597] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (93 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 121**6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida**

[00598] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (99 mg, 77%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,1 [M+H]⁺.

Exemplo 122**{6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona**

[00599] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dióxido em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (137 mg, 99%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 462,1 [M+H]⁺.

Exemplo 123**{6-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona**

[00600] Conforme descrito para o exemplo 89, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (144 mg, 0,4 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-

isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando morfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (142 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 414,1 [M+H]^+$.

Exemplo 124

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

[00601] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (72 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (82 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 430,5 [M+H]^+$.

Exemplo 125

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

a) (E)- e/ou (Z)-3,4-Diflúor-benzaldeído oxima

[00602] Conforme descrito para o exemplo 88a, 3,4-difluorbenzaldeído (50,0 g, 338 mmols), em vez de 2-fluorbenzaldeído, foi convertido no composto do título (53,1 g, 85%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 156,0 [M-H]^-$.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-3,4-diflúor-N-hidroxi-benzenocarboximidoila

[00603] Conforme descrito para o exemplo 88b, (E)- e/ou (Z)-3,4-diflúor-benzaldeído oxima (44,8 g, 285 mmols), em vez de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima, foi convertida no composto do título (54,6 g, 100%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: $m/e = 191,1 [M]^+$.

c) Etil éster do ácido 3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00604] Conforme descrito para o exemplo 88c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-3,4-diflúor- N-hidroxi-benzenocarboximidoila (54,6 g, 285 mmols), em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoila, foi convertido no composto do título (29,5 g, 39%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 268,2$

[M+H]⁺.

d) [3-(3,4-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00605] Conforme descrito para o exemplo 88d, etil éster do ácido 3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (28,5 g, 107 mmols), em vez de etil éster do ácido 3-(3-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido no composto do título (24,0 g, 48%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 226,2 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00606] Conforme descrito para o exemplo 88e, [3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 22,2 mmols), em vez de [3-(3-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, foi convertido no composto do título (5,2 g, 65%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 361,2 [M+H]⁺.

f) 6-[3-(3,4-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida

[00607] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 1,1 mL, 2,2 mmols) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2,2,2-trifluoretilamina (250 mg, 2,2 mmols) em dioxana (10 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) em dioxana (10 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 16 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 95:5 a 1:1) deu o composto do título (150 mg, 63%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 482,2 [M+H]⁺.

Exemplo 126

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

[00608] Conforme descrito para o exemplo 125, metil éster do ácido 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (160 mg, 74%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 386,5 [M-H]-.

Exemplo 127

6-[3-(3,4-Diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00609] Conforme descrito para o exemplo 125, metil éster do ácido 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (120 mg, 50 %) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 430,3 [M+H]+.

Exemplo 128

Metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

a) rac-3-Fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina

[00610] Preparada de acordo com J. Org. Chem., **1995**, 60, 3907. Uma solução de benziltrifluoracetona (21 g, 97 mmols) foi adicionada em gotas durante 1 h, a 20-30°C, a uma solução de HCl de hidroxilamina (6,82 g, 98 mmols) contendo hidróxido de sódio (2 N, 51 mL, 102 mmols) e a mistura resultante aquecida sob refluxo por 45 min. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água gelada (500 mL), o precipitado foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para dar o composto do título (20,51 g, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 230,2 [M-H]-.

b) 3-Fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol

[00611] Preparado de acordo com J. Org. Chem., **1995**, 60, 3907.

Uma solução de rac-3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina (20,4 g, 88 mmols) em ácido trifluoracético (602 g, 404 mL, 5,3 mol) foi aquecida sob refluxo por 24 h. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi adicionada cuidadosamente a uma solução de carbonato de sódio (3 N, 880 mL) sob esfriamento com banho gelado até que a mistura de reação tivesse pH 7. A mistura foi então extraída com terc-butildimetiléter e as camadas orgânicas combinadas secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi então evaporado e triturado com água para dar o composto do título (17,3 g, 92%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 214,1 [M+H]⁺.

c) Ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico

[00612] A uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (7,7 g, 9,24 mL, 54 mmol) em THF seco (62 mL) foi adicionado BuLi (1,6 M em hexano, 30,7 mL, 49 mmols) a 0°C e a mistura resultante agitada a 0°C por 30 minutos. Então uma solução de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol (8,72 g, 41 mmols) em THF seco (41 mL) foi adicionada em gotas a 0°C e a mistura resultante agitada a 0°C por 1 h. A mistura foi então extinta com gás de dióxido de carbono e a mistura resultante agitada a 0°C por 1 h. A mistura foi então vertida em HCl (1 N) e a mistura foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para dar o composto do título (10,32 g, 98%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 256,1 [M-H]⁻.

d) (3-Fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol

[00613] A uma solução de ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico (5,0 g, 19 mmols em THF (60 mL) a -10°C foi adicionada trietilamina (2,0 g, 2,71 mL, 19 mmols) e então uma solução de etilcloroformiato (2,1 g, 1,9 mL, 19 mmols) em THF (10 mL) adicionada mantendo a temperatura abaixo de -5°C. Após 30 minutos a mistura foi filtrada e o filtrado esfriado para -10°C e a suspensão de boroidrato de

sódio (1,8 g, 49 mmols) em água adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de -5°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente da noite para o dia e diluída com HCl (1 N) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (3,1 g, 66%) como um sólido branco. MS: m/e = 243,1 [M]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-(3-venil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00614] A uma solução de (3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol (100 mg, 0,41 mmol) em THF (5 mL) foram adicionados metil éster do ácido 6-hidroxi-nicotínico (69,3 mg, 0,45 mmol) e trifenilfosfina (162 mg, 0,62 mmol) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então dietil azodicarboxilato (96 µL, 0,62 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50°C por 2 h. Após esfriar para temperatura ambiente a mistura foi evaporada. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (66 mg, 42%) como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 379,5 [M+H]⁺.

Exemplo 129

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

[00615] Conforme descrito para o exemplo 90, metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando metilamina (2 M em THF) em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (71 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 378,4 [M+H]⁺.

Exemplo 130

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

[00616] Conforme descrito para o exemplo 117, metil éster do ácido

6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol), metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (144 mg, 0,4 mmol) foi convertido, usando etilamina (2 M em THF) em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (80 mg, 77 que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,3 [M+H]⁺.

Exemplo 131

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

[00617] Conforme descrito para o exemplo 129, metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez de metilamina (2 M em THF), no composto do título (26 mg, 24%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 408,3 [M+H]⁺.

Exemplo 132

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

[00618] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 529 µL, 1,1 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de ciclopropanemetilamina (75 mg, 91 µL, 1,1 mmol) em dioxana (7 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 6 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (92 mg, 83%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 418,3 [M+H]⁺.

Exemplo 133**N-Isopropil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00619] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 529 μ L, 1,1 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de isopropilamina (63 mg, 91 μ L, 1,1 mmol) em dioxana (7 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 5 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (102 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 406,4 [M+H]⁺.

Exemplo 134**N-Ciclopropil-6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00620] Conforme descrito para o exemplo 89, metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de morfolina, no composto do título (100 mg, 94%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 404,5 [M+H]⁺.

Exemplo 135**6-(3-Fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00621] Conforme descrito para o exemplo 90, metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,26

mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (111 mg, 94%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 448,3 [M+H]⁺.

Exemplo 136

Metil éster do ácido 6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

a) 4,4,4-Triflúor-1-(4-flúor-fenil)-butano-1,3-diona

[00622] A uma solução de etil trifluoracetato (23,9 mL, 199 mmol) em tercbutilmetiléter (230 mL) contendo metóxido de sódio (5,4 M, 39,6 mL, 214 mmols) foi adicionada 4-fluoracetofenona (25 g, 181 mmols) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 3 h e então vertida em água gelada. A mistura foi então diluída com HCl (2 N, 200 mL) e então extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram então secos em sulfato de sódio e evaporados com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram então secos em sulfato de sódio e evaporados para dar o composto do título (40,9 g, 97%) que foi obtido como um óleo laranja. MS: m/e = 232,9 [M-H]⁻.

b) rac-3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-4,5-di-hidro-isoxazol-5-ol

[00623] Conforme descrito para o exemplo 128a, 4,4,4-triflúor-1-(4-flúor-fenil)-butano-1,3-diona (12,39 g, 174,7 mmols), em vez de benzoiltrifluoracetona, foi convertida no composto do título (39,6 g, 92%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 247,9 [M-H]⁻.

c) 3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol

[00624] Conforme descrito para o exemplo 128b, rac-3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-4,5-di-hidro-isoxazol-5-ol (35,6 g, 142,9 mmols), em vez de 3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluormetil)isoxazolina, foi convertido no composto do título (32,2 g, 98%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 298,1 [M+H]⁺.

d) Ácido 3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico

[00625] Conforme descrito para o exemplo 128c, 3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol (40 g, 173 mmols), em vez de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluormetil-isoxazol, foi convertido no composto do título (23,1 g, 49%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 294,0 [M-H]-.

e) [3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-il]-metanol

[00626] Conforme descrito para o exemplo 128d, ácido 3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico (3,0 g, 11 mmols), em vez de ácido 3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido no composto do título (1,58 g, 56%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 262,0 [M+H]+.

f) Metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00627] Conforme descrito para o exemplo 128e, [3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-il]-metanol (100 mg, 0,38 mmol), em vez de (3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-il)-metanol, foi convertido no composto do título (54 mg, 36%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 397,0 [M+H]+.

Exemplo 137**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-metil-nicotinamida**

[00628] Conforme descrito para o exemplo 129, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-(3-fenil-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, foi convertido no composto do título (66 mg, 66%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 396,1 [M+H]+.

Exemplo 138**N-Etil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-**

nicotinamida

[00629] Conforme descrito para o exemplo 137, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando etilamina em vez de metilamina, no composto do título (75 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 410,4 [M+H]⁺.

Exemplo 139**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida**

[00630] Conforme descrito para o exemplo 137, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez de metilamina, no composto do título (19 mg, 18%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 426,1 [M+H]⁺.

Exemplo 140**6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida**

[00631] Conforme descrito para o exemplo 92, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de ciclopropilamina, no composto do título (115 mg, 98%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 464,3 [M+H]⁺.

Exemplo 141**N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00632] Conforme descrito para o exemplo 137, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando ciclopropanometilamina em vez de

metilamina, no composto do título (96 mg, 87%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 436,0 [M+H]⁺.

Exemplo 142

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

[00633] Conforme descrito para o exemplo 137, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de metilamina, no composto do título (104 mg, 97%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 424,1 [M+H]⁺.

Exemplo 143

N-Ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00634] Conforme descrito para o exemplo 89, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando cilopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (90 mg, 54%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 422,1 [M+H]⁺.

Exemplo 144

6-[3-(4-Flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00635] Conforme descrito para o exemplo 137, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de metilamina (2 M em THF), no composto do título (94 mg, 80%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 466,0 [M+H]⁺.

Exemplo 145

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

[00636] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 504 µL, 1,0 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de tiomorfolino-S,S-dióxido (136 mg, 1,0 mmol) em dioxana (7 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluormetil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,25 mmol) em dioxana (4 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 4 dias e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (32 mg, 25%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 500,0 [M+H]⁺.

Exemplo 146

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

a) Etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico

[00637] A uma suspensão de N-clorossuccinimida (10,9 g, 81,9 mmols) em clorofórmio (50 mL) foram adicionadas piridina (0,66 mL, 8,2 mmols) e uma solução de piridino-4-carboxaldoxima (10,0 g, 81,2 mmols) em clorofórmio (150 mL) durante 15 minutos em temperatura ambiente. Após agitar por 30 minutos nesta temperatura uma solução de etil (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato (15,0 g, 81,9 mmols) em clorofórmio (10 mL) foi adicionada. A suspensão resultante foi aquecida para 50°C e uma solução de trietilamina (12 mL, 86 mmols) em clorofórmio (10 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 1 h. Agitação foi continuada por 0,5 h a 50°C e por 30 h em temperatura ambiente. A solução marrom escuro foi lavada com água (100 mL) e as camadas aquosas extraídas com diclorometano (50 mL) e secas em sulfato de sódio. Concentração foi seguida por trituração do resíduo em

uma mistura de terc-butilmetiléter e heptano (1:1, 20 mL) dando o composto do título (8,09 g, 24%) como um sólido marrom.

[00638] MS: m/e = 233,1 [M+H]⁺.

b) (5-Metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol

[00639] A uma solução de etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-carboxílico (7,06 g, 17,3 mmols) em THF (350 mL) foi adicionado a 5°C hidreto de lítio e alumínio (635 mg, 16,7 mmols). Após agitar por 2 h nesta temperatura mais hidreto de alumínio lítio (318 mg, 8,4 mmols) foi adicionado e agitado por 1 h a 5°C. Água (1,9 mL) foi adicionada cuidadosamente seguido por hidróxido de sódio aquoso (15%, 1,9 mL) e água (0,540 mL). A suspensão resultante foi agitada por 15 min em temperatura ambiente e filtrada em Hyflo®. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100) deram o composto do título (2,15 g, 65%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 191,2 [M+H]⁺.

c) Ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00640] Uma solução de (5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (1,00 g, 5,26 mmols) em THF (15 mL) foi esfriada para 0°C e hidreto de sódio (dispersão a 55% em óleo mineral, 252 mg, 5,78 mmols) foi adicionado cuidadosamente sob uma atmosfera de nitrogênio. Após a suspensão resultante ter sido agitada por 0,5 h em temperatura ambiente, metil 6-cloronicotinato (1,08 g, 6,31 mmols) foi adicionado e a suspensão foi agitada por 18 h nesta temperatura. A mistura de reação foi tratada com um hidróxido de sódio aquoso (1 N, 15,8 mL, 15,8 mmols) e agitada por 0,5 h a 70°C. A solução foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com água (15 mL) e lavada com terc-butilmetiléter (15 mL). As camadas orgânicas foram extraídas com água (20 mL) e as camadas aquosas combinadas foram acidificadas para pH = 4 com um ácido clorídrico aquoso (25%). Após a suspensão resultante ter sido agitada por 0,5 h em temperatura ambiente ela foi filtrada e

lavada com água (20 mL) dando o composto do título (1,60 g, 97%) que foi obtido como um sólido branco MS: m/e = 310,2 [M+H]⁺.

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

[00641] Conforme descrito para o exemplo 92, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (103 mg, 0,3 mmol), foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de ciclopropilamina, no composto do título (16 mg, 14%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 393,3 [M+H]⁺.

Exemplo 147

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

[00642] Conforme descrito para o exemplo 90, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (69 mg, 63%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 365,1 [M+H]⁺.

Exemplo 148

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

[00643] Conforme descrito para o exemplo 146d, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (trituração com terc-butilmetiléter, 194 mg, 86%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 351,3 [M+H]⁺.

Exemplo 149

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

[00644] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mol), em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, foi convertido usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (trituração com terc-butilmetiléter, 158 mg, 70%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 353,3 [M+H]⁺.

Exemplo 150

6-(5-Metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00645] Conforme descrito para o exemplo 12, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mol) em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico foi convertido usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (trituração com terc-butilmetiléter, 178 mg, 70%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 395,2 [M+H]⁺.

Exemplo 151

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

[00646] Conforme descrito para o exemplo 147, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (58 mg, 51%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 381,0 [M+H]⁺.

Exemplo 152

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

[00647] Conforme descrito para o exemplo 147, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (56 mg, 47%) que foi obtido como um sólido

esbranquiçado. MS: m/e = 397,3 [M+H]⁺.

Exemplo 153

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

[00648] Conforme descrito para o exemplo 147, ácido 6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (93 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dióxido em vez de ciclopropilmetilamina, no composto do título (75 mg, 58%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 429,4 [M+H]⁺.

Exemplo 154

Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

a) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-piridinocarboximidoíla

[00649] Conforme descrito para o exemplo 88b, 3-piridinoaldoxima (25,0 g, 205 mmols), em vez de (E)- e/ou (Z)-3-flúor-benzaldeído oxima, foi convertida, no composto do título (18,8 g, 59%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 157,0 [M+H]⁺.

b) Etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico

[00650] Conforme descrito para o exemplo 88c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-piridinocarboximidoíla (18,6 g, 119 mmols), em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-3-flúor-benzenocarboximidoíla, foi convertido no composto do título (8,1 g, 29%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 233,1 [M+H]⁺.

c) (5-Metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-metanol

[00651] Conforme descrito para o exemplo 88d, etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico (7,9 g, 34 mmols), em vez de etil éster do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido no composto do título (4,3 g, 67%) que foi obtido como um líquido amarelo-claro. MS: m/e = 191,3 [M+H]⁺.

d) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotínico

[00652] Conforme descrito para o exemplo 88e, etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-carboxílico (190 mg, 1,0 mmol), em vez de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, foi convertido no composto do título (174 mg, 53%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 326,0 [M+H]⁺.

Exemplo 155**6-(5-Metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida**

[00653] Conforme descrito para o exemplo 92, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (130 mg, 0,4 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de ciclopropilamina, no composto do título (139 mg, 89%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 393,1 [M+H]⁺.

Exemplo 156**N-Ciclopropilmetil-6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00654] Conforme descrito para o exemplo 90, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (130 mg, 0,4 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, foi convertido no composto do título (98 mg, 67%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 365,1 [M+H]⁺.

Exemplo 157**N-Ciclopropil-6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00655] Conforme descrito para o exemplo 89, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (130 mg, 0,4 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-

trifluoretilamina, foi convertido no composto do título (117 mg, 83%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 351,4 [M+H]^+$.

Exemplo 158

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

[00656] Conforme descrito para o exemplo 155, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (130 mg, 0,4 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (112 mg, 83%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 353,0 [M+H]^+$.

Exemplo 159

6-(5-Metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00657] Conforme descrito para o exemplo 89, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (130 mg, 0,4 mmol), em vez de metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, foi convertido no composto do título (117 mg, 83%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 395,1 [M+H]^+$.

Exemplo 160

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

a) 4-Clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol

[00658] A uma solução de (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (4,5 g, 236 mmols) em diclorometano (50 mL) foi adicionado a 0o C cloreto de tionila (3,6 g, 2,7 mL, 306 mmols) em gotas durante 3 minutos e a solução agitada a 0o C por 2 h. Após este tempo, a mistura foi diluída com água (50 mL) e a fase orgânica separada e lavada com salmoura. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e os extratos combinados secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados para dar o composto do título (4,6 g, 93%) que foi obtido como um líquido marrom-claro. MS:

$m/e = 208,1 [M+H]^+$.

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

[00659] A uma solução de 2-aminopiridina (109 mg, 1,2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada bis(trimetilsilil)amida de potássio (0,9 M em THF, 1,2 mL, 1,1 mmol) a 0o C sob argônio. Após 10 minutos, uma solução de 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol (200 mg, 1,0 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada e a mistura resultante agitada a 0o C por 1 h. A mistura foi então diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 4:1: a 1:1) deu o composto do título (45 mg, 18%) como um sólido esbranquiçado MS: $m/e = 266,2 [M+H]^+$.

Exemplo 161

Metil éster do ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico

[00660] Uma mistura de (5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)-metilamina (200 mg, 1,06 mmol), metil 6-cloronicotinato (182 mg, 1,06 mmol), N,N-diisopropil etil amina (364 μL , 2,13 mmols) e DMSO (2 mL) foi aquecida no micro-ondas para 160°C por 0,5 h. Ela foi diluída com acetato de etila (8 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado, 8 mL), água (8 mL) e salmoura (8 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 100:0 a 50:50) deram o composto do título (158 mg, 46%) como um óleo amarelo-claro. MS: $m/e = 324,3 [M+H]^+$.

Exemplo 162

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

a) Ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico

[00661] A uma suspensão de metil éster do ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (1,86 g, 5,50 mmols) em etanol (100 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (1 N, 17 mL, 17 mmols) e a suspensão resultante foi aquecida para 80°C por 0,5 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente o solvente foi destilado e o resíduo foi diluído com água (50 mL) e lavado com terc-butilmetiléter (50 mL). As camadas orgânicas foram extraídas com hidróxido de sódio aquoso (1 N, 20 mL) e as camadas aquosas combinadas foram acidificadas com ácido clorídrico aquoso (25%) para pH=3 e foram extraídas com uma mistura de acetato de etila e metanol (4:1, 30 mL). Secagem em sulfato de sódio e concentração deram o composto do título (1,55 g, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 310,3 [M+H]⁺.

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

[00662] A uma mistura de ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) e tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (228 mg, 0,71 mmol) foi adicionado DMF (2 mL). Após agitar por 2 min em temperatura ambiente N,N-di-isopropil etil amina (553 µL, 3,23 mmols) e etanolamina (47 µL, 0,78 mmol) foram adicionadas e a solução resultante foi agitada por 2 h nesta temperatura. Ela foi diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (15 mL). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila: metanol = 30:70:0 a 0:95:5) deram o composto do título (200 mg, 88%) como um sólido branco. MS: m/e = 353,2 [M+H]⁺.

Exemplo 163

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

[00663] Conforme descrito para o exemplo 162b, ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido usando 1-(2-amino-etil)-pirrolidin-2-ona em vez de etanolamina no composto do título (trituração com terc-butilmetiléter, 224 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 420,2 [M+H]⁺.

Exemplo 164**N-Isopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida**

[00664] Conforme descrito para o exemplo 162b, ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido usando isopropilamina em vez de etanolamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100, 185 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 351,3 [M+H]⁺.

Exemplo 165**N-Ciclopropil-6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotinamida**

[00665] Conforme descrito para o exemplo 162b, ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido usando ciclopropilamina em vez de etanolamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 70:30 a 0:100, 201 mg, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 349,3 [M+H]⁺.

Exemplo 166**6-[(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00666] Conforme descrito para o exemplo 162b, ácido 6-[(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi

convertido usando 4-amino-tetra-hidropirano em vez de etanolamina no composto do título (trituração com terc-butilmetiléter, 168 mg, 66%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 393,3 [M+H]⁺.

Exemplo 167

Metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico

a) 2-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona

[00667] A uma solução de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,8 g, 28 mmols) em THF (339 mL) foram adicionadas ftalimida (5,5 g, 37 mmols) e trifenilfosfina (9,8 g, 37 mmols) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então uma solução de dietil azodicarboxilato (40% em tolueno, 14,6 mL, 37 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Concentração e trituração repetida com acetato de etila deram o composto do título (6,3 g, 66%) como um sólido branco. MS: m/e = 337,1 [M+H]⁺.

b) C-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina

[00668] A uma solução de 2-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (6,3 g, 19 mmols) em THF (252 mL) e etanol (22 mL) a 0°C foi adicionado hidrato de hidrazina (7,0 g, 6,8 mL, 140 mmols) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi então filtrada e o filtrado diluído com HCl (1 N) e extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram então lavados com HCl (1 N) e a camada orgânica tornada básica com NaOH (6 N). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura e secas em sulfato de sódio. Concentração e purificação através de cromatografia (NH₂-SiO₂, diclorometano) deram o composto do título (3,0 g, 77%) como um óleo amarelo. MS: m/e = 207,3 [M+H]⁺.

c) Metil éster do ácido 6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-

amino}-nicotínico

[00669] Uma mistura de C-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina (530 mg, 2,6 mmols), metil 6-cloronicotinato (440 mg, 2,6 mmols), N,N-di-isopropil etil amina (880 µL, 5,1 mmols) e DMSO (5,1 mL) foi aquecida no micro-ondas para 160°C por 2 x 0,5 h e 1 h. A mistura foi então diluída com água gelada e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos em sulfato de sódio. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (335 mg, 38%) como uma goma amarela. MS: m/e = 342,1 [M+H]⁺.

Exemplo 168**6-[[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida**

[00670] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 500 µL, 1,0 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2,2,2-trifluoretilamina (99 mg, 79 µL, 1,0 mmol) em dioxana (4 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico (85 mg, 0,25 mmol) em dioxana (3 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 2 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em uma solução de tartrato de potássio de sódio e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 0:100) deu o composto do título (88 mg, 86%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 409,1 [M+H]⁺.

Exemplo 169**6-[[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-N-isopropil-**

nicotinamida

[00671] Conforme descrito para o exemplo 168, metil éster do ácido 6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (85 mg, 0,25 mmol) foi convertido usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (30 mg, 33%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 369,1 [M+H]⁺.

Exemplo 170**N-Ciclopropil-6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotinamida**

[00672] Conforme descrito para o exemplo 168, metil éster do ácido 6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (90 mg, 0,26 mmol) foi convertido usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (81 mg, 84%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 367,4 [M+H]⁺.

Exemplo 171**6-[[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00673] Conforme descrito para o exemplo 169, metil éster do ácido 6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (90 mg, 0,26 mmol) foi convertido usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina no composto do título (80 mg, 74%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 411,4 [M+H]⁺.

Exemplo 172**Metil éster do ácido 6-[[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico****a) 2-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona**

[00674] A uma solução de [3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (5,0 g, 24 mmols) em THF (290 mL) foram adicionadas ftalimida (4,7 g, 32 mmols) e trifenilfosfina (8,4 g, 32 mmols) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então uma solução de dietil

azodicarboxilato (40% em tolueno, 12,5 mL, 32 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. Concentração e trituração repetida e então purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (6,0 g, 74%) como um sólido branco. MS: m/e = 337,1 [M+H]⁺.

b) C-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina

[00675] Conforme descrito para o exemplo 167b, 2-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (5,9 mg, 18 mmols), em vez de 2-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-isoindol-1,3-diona, foi convertida no composto do título (2,0 g, 54%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 190,3 [M+H]⁺.

c) Metil éster do ácido 6-{[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico

[00676] Uma mistura de C-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metilamina (620 mg, 3,0 mmols), metil 6-cloronicotinato (516 mg, 3,0 mmols), N,N-di-isopropil etil amina (1,0 mL, 6,0 mmols) e DMSO (6 mL) foi aquecida no micro-ondas para 160°C por 2 h. A mistura foi então diluída com água gelada e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram então lavados com salmoura e secos em sulfato de sódio. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1 então diclorometano:metanol 97:3) deram o composto do título (335 mg, 33%) como uma espuma branca. MS: m/e = 342,1 [M+H]⁺.

Exemplo 173

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

[00677] Conforme descrito para o exemplo 168, metil éster do ácido 6-{[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico (70 mg, 0,2 mmols), em vez de metil éster do ácido 6-{[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-

isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico (85 mg, 0,25 mmol), foi convertido no composto do título (63 mg, 75%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 409,3 [M+H]⁺.

Exemplo 174

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

[00678] Conforme descrito para o exemplo 173, metil éster do ácido 6-[[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (70 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (80 mg, 83%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 381,4 [M+H]⁺.

Exemplo 175

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

[00679] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 410 µL, 0,8 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de isopropilamina (48 mg, 70 µL, 0,8 mmol) em dioxana (5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6-[[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-nicotínico (70 mg, 0,2 mmol) em dioxana (2,5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 5 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em uma solução de tartrato de potássio de sódio e extraída com acetato de etila que foi então lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e evaporada. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 0:100) deu o composto do título (53 mg, 70%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 369,4 [M+H]⁺.

Exemplo 176

N-Ciclopropil-6-[[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-

nicotinamida

[00680] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 410 µL, 0,8 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de ciclopropilamina (47 mg, 58 µL, 0,8 mmol) em dioxana (5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de metil éster do ácido 6- $\{[3-(4\text{-flúor-fenil})-5\text{-metil-isoxazol-4-ilmetil}]\text{-amino}\}$ -nicotínico (70 mg, 0,2 mmol) em dioxana (2,5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 5 h e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em uma solução de tartrato de potássio de sódio e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 0:100) deu o composto do título (45 mg, 60%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 367,0 [M+H]⁺.

Exemplo 177**6- $\{[3-(4\text{-Flúor-fenil})-5\text{-metil-isoxazol-4-ilmetil}]\text{-amino}\}$ -N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00681] Conforme descrito para o exemplo 176, metil éster do ácido 6- $\{[3-(4\text{-flúor-fenil})-5\text{-metil-isoxazol-4-ilmetil}]\text{-amino}\}$ -nicotínico (70 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (69 mg, 82%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: m/e = 411,4 [M+H]⁺.

Exemplo 178**(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-(6- $\{[3-(4\text{-flúor-fenil})-5\text{-metil-isoxazol-4-ilmetil}]\text{-amino}\}$ -piridin-3-il)-metanona**

[00682] Conforme descrito para o exemplo 176, metil éster do ácido 6- $\{[3-(4\text{-flúor-fenil})-5\text{-metil-isoxazol-4-ilmetil}]\text{-amino}\}$ -nicotínico (86 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando tiomorfolino-S,S-dióxido em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (76 mg, 68%) que foi obtido

como uma espuma branca. MS: m/e = 445,4 [M+H]⁺.

Exemplo 179 (não compreendido pela presente invenção)

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

a) 6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina

[00683] A uma suspensão de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-nitro-piridina (2,6 g, 83,5 mmols) em metanol (45 mL) foram adicionados cloreto de amônio (2,23 g, 417,6 mmols) e Zinco (pó, 10,92 g, 167 mmols) e a mistura resultante aquecida a 70°C por 1h. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 4:1) deu o composto do título (2,0 g, 85%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 282,0 [M+H]⁺.

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

[00684] A uma solução de 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmol) em THF (4 mL) foi adicionada trietilamina (65 mg, 90 µL, 0,64 mmol) e a mistura resultante esfriada para 0°C com gelo. Então uma solução de cloreto de acetila (50 mg, 50 µL) em THF (1 mL) foi adicionada e a mistura resultante deixada aquecer para temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi então filtrada e o filtrado evaporado antes de ser diluído com metanol e carbonato de potássio adicionado (10 mg). Após uma hora em temperatura ambiente a mistura foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e então secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para dar o composto do título (145 mg, 84%) que foi obtido como cristais brancos. MS: m/e = 324,0 [M+H]⁺.

Exemplo 180 (não compreendido pela presente invenção)

Metil éster do ácido N-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-oxalâmico

[00685] Conforme descrito para o exemplo 179b, 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmol) foi convertida, usando cloreto de metiloxalila em vez de cloreto de acetila, no composto do título (118 mg, 60%) que foi obtido como um sólido branco após purificação através de cromatografia (SiO₂, diclorometano:metanol = 100:0 a 9:1). MS: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 181 (não compreendido pela presente invenção)

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

[00686] Conforme descrito para o exemplo 179b, 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmol) foi convertida, usando cloreto de isobutirila em vez de, no composto do título (170 mg, 91%) que foi obtido como um sólido branco após trituração com di-isopropiléter. MS: m/e = 352,0 [M+H]⁺.

Exemplo 182 (não compreendido pela presente invenção)

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

[00687] Conforme descrito para o exemplo 179b, 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,53 mmol) foi convertido, usando cloreto de ciclopropanocarbonila em vez de cloreto de acetila, no composto do título (132 mg, 71%) que foi obtido como um sólido branco após trituração com di-isopropiléter. MS: m/e = 350,0 [M+H]⁺.

Exemplo 183

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

[00688] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de metilamina, no composto do título (130 mg, 53%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 380,5 [M-H]⁻.

Exemplo 184

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

[00689] Uma solução de trimetilalumínio (2 M em tolueno, 2,0 mL, 4,0 mmol) foi adicionada em gotas (exotérmica) a uma solução de 2-metoxietilamina (300 mg, 4,0 mmols) em dioxana (3 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Então uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmol) em dioxana (3 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi então aquecida a 85 – 95°C por 4 dias e então esfriada para temperatura ambiente e então vertida em água e extraída com acetato de etila que foi então lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, diclorometano:metanol = 100:0 a 9:1) deu o composto do título (280 mg, 76%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 368,1 [M+H]⁺.

Exemplo 185**N-(1,1-Dioxo-tetra-hidro-tiofen-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00690] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 1,1-dioxo-tetra-hidro-tiofen-3-ilamina em vez de metilamina, no composto do título (150 mg, 54%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,2 [M+H]⁺.

Exemplo 186**6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-trifluór-2-hidroxi-propil)-nicotinamida**

[00691] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1,1,1-trifluorpropan-2-ol em vez de metilamina, no composto do título (124 mg, 46%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 420,1 [M-H]⁻.

Exemplo 187**(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona**

[00692] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (155 mg, 0,50 mmol) foi convertido, usando 4-hidroxipiperidina em vez de metilamina, no composto do título (145 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 394,2 [M+H]⁺.

Exemplo 188**N-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00693] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (310 mg, 1,0 mmol) foi convertido, usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol em vez de metilamina, no composto do título (235 mg, 59%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 396,2 [M+H]⁺.

Exemplo 189**N-(2-Isopropoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00694] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 2-aminoetil isopropiléter em vez de metilamina, no composto do título (190 mg, 74%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 454,1 [M+OAc]⁻.

Exemplo 190**N-(2-Hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00695] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (150 mg, 0,5 mmol) foi convertido, usando rac-2-amino-1-propanol em vez de metilamina, no composto do

título (158 mg, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 368,2 [M+H]⁺.

Exemplo 191

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

[00696] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) e cloridrato de azetidin-3-ol (70,7 mg, 0,65 mmol) em THF (6 mL) a 0°C foram adicionados hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (100,8 mg, 0,65 mmol), N-etildi-isopropilamina (281,7 µl, 1,613 mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imidazol (126,2 mg, 0,65 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 3:1 a 1:4) deram o composto do título (215 mg, 91%) como um óleo incolor. MS: m/e = 366,2 [M+H]⁺.

Exemplo 192

N-(2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00697] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando rac-(cis e trans)-2-aminociclo-hexanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (130 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,4 [M+H]⁺.

Exemplo 193

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

[00698] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 1-amino-2-metil-propan-2-ol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (215 mg, 49%) que foi obtido como um sólido

branco. MS: m/e = 380,0 [M-H]⁻.

Exemplo 194

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

[00699] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 1-(aminometil)-ciclopropan-2-ol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (140 mg, 57%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 378,3 [M-H]⁻.

Exemplo 195

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

[00700] Os estereoisômeros de N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (exemplo 192, 500 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de isopropanol:heptano (2:8) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação +ve) foi obtido como um sólido branco (168 mg).

Exemplo 196 N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00701] Os estereoisômeros de N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (exemplo 192, 500 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de isopropanol:heptano (2:8) com detecção UV a 220 nM. O componente mais polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (168 mg).

Exemplo 197

N-((1R,2R)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-

ilmetoxi)-nicotinamida

[00702] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1) em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (240 mg, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 406,2 [M-H]-.

Exemplo 198**N-((1S,2S)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00703] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1) em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (240 mg, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,3 [M+H]+.

Exemplo 199**N-((1S,2R) e (1R,2S)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00704] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmols) foi convertido, usando cloridrato de rac-cis-2-amino-ciclo-hexanol (1:1) em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (995 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 406,2 [M-H]-.

Exemplo 200**N-(2-Hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00705] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 2-amino ciclopentanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (80 mg, 31%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 494,2 [M+H]+.

Exemplo 201**N-(2-Hidroxi-1-hidroximetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00706] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 2-amino-1,3-propanodiol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (215 mg, 87%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 384,0 [M+H]⁺.

Exemplo 202**6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(S)-tetra-hidro-furan-3-il-nicotinamida**

[00707] Conforme descrito para o exemplo 168, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-[[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino}-nicotínico, **foi convertido**, usando cloridrato de (S)-tetra-hidrofuran-3-amina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (121 mg, 52%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,1 [M+H]⁺.

Exemplo 203**N-((1R,2S)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1S,2R)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00708] Os estereoisômeros N-((1S,2R) e (1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (exemplo 199, 910 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma de coluna 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação +ve) foi obtido como um sólido branco (270 mg).

Exemplo 204

N-((1S,2R)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1R,2S)-2-Hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00709] Os estereoisômeros N-((1S,2R) e (1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (exemplo 199, 910 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente mais polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (320 mg).

Exemplo 205

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

[00710] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando N-acetiletilenodiamina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (170 mg, 67%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 395,1 [M+H]⁺.

Exemplo 206

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

[00711] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando L-valinol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (220 mg, 86%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 394,2 [M-H]⁻.

Exemplo 207

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

[00712] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando (R)-(-)-leucinol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (130 mg, 49%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,4 [M-H]⁻.

Exemplo 208

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

[00713] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando (S)-(+)-2-amino-1-butanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (210 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,2 [M-H]⁻.

Exemplo 209

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

[00714] Conforme descrito para o exemplo 208, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando (R)-(+)-2-amino-1-butanol em vez de (S)-(+)-2-amino-1-butanol, no composto do título (210 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,2 [M-H]⁻.

Exemplo 210

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

[00715] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmols) foi convertido, usando cloridrato de rac cis-2-amino ciclopentanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (830 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,1 [M-H]⁻.

[00716] Os estereoisômeros N-((1R,2S) e (1S,2R)- 2-hidroxi-

ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) em etanol (9 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (210 mg).

Exemplo 211

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

[00717] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmols) foi convertido, usando cloridrato de rac cis-2-amino ciclopentanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (830 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,1 [M-H]-.

[00718] Os estereoisômeros N-((1R,2S) e (1S,2R)- 2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) em etanol (9 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente mais polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (400 mg).

Exemplo 212

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

[00719] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmols) foi convertido, usando cloridrato de rac trans-2-amino ciclopentanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (820 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,2 [M-H]-.

[00720] Os estereoisômeros N-((1S,2S) e (1R,2R)- 2-hidroxi-

ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) em etanol (9 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (310 mg).

Exemplo 213

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

[00721] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (800 mg, 2,58 mmols) foi convertido, usando cloridrato de rac trans-2-amino ciclopentanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (820 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 392,2 [M-H]-.

[00722] Os estereoisômeros N-((1S,2S) e (1R,2R)- 2-hidroxi-ciclopentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (750 mg) em etanol (9 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente mais polar (sinal de rotação +ve) foi obtido como um sólido branco (310 mg).

Exemplo 214

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

[00723] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando (1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (175 mg, 64%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 422,1 [M+H]+.

Exemplo 215

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

nicotinamida

[00724] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 4-amino-2-butanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (221 mg, 90%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,3 [M-H]-.

Exemplo 216**terc-Butil éster do ácido 3-([6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino)-azetidino-1-carboxílico**

[00725] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1-N-Boc-azetidina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (257 mg, 86%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 463,3 [M-H]-.

Exemplo 217**terc-Butil éster do ácido (2-([6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino)-etil)-carbâmico**

[00726] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando N-Boc-etilenodiamina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (261 mg, 90%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 511,5 [M+OAc]-.

Exemplo 218**N-(2,3-Di-hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00727] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando (R,S)-3-amino-1,2-propandiol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (91 mg, 37%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 382,3 [M-H]-.

Exemplo 219**N-(3-Hidroxi-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00728] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1-propanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (200 mg, 84%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 368,0 [M+H]⁺.

Exemplo 220**N-(4-Hidroxi-butil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00729] A uma solução de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (180 mg, 0,55 mmol) e 4-amino-1-butanol (59 mg, 0,66 mmol) em tolueno (1 mL) foi adicionado 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (23 mg, 0,17 mmol) e a reação agitada sob argônio por 6 h em temperatura ambiente. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (1 mL) foi então adicionado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram então secos em sulfato de sódio e evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, diclorometano:metanol = 100:0 a 9:1) deu o composto do título (78 mg, 37%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 382,2 [M+H]⁺.

Exemplo 221**N-(5-Hidroxi-pentil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00730] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (180 mg, 0,55 mmol) foi convertido, usando 5-amino-1-pentanol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (31 mg, 14%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 396,1 [M+H]⁺.

Exemplo 222**N-(6-Hidroxi-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00731] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (180 mg, 0,55 mmol) foi convertido, usando 6-amino-1-hexanol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (45 mg, 20%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 410,3 [M+H]⁺.

Exemplo 223**(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona**

[00732] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (120 mg, 0,37 mmol) foi convertido, usando 3-pirrolidinol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (122 mg, 87%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 380,3 [M+H]⁺.

Exemplo 224**((S)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona**

[00733] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (120 mg, 0,37 mmol) foi convertido, usando L-prolinol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (122 mg, 84%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 394,1 [M+H]⁺.

Exemplo 225**((R)-2-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona**

[00734] Conforme descrito para o exemplo 223, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (120 mg, 0,37 mmol) foi convertido, usando D-prolinol em vez de L-prolinol, no composto do

título (139 mg, 96%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 394,1 [M+H]⁺.

Exemplo 226

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

[00735] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (300 mg, 0,97 mmol) foi convertido, usando rac 3-benziloxi-ciclobutilamina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (350 mg, 43%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 470,2 [M+H]⁺.

Exemplo 227

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

[00736] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando 2-metil-pirrolidina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (240 mg, 99%) que foi obtido como um incolor. MS: m/e = 378,3[M+H]⁺.

Exemplo 228

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

[00737] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando pirrolidina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (229 mg, 98%) que foi obtido como um incolor. MS: m/e = 364,3[M+H]⁺.

Exemplo 229

Metil éster do ácido (S)-2-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico

[00738] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (111 mg, 0,36 mmol) foi convertido, usando cloridrato de metiléster de L-fenilalanina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (148 mg, 88%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 470,1 [M-H]-.

Exemplo 230

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

[00739] Os estereoisômeros N-(3-benziloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida (exemplo 228, 350 mg) em etanol (9 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de etanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação -ve) foi obtido como um sólido branco (160 mg).

Exemplo 231

Ácido (S)-2-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico

[00740] A uma suspensão de metil éster do ácido (S)-2-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico (100 mg, 0,21 mmol) em THF (1 mL) e metanol (0,29 mL) foi adicionada uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (25,4 mg, 1,0 mmol) em água (0,74 mL) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi acidificada para pH 4 com HC (1 N, 30 mL) e a mistura resultante extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas para dar o composto do título (92 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 470,1 [M-H]-.

Exemplo 232

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

[00741] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando 3-metil-3-oxetanamina em vez de metilamina, no composto do título (22 mg, 8%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 380,2 [M+H]⁺.

Exemplo 233

[6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido butano-1-sulfônico

[00742] A uma solução de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) em diclorometano (5 mL) foram adicionadas amida do ácido butano-1-sulfônico (44,2 mg, 0,32 mmol), N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida (67,1 mg, 322 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (40,1 mg, 0,32 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi então filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 100:0 a 0:100) para dar o composto do título (17 mg, 12%) como um sólido branco. MS: m/e = 428,1 [M-H]⁻.

Exemplo 234

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

[00743] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-trifluór-1-metil-etilamina (ABCR FO7820EFA) em vez de metilamina, no composto do título (66 mg, 47%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 404,5 [M-H]⁻.

Exemplo 235

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

[00744] Conforme descrito para o exemplo 234, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido,

usando L-2,2,2-trifluór-1-metil-etilamina (ABCR AB146651) em vez de 2,2,2-trifluór-1-metil-etilamina, no composto do título (69 mg, 53%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 404,5 [M-H]-.

Exemplo 236

Metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico

a) [6-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico

[00745] Conforme descrito para o exemplo 233, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (128 mg, 0,41 mmol) foi convertido, usando amida do ácido ciclopropanossulfônico em vez de amida do ácido butano-1-sulfônico, no composto do título (96 mg, 56%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 412,1 [M-H]-.

b) Metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico

[00746] A uma solução de mistura de iodometano (120 µL, 1,91 mmol), trietilamina (245 µL, 1,75 mmol) e carbonato de sódio anidro (36,9 mg, 0,35 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionada [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico (44 mg, 0,11 mmol). A mistura de reação foi então aquecida em micro-ondas por 40 min a 100°C. A mistura foi então esfriada e evaporada e o resíduo purificado através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 2:1 a 1:1) para dar o composto do título (3,9 mg, 9%) como um sólido amarelo. MS: m/e = 486,3 [M+OAc]-.

Exemplo 237

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

[00747] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina em vez de 2-aminoetil isopropiléter,

no composto do título (102 mg, 41%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 388,1 [M-H]⁻.

Exemplo 238

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

[00748] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 3-pirazolidinona em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (12 mg, 5%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 375,0 [M-H]⁻.

Exemplo 239

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

[00749] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 1-metilciclopropilamina em vez de metilamina, no composto do título (97 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 362,5 [M-H]⁻.

Exemplo 240

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

[00750] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando azetidina em vez de metilamina, no composto do título (32 mg, 28%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 350,3 [M+H]⁺.

Exemplo 241

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

[00751] Conforme descrito para o exemplo 8b, ácido 6-(5-metil-3-

fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando cloridrato de 3-metoxiazetidina em vez de metilamina, no composto do título (75 mg, 61%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: $m/e = 380,3 [M+H]^+$.

Exemplo 242

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

[00752] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,65 mmol) foi convertido, usando tiazolidina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (68 mg, 28%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 382,2 [M+H]^+$.

Exemplo 243

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

[00753] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 1-amino-1-ciclopropanocarbonitrila em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (61 mg, 51%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 375,2 [M+H]^+$.

Exemplo 244

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

[00754] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (110 mg, 87%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: $m/e = 390,2 [M+H]^+$.

Exemplo 245

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

ilmetoxi)-piridina

[00755] A uma solução agitada de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (500 mg, 1,6 mmol), N-etildi-isopropilamina (1,04 g, 2,0 mmols) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,3 mmol) em DMF (16 mL) em temperatura ambiente e sob argônio foi adicionado tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (517 mg, 1,6 mmol) seguido por N-hidroximetilacetamida (149 mg, 2,0 mmols). Após 14 h a mistura foi diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc (3 x 25 mL). Os extratos combinados foram lavados com solução de LiCl aquosa 10% (2 x 10 mL), então secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O resíduo foi então dissolvido em DMF (16 mL) e aquecido a 140°C por 3 horas, então esfriado, diluído com EtOAc (60 mL), lavado com LiCl aquoso 10% (3 x 100 mL), então seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 8:2 a 0:1) deu o composto do título (385 mg, 69%) como um sólido amarelo. MS: m/e = 349,4 [M+H]⁺.

Exemplo 246**2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina****a) Hidrazida do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico**

[00756] Uma mistura de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (1,0 g, 3 mmols), hidrazina (3,09 g, 62 mmols) e etanol (1 mL) foi aquecida a 90°C por 5 h. A mistura foi então esfriada para temperatura ambiente e concentrada para dar um resíduo branco que foi triturado com clorofórmio e filtrado. Os filtrados foram concentrados para dar o composto do título (743 mg, 15,1 mmols) em 66% de pureza. Este material foi usado diretamente sem purificação adicional. MS: m/e = 325,4 [M+H]⁺.

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

piridina

[00757] Uma mistura de hidrazida do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (300 mg, 0,6 mmol) e cloridrato de acetamidina (87 mg, 0,9 mmol) em DMF (6 mL) foi aquecida a 120°C por 2 h. Uma segunda porção de cloridrato de acetimidina (174 mg, 1,8 mmol) foi adicionada. Após 8 h a mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (40 mL). A mistura foi filtrada e os filtrados coletados e lavados com água (3 x 10 mL) e salmoura (10 mL) então secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, 0-5 % diclorometano:metanol = 100:0 a 95:5) seguido por purificação através de HPLC (acetonitrila:água = 2:8) deu o composto do título (42 mg, 20%) como um sólido branco. MS: m/e = 348,2 [M+H]⁺.

Exemplo 247**2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina**

[00758] A uma solução de 5-bromo-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina (300 mg, 0,87 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado n-butilítio (1,6 M, 543,1 µL, 0,87 mmol) e a mistura resultante agitada a -78°C por 30 min. Então dissulfeto de metila (78,7 µL, 0,87 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada da noite para o dia. A mistura foi então evaporada. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 8:2 a 1:3) deu o composto do título (136 mg, 50%) como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 313,1 [M+H]⁺.

Exemplo 248**5-Metanossulfinil-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina**

[00759] A uma solução de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina (70 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (2,1 mL) foi adicionada 2-benzenesulfonyl-3-fenil-oxaziridina (58,5 mg, 0,22 mmol) e a mistura de reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura foi então evaporada. Purificação através de

cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 8:2 a 1:3) deu o composto do título (70 mg, 95%) como um sólido branco. MS: m/e = 329,2 [M+H]⁺.

Exemplo 249

6-(5-Metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) (E)- e/ou (Z)-3-Metil-benzaldeído oxima

[00760] Conforme descrito para o exemplo 84a, m-tolualdeído (15,0 g, 118,6 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (16,0 g, 100%) que foi obtido como um líquido amarelo. MS: m/e = 135,0 [M]⁺.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-3-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla

[00761] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)-3-metil-benzaldeído oxima (17,4 g, 128,7 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (21,8 g, 100%) que foi obtido como um líquido amarelo. MS: m/e = 169,1 [M]⁺.

c) Etil éster do ácido 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxílico

[00762] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-3-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla (10 g, 44,2 mmols) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoíla, no composto do título (5,1 g, 47%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 246,3 [M+H]⁺.

d) (5-Metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol

[00763] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxílico (5,1 g, 20,8 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (3,2 g, 77%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 262,3 [M+OAc]⁻.

e) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00764] Conforme descrito para o exemplo 84e, (5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol (3,2 g, 15,9 mmols) foi convertido, em vez de [3-

(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (1,8 g, 33%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 339,3 [M+H]⁺.

f) 6-(5-Metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00765] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (190 mg, 79%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,4 [M+H]⁺.

Exemplo 250

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

[00766] Conforme descrito para o exemplo 249f, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (160 mg, 74%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 366,1 [M+H]⁺.

Exemplo 251

6-(5-Metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) (E)- e/ou (Z)-4-Metil-benzaldeído oxima

[00767] Conforme descrito para o exemplo 249a, p-tolualdeído (50,0 g, 408 mmols) foi convertido, em vez de m-tolualdeído, no composto do título (45,1 g, 82%) que foi obtido como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,38 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,40-8,60 (s amplo, 1H).

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-4-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla

[00768] Conforme descrito para o exemplo 249b, (E)- e/ou (Z)-4-metil-benzaldeído oxima (45,0 g, 333 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-3-metil-benzaldeído oxima, no composto do título (73,2 g,

100%, 77% de pureza) que foi obtido como um líquido amarelo. MS: m/e = 1H-RMN (CDCl₃): 2,38 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,80-9,10 (s amplo, 1H).

c) Etil éster do ácido 5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-carboxílico

[00769] Conforme descrito para o exemplo 249c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-4-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla (10 g, 45,4 mmols, 77% de pureza) foi convertido, em vez cloreto de E)- e/ou (Z)-3-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla, no composto do título (12,6 g, 100%, 80% de pureza) que foi obtido como um líquido amarelo-claro. MS: m/e = 246,2 [M+H]⁺.

d) (5-Metil-3-p-tolil-isoxazol-4-il)-metanol

[00770] Conforme descrito para o exemplo 249d, etil éster do ácido 5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-carboxílico (12,6 g, 51,4 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (3,95 g, 38%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 204,2 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00771] Conforme descrito para o exemplo 249e, (5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-il)-metanol (3,0 g, 14,8 mmols) foi convertido, em vez de (5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-il)-metanol, no composto do título (3,9 g, 78%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 339,3 [M+H]⁺.

f) 6-(5-Metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00772] Conforme descrito para o exemplo 249f, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (250 mg, 0,73 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (260 mg, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 408,4 [M+H]⁺.

Exemplo 252

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

[00773] Conforme descrito para o exemplo 250, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (250 mg, 0,73 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (210 mg, 78%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 366,3 [M+H]^+$.

Exemplo 253

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

a) (E)- e/ou (Z)-2-Flúor-4-metil-benzaldeído oxima

[00774] Conforme descrito para o exemplo 84a, 2-flúor-4-metil-benzaldeído (25,0 g, 172 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (26,4 g, 100%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 154,0 [M+H]^+$.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-4-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoila

[00775] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)-2-flúor-4-metil-benzaldeído oxima (26,3 g, 172 mmols) foi convertido, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (37,2 g, 100%, pureza de 87%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 187,0 [M]^+$.

c) Etil éster do ácido 3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00776] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-4-metil-N-hidroxi-benzenocarboximidoila (18,5 g, 85,6 mmols) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoila, no composto do título (18,8 g, 83%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: $m/e = 264,0 [M+H]^+$.

d) [3-(2-Flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00777] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (18,5 g, 70,3 mmols)

foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (15,5 g, 100%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 280,1 [M+OAc]-.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00778] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (6,64 g, 30 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (6,52 g, 61%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 357,1 [M+H]+.

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

[00779] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (90 mg, 42%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 384,3 [M+H]+.

Exemplo 254

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

[00780] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 2-aminoetil isopropiléter, no composto do título (37 mg, 30%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 416,2 [M+H]+.

Exemplo 255

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

[00781] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, usando 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (90 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 424,2 [M+H]⁺.

Exemplo 256

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

[00782] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, usando D-alaninol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (100 mg, 94%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 402,2 [M+H]⁺.

Exemplo 257

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

[00783] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, usando L-alaninol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (110 mg, 94%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 402,3 [M+H]⁺.

Exemplo 258

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

[00784] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,29 mmol) foi convertido, usando L-2,2,2-trifluór-1-metil-etilamina (ABCR AB146651) em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (91 mg, 71%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 440,2 [M+H]⁺.

Exemplo 259

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

[00785] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (300 mg, 0,87 mmol) foi convertido, usando cloridrato de rac trans-2-amino ciclopentanol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (300 mg, 80%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,2 [M+H]⁺.

[00786] Os estereoisômeros N-((1S,2S) e (1R,2R)- 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (300 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de isopropanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente menos polar (sinal de rotação –ve) foi obtido como um sólido branco (100 mg).

Exemplo 260

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

[00787] Conforme descrito para o exemplo 254, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (300 mg, 0,87 mmol) foi convertido, usando cloridrato de rac trans-2-amino ciclopentanol em vez de 2-amino-2-metil-1-propanol, no composto do título (300 mg, 80%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,2 [M+H]⁺.

[00788] Os estereoisômeros N-((1S,2S) e (1R,2R)- 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (300 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de isopropanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nM. O componente mais polar (sinal de rotação +ve) foi obtido como um

sólido branco (110 mg).

Exemplo 261

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

a) (E)- e/ou (Z)-2,3-Difluór-benzaldeído oxima

[00789] Conforme descrito para o exemplo 84a, 2,3-difluorbenzaldeído (25,0 g, 172 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (26,3 g, 97%) que foi obtido como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,05-7,30 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,3-difluór-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla

[00790] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)-2,3-difluór-benzaldeído oxima (26,3 g, 167 mmols) foi convertido, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-fluór-benzaldeído oxima, no composto do título (41,4 g, 100%, pureza de 77%) que foi obtido como um líquido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,10-7,30 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) Etil éster do ácido 3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00791] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,3-difluór-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla (20 g, 81 mmols, pureza de 77%) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-fluór-benzenocarboximidoíla, no composto do título (17,8 g, 83%) que foi obtido como um líquido amarelo-claro. MS: m/e = 268,2 [M+H]⁺.

d) [3-(2,3-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00792] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (16,0 g, 59,9 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (4,7 g, 35%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: m/e = 226,2 [M+H]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-

nicotínico

[00793] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (4,70 g, 21 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (3,47 g, 46%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 361,1 [M+H]⁺.

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

[00794] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmols) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (120 mg, 56%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 386,5 [M-H]⁻.

Exemplo 262

6-[3-(2,3-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00795] Conforme descrito para o exemplo 261f, metil éster do ácido 6-[3-(2,3-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de isopropilamina, no composto do título (190 mg, 80%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 430,3 [M+H]⁺.

Exemplo 263

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

a) (E)- e/ou (Z)-2,4-Difluór-benzaldeído oxima

[00796] Conforme descrito para o exemplo 84a, 2,4-difluorbenzaldeído (50,0 g, 344 mmol) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (43,8 g, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 156,9 [M-H]⁻.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,4-difluór-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla

[00797] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)-2,4-difluór-benzaldeído oxima (44,1 g, 281 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-fluór-benzaldeído oxima, no composto do título (58,8 g, 100%, pureza de 92%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 191,1 [M]⁺.

c) Etil éster do ácido 3-(2,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00798] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,4-difluór-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla (58,8 g, 281 mmols, pureza de 77%) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-fluór-benzenocarboximidoíla, no composto do título (62,2 g, pureza de 84%) que foi obtido como um óleo marrom-claro. MS: m/e = 268,2 [M+H]⁺.

d) [3-(2,4-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00799] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 3-(2,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (61,9 g, 232 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (20,3 g, 39%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 284,1 [M+OAc]⁻.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(2,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00800] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(2,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (6,0 g, 26,6 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (5,77 g, 60%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 361,1 [M+H]⁺.

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

[00801] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2,4-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-fluór-

fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (201 mg, 93%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 386,1 [M-H]-.

Exemplo 264

6-[3-(2,4-Diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00802] Conforme descrito para o exemplo 263f, metil éster do ácido 6-[3-(2,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de isopropilamina, no composto do título (219 mg, 92%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 428,1 [M-H]-.

Exemplo 265

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

a) 2,5-Diflúor-benzaldeído oxima

[00803] Conforme descrito para o exemplo 84a, 2,5-difluorbenzaldeído (25,0 g, 172 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (26,6 g, 98%) que foi obtido como um sólido branco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,05-7,10 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30-8,60 (s amplo, 1H).

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,5-diflúor-N-hidroxi-benzenecarboximidoíla

[00804] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)-2,5-diflúor-benzaldeído oxima (26,6 g, 169 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (41,8 g, 100%, pureza de 78%) que foi obtido como um sólido amarelo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,05-7,10 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) Etil éster do ácido 3-(2,5-Diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00805] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-2,5-diflúor-N-hidroxi-benzenecarboximidoíla (20 g, 81 mmols, pureza de 78%) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenecarboximidoíla, no composto do título (20,2 g,

93%) que foi obtido como um líquido amarelo. MS: $m/e = 268,2 [M+H]^+$.

d) [3-(2,5-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00806] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 3-(2,5-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (18 g, 67,4 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (3,25 g, 21%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: $m/e = 226,2 [M+H]^+$.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(2,5-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00807] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(2,5-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (3,2 g, 14,2 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (1,18 g, 23%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 360,9 [M+H]^+$.

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

[00808] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(2,5-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-fluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (200 mg, 93%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: $m/e = 386,5 [M-H]^-$.

Exemplo 266

6-[3-(2,5-Difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00809] Conforme descrito para o exemplo 265f, metil éster do ácido 6-[3-(2,5-difluór-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de isopropilamina, no composto do título (170 mg, 71%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: $m/e = 430,5 [M+H]^+$.

Exemplo 267

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

[00810] Conforme descrito para o exemplo 125f, metil éster do ácido 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (120 mg, 50%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 418,3 [M+H]⁺.

Exemplo 268

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

[00811] Conforme descrito para o exemplo 125f, metil éster do ácido 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (120 mg, 48%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 432,2 [M+H]⁺.

Exemplo 269

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

[00812] Conforme descrito para o exemplo 125f, metil éster do ácido 6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,56 mmol) foi convertido, usando 1-amino-2-metil-propan-2-ol em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (40 mg, 17%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 418,3 [M+H]⁺.

Exemplo 270

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

a) (E)- e/ou (Z)- 4-Cloro-2-flúor-benzaldeído oxima

[00813] Conforme descrito para o exemplo 84a, 4-cloro-2-fluorbenzaldeído (5,2 g, 32,5 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (4,7 g, 83%) que foi obtido como

um sólido branco. MS: m/e = 172,0 [M-H]-.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)- 4-cloro-2-flúor-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla

[00814] Conforme descrito para o exemplo 84b, (E)- e/ou (Z)- 4-cloro-2-flúor-benzaldeído oxima (4,7 g, 27,1 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-2-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (7,53 g, 100%, pureza de 75%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,10-7,25 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 1H), 8,05 (s, 1H).

c) Etil éster do ácido 3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00815] Conforme descrito para o exemplo 84c, cloreto de (E)- e/ou (Z)- 4-cloro-2-flúor-N-hidroxi-benzenocarboximidoíla (5,0 g, 18 mmols, pureza de 75%) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-2-flúor-benzenocarboximidoíla, no composto do título (6,5 g, 85%) que foi obtido como um líquido amarelo. MS: m/e = 283,9 [M+H]+.

d) [3-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00816] Conforme descrito para o exemplo 84d, etil éster do ácido 3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (6,3 g, 20 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (2,1 g, 43%) que foi obtido como um sólido laranja. MS: m/e = 242,2 [M+H]+.

e) Metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00817] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (500 mg, 2,07 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (410 mg, 53%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 377,2 [M+H]+.

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

[00818] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,27 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (80 mg, 75%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 386,5 [M-H]-.

Exemplo 271

Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

a) (E)- e/ou (Z)-Piridino-2-carbaldeído oxima

[00819] Conforme descrito para o exemplo 84a, 2-piridinocarboxaldeído (53,6 g, 500 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (47,7 g, 78%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 123,3 [M+H]+.

b) Etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

[00820] A uma suspensão de N-clorossuccinimida (6,0 g, 33 mmols) em clorofórmio (20 mL) foram adicionadas piridina (0,26 mL, 3,3 mmols) e uma solução de (E)- e/ou (Z)-piridino-2-carbaldeído oxima (4,0 g, 33 mmols) em clorofórmio (103 mL) durante 15 min em temperatura ambiente. Após agitar por 30 min nesta temperatura uma solução de etil (E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato (6,0 g, 33 mmols) em clorofórmio (4 mL) foi adicionada. A suspensão resultante foi aquecida para 50°C e uma solução de trietilamina (12 mL, 86 mmols) em clorofórmio (10 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 1 h. Agitação foi continuada por 0,5 h a 50°C e por 30 h em temperatura ambiente. A solução marrom escuro foi lavada com água (100 mL) e as camadas aquosas foram extraídas com diclorometano (50 mL) e secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila 8:2 a 1:1) deu o composto do título (4,43 g, 58%) como um óleo amarelo. MS: m/e = 233,3 [M+H]+.

c) (5-Metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol

[00821] A uma solução de etil éster do ácido 5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (4,1 g, 18 mmols) em THF (229 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de alumínio lítio (367 mg, 10 mmols). E a mistura resultante agitada por 1 h em temperatura ambiente. Água (1,9 mL) foi adicionada cuidadosamente seguido por hidróxido de sódio aquoso (15%, 1,9 mL) e água (0,54 mL). A suspensão resultante foi agitada por 15 minutos em temperatura ambiente e filtrada em Hyflo®. Concentração e trituração com heptano deram o composto do título (2,88 g, 86%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 191,3 [M+H]⁺. d) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico Conforme descrito para o exemplo 84e, (5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (2,83 g, 14,9 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (1,63 g, 34%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 326,3 [M+H]⁺.

Exemplo 272**6-(5-Metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00822] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (93 mg, 79%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 395,0 [M+H]⁺.

Exemplo 273**N-Isopropil-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida**

[00823] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3

mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (97 mg, 92%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 353,4 [M+H]⁺.

Exemplo 274

[6-(5-Metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona

[00824] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (90 mg, 79%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 381,3 [M+H]⁺.

Exemplo 275

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

[00825] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (115 mg, 98%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 393,4 [M+H]⁺.

Exemplo 276

(1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona

[00826] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina 1,1-dióxido em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (41 mg, 32%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 429,3 [M+H]⁺.

Exemplo 277

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

[00827] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (93 mg, 85%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 365,4 [M+H]⁺.

Exemplo 278

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

[00828] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (86 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 365,4 [M+H]⁺.

Exemplo 279

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

[00829] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando metilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (35 mg, 36%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 325,3 [M+H]⁺.

Exemplo 280

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

[00830] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando etilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (79 mg, 78%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 339,3 [M+H]⁺.

Exemplo 281

(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00831] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (25 mg, 22%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 383,3 [M+H]^+$.

Exemplo 282

[6-(5-Metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona

[00832] Conforme descrito para o exemplo 272, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (97,6 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (106 mg, 89%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 397,1 [M+H]^+$.

Exemplo 283

Ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00833] A uma suspensão de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (330 mg, 1,0 mmol) em THF (3 mL) e metanol (3 mL) foi adicionada uma solução de monohidrato de hidróxido de lítio (85,1 mg, 2,0 mmols) em água (3 mL) adicionada e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi acidificada para pH 4 com HCl (1 N, 30 mL) e a mistura resultante foi filtrada. O sólido foi seco para dar o composto do título (284 mg, 90%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 310,5 [M-H]^-$.

Exemplo 284

(2-Hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00834] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (77,8 mg, 0,25 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-

ilmetoxi]-nicotínico, usando aminoetanol em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (21 mg, 24%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 355,0$ $[M+H]^+$.

Exemplo 285

(2-Metoxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00835] Conforme descrito para o exemplo 284, ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (77,8 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando 2-metoxietilamina em vez de aminoetanol, no composto do título (21 mg, 24%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 369,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 286

Metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

a) 5-Flúor-piridino-2-carbaldeído oxima

[00836] A uma solução de 5-flúor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (3,06 g, 44 mmols) em etanol (3,2 mL) e água (9,6 mL) foi adicionado gelo (18,6 g). Então uma solução de NaOH (4,0 g, 100 mmols) em água (4,6 mL) foi adicionada em gotas durante 10 min mantendo a temperatura entre -5°C e 50°C . A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente por 30 min. Então HCl (4 N) foi adicionado para acidificar a mistura e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com água para dar o composto do título (4,41 g, 79%) como um sólido marrom-claro. MS: $m/e = 141,0$ $[M+H]^+$.

b) Etil éster do ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00837] A uma suspensão de N-clorossuccinimida (4,63 g, 35 mmols) em clorofórmio (21 mL) foram adicionadas piridina (0,28 mL, 3,5 mmols) e uma solução de 5-flúor-piridino-2-carbaldeído oxima (4,86 g, 35 mmols) em clorofórmio (110 mL) durante 15 min em temperatura ambiente. Após agitar por 30 min nesta temperatura uma solução de etil

(E)-3-(1-pirrolidino)-2-butenato (6,36 g, 35 mmols) em clorofórmio (4,4 mL) foi adicionada. A suspensão resultante foi aquecida para 50°C e uma solução de trietilamina (4,83 mL, 35 mmols) em cloroformio (4,4 mL) foi adicionada em gotas durante um período de 30 min. Agitação foi continuada por 1,5 h a 50°C e então esfriada para temperatura ambiente. A solução foi então diluída com água gelada (200 mL) e as camadas aquosas foram extraídas com diclorometano (50 mL) e secas em sulfato de sódio e evaporação para dar um óleo marrom escuro. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 20:80) deu o composto do título (5,83 g, 67%) como óleo amarelo. MS: m/e = 251,1 [M+H]⁺.

c) [3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00838] A uma solução de etil éster do ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (2,5 g, 10 mmols) em THF seco (34 mL), esfriada para 0°C, foi adicionado hidreto de alumínio lítio (209 mg, 2,3 mmols) em porções. Após deixar aquecer para temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi esfriada para 0°C e água (0,2 mL) foi adicionada cuidadosamente seguido por hidróxido de sódio aquoso (15%, 0,2 mL) e água (0,6 mL). A suspensão resultante foi agitada por 4 h em temperatura ambiente e filtrada em Hyflo®. O filtrado foi então concentrado e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100) deu o composto do título (1,47 g, 71%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 209,1 [M+H]⁺.

d) Metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00839] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (600 mg, 2,8 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (210 mg, 21%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

Exemplo 287 Ácido 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00840] Conforme descrito para o exemplo 283, metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (175 mg, 0,51 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (154 mg, 92%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 328,3 [M-H]-.

Exemplo 288 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00841] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (73 mg, 85%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 413,1 [M+H]+.

Exemplo 289 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

[00842] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (69 mg, 0,21 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (52 mg, 67%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 371,1 [M+H]+.

Exemplo 290 Ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00843] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (23 mg, 41%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 369,0 [M+H]+.

Exemplo 291 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi](2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

[00844] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 4-aminotetrahidropirano, no composto do título (40 mg, 66%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 401,2 [M+H]⁺.

Exemplo 292 Ciclopropilmetil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00845] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetrahidropirano, no composto do título (30 mg, 52%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 383,2 [M+H]⁺.

Exemplo 293 (1,1-Dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona

[00846] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina 1,1-dióxido em vez de 4-aminotetrahidropirano, no composto do título (41 mg, 61%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 447,1 [M+H]⁺.

Exemplo 294 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida

[00847] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de 4-aminotetrahidropirano, no composto do título (43 mg, 69%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 411,2 [M+H]⁺.

Exemplo 295 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

[00848] Conforme descrito para o exemplo 288, ácid 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando aminoetanol em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (45 mg, 80%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

Exemplo 296 {6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

[00849] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (55 mg, 91%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

Exemplo 297 Etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00850] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (50 mg, 0,15 mmol) foi convertido, usando etilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (45 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 357,1 [M+H]⁺.

Exemplo 298 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida

[00851] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (47 mg, 0,14 mmol) foi convertido, usando metilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (36 mg, 74%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 343,1 [M+H]⁺.

Exemplo 299 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etil)-nicotinamida

[00852] Conforme descrito para o exemplo 288, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,3 mmol) foi

convertido, usando L-2,2,2-trifluoretilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (56 mg, 43%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 423,3 [M-H]-.

Exemplo 300 Metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

a) 5-Cloro-piridino-2-carbaldeído

[00853] A uma solução de 2-bromo-5-cloropiridina (14,8 g, 77 mmols) em THF (38,5 mL) foi adicionada em gotas uma solução de i-PrMgCl•LiCl (14 % em THF, 81 mL, 85 mmols) a 0 – 5°C e a mistura resultante agitada a 0o C por 1h. Então DMF (7,7 mL, 100 mL) foi adicionado em gotas a -5°C e a temperatura ambiente a 0o C por 2 h. A mistura de reação foi então vertida em solução saturada gelada (500 mL) e então extraída com acetato de etila (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de hidrogenocarbonato de sódio, salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 1:0 a 9:1) deu o composto do título (6,24 g, 57%) que foi obtido como um sólido marrom MS: m/e = 141,0 [M]+.

b) (E)- e/ou (Z)-5-Cloro-piridino-2-carbaldeído oxima

[00854] Conforme descrito para o exemplo 286a, 5-cloro-piridino-2-carbaldeído (6,9 g, 4,8 mmols) foi convertido, em vez de 5-flúor-2-formilpiridina, no composto do título (6,7 g, 89%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 157,1 [M+H]+.

c) Etil éster do ácido 3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

[00855] Conforme descrito para o exemplo 286b, (E)- e/ou (Z)-5-cloro-piridino-2-carbaldeído oxima (5,6 g, 36 mmols) foi convertida, em vez de 5-flúor-piridino-2-carbaldeído oxima, no composto do título (7,7 g, 80%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: m/e = 267,0 [M+H]+.

d) [3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

[00856] Conforme descrito para o exemplo 286c, etil éster do ácido

3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (1,26 g, 4,7 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (773 mg, 73%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 224,9 [M+H]^+$. e) Metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00857] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (726 mg, 3,2 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (578 mg, 40%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 360,3 [M+H]^+$.

Exemplo 301 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00858] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (61 mg, 47%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 429,5 [M+H]^+$.

Exemplo 302 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

[00859] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (83 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 387,1 [M+H]^+$.

Exemplo 303 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropil-nicotinamida

[00860] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido

6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano no composto do título (84 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 385,1 [M-H]⁺.

Exemplo 304 Ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00861] Conforme descrito para o exemplo 283, metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (250 mg, 0,7 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (83 mg, 35%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 344,3 [M+H]⁻.

Exemplo 305 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida

[00862] Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (56 mg, 0,16 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (36 mg, 53%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 417,3 [M+H]⁺.

Exemplo 306 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclopropilmetil-nicotinamida

[00863] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (72 mg, 60%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 399,3 [M+H]⁺.

Exemplo 307 {6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona

[00864] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg,

0,3 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (69 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 463,0 [M]⁺.

Exemplo 308 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida

[00865] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (64 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 427,4 [M+H]⁺.

Exemplo 309 {6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona

[00866] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (18 mg, 15%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 415,1 [M+H]⁺.

Exemplo 310 {6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona

[00867] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (108 mg, 0,3 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (76 mg, 59%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 431,3 [M+H]⁺.

Exemplo 311 6-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

[00868] Conforme descrito para o exemplo 301, metil éster do ácido [6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (74 mg, 0,2 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (38 mg, 45%) que foi obtido como um

sólido branco. MS: $m/e = 389,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 312 Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

a) (E)-4-Dimetilamino-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona

[00869] Uma mistura de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (86,0 g, 584 mmols) e metilglioxal 1,1-dimetilacetal (85,6 g, 724 mmols) em isobutanol (500 mL) foi aquecida a 100°C da noite para o dia. A mistura foi então esfriada e evaporada. Purificação através de destilação deu o produto título (49,9 g, 48%) como um líquido laranja. Pe.: 123-124°C a 0,9 mbar. MS: $m/e = 174,4$ $[M+H]^+$.

b) 4-Dimetoximetil-pirimidina

[00870] Uma mistura de (E)-4-dimetilamino-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona (49,6 g, 286 mmols) e acetato de formamida (44,7 g, 429 mmols) foi aquecida a 120°C por 4 h. Após esfriar para temperatura ambiente a mistura foi vertida em água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram então secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. Purificação através de destilação deu o produto título (31 g, 70%) como um líquido incolor. Pe.: 59-60°C a 1,3 mbar. MS: $m/e = 155,0$ $[M+H]^+$.

c) Pirimidino-4-carbaldeído

[00871] Uma solução de 4-dimetoximetil-pirimidina (30,6 g, 199 mmols) em água (235 mL) e ácido sulfúrico concentrado (2,9 g, 30 mmols) foi aquecida a 60°C por 24 h. Após esfriar para temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 8 com solução de hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi então extraída da noite para o dia em uma extração contínua (Keberle) por 48 h com clorofórmio. O extrato de clorofórmio foi então seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO_2 , diclorometano:metanol = 1:0 a 95:5) deu o composto do título (8,1 g, 26%) que foi obtido como um óleo marrom. MS: $m/e = 108,0$ $[M]^+$. d) Pirimidino-4-

carbaldeído oxima Conforme descrito para o exemplo 286a, pirimidino-4-carbaldeído (8,1 g, 51 mmols) foi convertido, em vez de 5-flúor-2-formilpiridina, no composto do título (2,2 g, 35%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 124,0 [M+H]⁺.

e) Etil éster do ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico

[00872] Conforme descrito para o exemplo 286b, pirimidino-4-carbaldeído oxima (2,2 g, 18 mmols) foi convertida, em vez de 5-flúor-piridino-2-carbaldeído oxima, no composto do título (2,6 g, 63%) que foi obtido como um óleo marrom-claro. MS: m/e = 233,9 [M+H]⁺.

f) Ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico

[00873] Conforme descrito para o exemplo 58b, etil éster do ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,1 mmols) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-isonicotínico, no composto do título (321 mg, 73%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 204,1 [M-H]⁻.

g) (5-Metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol

[00874] A uma solução de ácido 5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-carboxílico (300 mg, 1,46 mmol) em THF (4 mL) a -10°C foi adicionada trietilamina (203 µL, 1,46 mmol) e então uma solução de etilcloroformiato (139 µL, 1,46 mmol) em THF (1 mL) adicionada mantendo a temperatura abaixo de -5°C. Após 1 h a mistura foi filtrada e o filtrado esfriado para -10°C uma suspensão de boroidreto de sódio (138 mg, 3,66 mmols) em água (1,5 mL) adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de -5°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente durante 2 h e diluída com hidróxido de sódio aquoso (1 N) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, diclorometano:metanol = 9:1) deu o produto título (52,5 mg, 19%) que foi obtido como sólido branco. MS: m/e = 190,0 [M-

H]-.

hi) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00875] A uma solução de (5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (313 mg, 1,63 mmol) em THF (20 mL) foram adicionados metil 6-hidroxicotinato (276 mg, 1,8 mmol) e trifenilfosfina (644 mg, 2,5 mmols) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Então dietil azodicarboxilato (~40% em tolueno, 1,1 mL, 2,5 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 30 min em temperatura ambiente. Concentração e purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deram o composto do título (95 mg, 18%) como um sólido branco. MS: m/e = 327,3 [M+H]⁺.

[00876] Ou alternativamente

hii) Metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00877] Conforme descrito para o exemplo 84e, (5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-il)-metanol (139 mg, 0,73 mmol) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (72 mg, 30%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 327,5 [M+H]⁺.

Exemplo 313 N-Isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

a) Ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00878] Conforme descrito para o exemplo 283, metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,16 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (42 mg, 83%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 311,5 [M-H]⁻.

b) N-Isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-

isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (19 mg, 0,06 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (16 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 354,3 [M+H]⁺.

Exemplo 314 N-Ciclopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00879] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (19 mg, 0,06 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de isopropilamina, no composto do título (17 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 352,5 [M+H]⁺.

Exemplo 315

N-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00880] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de isopropilamina, no composto do título (39 mg, 60%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 316

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

[00881] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando morfolina em vez de isopropilamina, no composto do título (45 mg, 70%) que foi obtido como uma espuma esbranquiçada. MS: m/e = 382,4 [M+H]⁺.

Exemplo 317

N-Etil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00882] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando etilamina (solução 2 M em THF) em vez de isopropilamina, no composto do título (45 mg, 78%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 340,0 [M+H]⁺.

Exemplo 318

N-Metil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00883] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando metilamina (solução 2 M em THF) em vez de isopropilamina, no composto do título (39 mg, 70%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 326,3 [M+H]⁺.

Exemplo 319

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

[00884] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando tiomorfolina em vez de isopropilamina, no composto do título (47 mg, 70%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 398,1 [M+H]⁺.

Exemplo 320

N-(2-Hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00885] Conforme descrito para o exemplo 313b, ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (53 mg, 0,17 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez de isopropilamina, no composto do título (44 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 356,3 [M+H]⁺.

Exemplo 321

N-Isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

a) Metil éster do ácido 3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

[00886] A uma mistura de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-benzeno-carboximidoíla (12,0 g, 77 mmols) e ácido 4-nitro-benzóico (E)-2-metoxycarbonil-vinil éster (9,7 g, 39 mmols) em diclorometano (200 mL) foi adicionada trietilamina (20,9 mL, 150 mmol) e a solução resultante agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com diclorometano (500 mL) e o extrato orgânico removido e lavado com água, seco em sulfato de sódio e evaporado. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 4:1) deu o produto título (3,1 g, 40%) que foi obtido como um óleo amarelo-claro. MS: m/e = 204,2 [M+H]⁺

b) (3-Fenil-isoxazol-4-il)-metanol

[00887] Conforme descrito para o exemplo 84d, metil éster do ácido 3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,95 g, 15 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (1,56 g, 61%) que foi obtido como um óleo verde claro. MS: m/e = 176,4 [M+H]⁺.

c) Metil éster do ácido 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00888] Conforme descrito para o exemplo 84e, (3-fenil-isoxazol-4-il)-metanol (700 mg, 4,0 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (288 mg, 23%) que foi obtido como uma goma amarelo-claro. MS: m/e = 311,3 [M+H]⁺.

d) N-Isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00889] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (67 mg, 0,21 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (59 mg, 81%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 338,2 [M+H]⁺.

Exemplo 322**6-(3-Fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00890] Conforme descrito para o exemplo 321d, metil éster do ácido 6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (67 mg, 0,21 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de isopropilamina, no composto do título (60 mg, 73%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 380,2 [M+H]⁺.

Exemplo 323**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida****a) (E)- e/ou (Z)-4-Flúor-benzaldeído oxima**

[00891] Conforme descrito para o exemplo 84a, 4-fluorbenzaldeído (24,8 g, 200 mmols) foi convertido, em vez de 2-fluorbenzaldeído, no composto do título (23,3 g, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 139,1 [M]⁺.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-Hidroxi-4-flúor-benzenocarboximidoíla

[00892] A uma solução de (E)- e/ou (Z)-4-flúor-benzaldeído oxima (100 g, 719 mmols) em DMF (500 mL) foi adicionada N-clorossuccinimida (110 g, 791 mmols) em porções mantendo a temperatura abaixo de 70°C. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 h e então extraída com terc-butil metil éter para dar o composto do título (125 g, 100%) que foi obtido como um óleo amarelo. MS: m/e = 173,1 [M]⁺.

c) Etil éster do ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

[00893] A uma solução de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-flúor-benzenocarboximidoíla (50 g, 241 mmols) em dietiléter (1 L) foi adicionada uma solução de etil 3-(N,N- dimetilamino)acrilato (87 mL, 601 mmols) e trietilamina (49 mL, 349 mmols) em dietiléter (1 L). A mistura resultante foi então agitada por 14 h em temperatura ambiente e evaporada. Purificação através de cromatografia (SiO₂,

heptano:acetato de etila = 100:0 a 4:1) deu o produto título (50,2 g, 88%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 236,1 [M+H]⁺.

d) Ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

[00894] A uma solução de etil éster do ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (849 g, 208 mmols) em etanol (215 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (2 N, 161 mL, 323 mmols) e a mistura resultante agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura foi então acidificada com solução de HCl (4 N, 85 mL) para pH 2-3. O precipitado foi então filtrado e dissolvido em THF (700 mL) e então lavado com solução de cloreto de sódio saturada. A fase aquosa foi então extraída com acetato de etila e THF (1:1, 300 mL) e as fases orgânicas combinadas secas em sulfato de sódio e evaporadas para dar o composto do título (40,8 g, 94%) que foi obtido como um sólido laranja. MS: m/e = 206,1 [M-H]⁻.

e) [3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol

[00895] A uma solução de ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (40 g, 193 mmols) em THF (400 mL) a -10°C foi adicionada trietilamina (27,1 mL, 193 mmols) e então uma solução de etilcloroformiato (18,8 mL, 193 mmols) em THF (120 mL) adicionada mantendo a temperatura abaixo de -5°C. Após 1 h a mistura foi filtrada e o filtrado esfriado para -10°C e uma suspensão de boroidreto de sódio (19 g, 483 mmols) em água (120 mL) adicionada durante 15 minutos mantendo a temperatura abaixo de -5°C. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente durante 2 h e diluída com hidróxido de sódio aquoso (1 N, 700 mL) e extraída com terc-butilmetiléter. As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água e salmoura, secas em sulfato de sódio e evaporadas. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 1:1) deu o produto título (20,1 g, 54%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 194,1 [M+H]⁺.

f) Metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00896] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (550 mg, 2,9 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (660 mg, 71%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 387,3 [M+OAc]-.

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

[00897] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,46 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (160 mg, 98%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 356,3 [M+H]+.

Exemplo 324**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida**

[00898] Conforme descrito para o exemplo 323g, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,46 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de isopropilamina, no composto do título (160 mg, 88%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 398,3 [M+H]+.

Exemplo 325**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida**

[00899] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,31 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, usando rac-2-amino-1-propanol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (80 mg, 71%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 372,2 [M+H]+.

Exemplo 326**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida**

[00900] Conforme descrito para o exemplo 325, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,18 mmol) foi convertido, usando D-alaninol em vez de rac-2-amino-1-propanol, no composto do título (28 mg, 41%) que foi obtido como um sólido branco MS: m/e = 372,1 [M+H]⁺.

Exemplo 327**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida**

[00901] Conforme descrito para o exemplo 325, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (60 mg, 0,18 mmol) foi convertido, usando S-(+)-2-amino-1-propanol em vez de rac-2-amino-1-propanol, no composto do título (28 mg, 59%) que foi obtido como um sólido branco MS: m/e = 370,3 [M-H]⁻.

Exemplo 328**N-Ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00902] Conforme descrito para o exemplo 324, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,61 mmol) foi convertido, usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (70 mg, 31%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 368,1 [M+H]⁺.

Exemplo 329**N-Ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00903] Conforme descrito para o exemplo 324, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,61 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (60 mg, 28%) que foi obtido como um

sólido branco. MS: m/e = 343,4 [M+H]⁺.

Exemplo 330

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida

[00904] Conforme descrito para o exemplo 324, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,61 mmol) foi convertido, usando 2,2,2-triflúoroetilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (100 mg, 41%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 396,1 [M+H]⁺.

Exemplo 331

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

a) Ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00905] Conforme descrito para o exemplo 324, ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (4,0 g, 12,2 mmols) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, no composto do título (3,1 g, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 313,3 [M-H]⁻.

b) 6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

[00906] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, usando cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1) em vez de cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (180 mg, 71%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 398,2 [M-H]⁻.

Exemplo 332

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-

ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

[00907] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando cloridrato de rac-trans-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (110 mg, 43%) que foi obtido como um óleo incolor. MS: m/e = 398,2 [M-H]-.

Exemplo 333**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida**

[00908] Conforme descrito para o exemplo 325, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,61 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1,1,1,-trifluorpropan-2-ol em vez de rac-2-amino-1-propanol, no composto do título (39 mg, 15%) que foi obtido como um sólido branco MS: m/e = 426,1 [M+H]+.

Exemplo 334**6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida**

[00909] Conforme descrito para o exemplo 325, metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,61 mmol) foi convertido, usando 2-amino-1,3-propandiol em vez de rac-2-amino-1-propanol, no composto do título (117 mg, 49%) que foi obtido como um sólido branco MS: m/e = 388,2 [M+H]+.

Exemplo 335**N-(2-Acetilamino-etil)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00910] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando N-acetiletilenodiamina em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (67 mg, 53%) que foi obtido

como um sólido branco. MS: m/e = 397,0 [M-H]-.

Exemplo 336

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida

[00911] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando 2-metoxietilamina em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (89 mg, 75%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 370,0 [M-H]-.

Exemplo 337

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

[00912] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando R-(-)-1-amino-2-propanol em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (75 mg, 64%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 370,0 [M-H]-.

Exemplo 338

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

[00913] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido, usando etanolamina em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (85 mg, 75%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 356,2 [M-H]-.

Exemplo 339

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-nicotinamida

[00914] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,32 mmol) foi convertido,

usando 1-(aminometil)-ciclopropanol em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (140 mg, 57%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 384,1 [M+H]⁺.

Exemplo 340

N-(1,1-Dioxo-tetra-hidro-1,6-tiofen-3-il)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00915] Conforme descrito para o exemplo 331b, ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (200 mg, 0,64 mmol) foi convertido, usando 1,1-dioxidotetra-hidrotien-3-ilamina em vez de cloridrato de (1S,2S)-2-amino-ciclo-hexanol (1:1), no composto do título (200 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 432,2 [M+H]⁺.

Exemplo 341

6-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida

[00916] Os estereoisômeros de 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida (exemplo 333, 600 mg) em etanol:heptano (1:1, 8 mL) foram separados usando uma coluna de 5 x 50 cm Chiralpak AD em temperatura ambiente usando uma fase móvel de isopropanol:heptano (3:7) com detecção UV a 220 nm. O componente menos polar (sinal de rotação –ve) foi obtido como um sólido branco (240 mg). O componente mais polar (sinal de rotação +vê) foi obtido como um sólido branco (220 mg).

Exemplo 342 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida

a) (E)- e/ou (Z)-4-Cloro-benzaldeído oxima

[00917] Conforme descrito para o exemplo 88a, 4-clorobenzaldeído (25,0 g, 178 mmols) foi convertido, em vez de 3-fluorbenzaldeído, no composto do título (27,0 g, 97%) que foi obtido como um sólido

esbranquiçado. MS: $m/e = 155,1$ $[M]^+$.

b) Cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-Hidroxi-4-cloro-benzenocarboximidoíla

[00918] Conforme descrito para o exemplo 88b, (E)- e/ou (Z)-4-cloro-benzaldeído oxima (27,0 g, 173 mmols) foi convertida, em vez de (E)- e/ou (Z)-3-flúor-benzaldeído oxima, no composto do título (28,4 g, 86%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 189,1$ $[M]^+$.

c) Etil éster do ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

[00919] Conforme descrito para o exemplo 323c, cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-cloro-benzenocarboximidoíla (58,0 g, 250,3 mmols) foi convertido, em vez de cloreto de (E)- e/ou (Z)-N-hidroxi-4-flúor-benzenocarboximidoíla, no composto do título (57 g, 91%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 252,1$ $[M+H]^+$.

d) Ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

[00920] Conforme descrito para o exemplo 323d, etil éster do ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (57,0 g, 226,5 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (50,7 g, 92%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 222,3$ $[M-H]^-$.

e) [3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol

[00921] Conforme descrito para o exemplo 323e, ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (40,0 g, 178,9 mmols) foi convertido, em vez de ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (17,3 g, 46%) que foi obtido como um sólido verde claro. MS: $m/e = 210,1$ $[M+H]^+$.

f) Metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00922] Conforme descrito para o exemplo 323f, [3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (8,0 g, 42 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (9,4 g, 72%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 345,1$ $[M+H]^+$.

g) 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida

[00923] Conforme descrito para o exemplo 84f, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido [6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (140 mg, 59%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 412,1 [M+H]⁺.

Exemplo 343

6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida

[00924] Conforme descrito para o exemplo 342g, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (100 mg, 46%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

Exemplo 344 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida

[00925] Conforme descrito para o exemplo 344g, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (120 mg, 56%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 372,1 [M+H]⁺.

Exemplo 345 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidropiran-4-il)-nicotinamida

[00926] Conforme descrito para o exemplo 342g, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, usando 4-aminotetra-hidropiran em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (170 mg, 71%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 414,2 [M+H]⁺.

Exemplo 346 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

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

[00927] Conforme descrito para o exemplo 331a, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (4,0 g, 11,6 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, no composto do título (3,8 g, 100%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 331,1 [M-H]^-$.

b) 6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

[00928] Conforme descrito para o exemplo 191, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (100 mg, 0,3 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, usando etanolamina em vez de cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (1:1), no composto do título (79 mg, 70%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 374,0 [M+H]^+$.

Exemplo 347**6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida**

[00929] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando (rac)-1-amino-2-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (100 mg, 43%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: $m/e = 388,1 [M+H]^+$.

Exemplo 348**6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida**

[00930] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (140 mg, 60%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 385,9 [M-H]^-$.

Exemplo 349

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

[00931] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (110 mg, 45%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 402,2 [M+H]⁺.

Exemplo 350**6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida**

[00932] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (150 mg, 60%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 414,1 [M-H]⁻.

Exemplo 351**terc-Butil éster do ácido 3-({6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridino-3-carbonil}-amino)-azetidino-1-carboxílico**

[00933] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando 3-amino-1-N-Boc-azetidina em vez de etanolamina, no composto do título (200 mg, 68%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 483,1 [M-H]⁻.

Exemplo 352**6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida e 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida**

[00934] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando usando cloridrato de rac-trans-2-amino-ciclo-hexanol e (1:1) em

vez de etanolamina, no composto do título (170 mg, 70%) que foi obtido como uma goma incolor. MS: m/e = 412,1 [M-H]-.

Exemplo 353

6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida

[00935] Conforme descrito para o exemplo 220, metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,58 mmol) foi convertido, em vez de metil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico, usando 2-amino-1,3-propandiol em vez de 3-amino-1-propanol, no composto do título (90 mg, 38%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 402,1 [M-H]-.

Exemplo 354

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

[00936] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando usando R-(-)-2-amino-1-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (80 mg, 34%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 385,9 [M-H]-.

Exemplo 355

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

[00937] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando S-(-)-2-amino-1-propanol em vez de etanolamina, no composto do título (70 mg, 30%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 385,9 [M-H]-.

Exemplo 356

N-(2-Acetilamino-etil)-6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00938] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (200 mg, 0,6 mmol) foi convertido, usando N-acetiletilenodiamina em vez de etanolamina, no composto do título (120 mg, 48%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 413,1 [M-H]-.

Exemplo 357

6-[3-(4-Cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etil)-nicotinamida

[00939] Conforme descrito para o exemplo 346b, ácido 6-[3-(4-clorofenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (150 mg, 0,45 mmol) foi convertido, usando L-2,2,2-triflúor-1-(metil)etilamina em vez de etanolamina, no composto do título (190 mg, 98%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 424,0 [M-H]-.

Exemplo 358

6-(3-Piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) Etil éster do ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

[00940] A uma solução de N-clorossuccinimida (54,7 g, 409 mmols) em DMF (1 L) foi adicionada piridino-2-carbaldoxima (50 g, 409 mmols) em porções e a mistura resultante foi então agitada por 64 h em temperatura ambiente. A esta solução foram então adicionados etil 3-(N,N-dimetilamino)acrilato (58,6 g, 409 mmols) e trietilamina (92,9 mL, 819 mmols) em clorofórmio (10 mL) e a mistura resultante foi então agitada por 14 h em temperatura ambiente e vertida em uma mistura de água gelada e Hcl (4 , 100 mL) e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi então lavado com água, solução de hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. Purificação através de destilação deu o produto título (58,9 g, 66%) que foi obtido como um líquido marrom. Pe.: 125-127°C a 0,4 mbar. MS: m/e = 219,2 [M+H]+.

b) Ácido 3-Piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico

[00941] Conforme descrito para o exemplo 231, etil éster do ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (9,6 g, 44 mmols), em vez de metil éster do ácido (S)-2-[[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico, foi convertido no composto do título (6,5 g, 79%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 189,3 [M-H]⁻.

c) (3-Piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol

[00942] Conforme descrito para o exemplo 323e, ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico (39,0 g, 200 mmols) foi convertido, em vez de ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (26,8 g, 76%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 177,2 [M]⁺.

e) Metil éster do ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00943] Conforme descrito para o exemplo 84e, (3-piridin-2-il-isoxazol-4-il)-metanol (800 mg, 4,5 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (547 mg, 39%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 311,9 [M+H]⁺.

f) Ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico

[00944] Conforme descrito para o exemplo 358b, metil éster do ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (510 mg, 1,6 mmol), em vez de etil éster do ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido no composto do título (458 mg, 94%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 296,5 [M-H]⁻.

g) 6-(3-Piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

[00945] Conforme descrito para o exemplo 162b, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmol) foi convertido usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de etanolamina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100, 89 mg, 99%)

que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 381,5 [M+H]^+$.

Exemplo 359

N-Isopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00946] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmol) foi convertido usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropiran no composto do título (76 mg, 95%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 339,1 [M+H]^+$.

Exemplo 360

N-Ciclopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00947] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmol) foi convertido usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropiran no composto do título (65 mg, 82%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 337,3 [M+H]^+$.

Exemplo 361

N-Ciclopropilmetil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00948] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (70 mg, 0,24 mmol) foi convertido usando aminometilciclopropano em vez de 4-aminotetra-hidropiran no composto do título (80 mg, 97%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 351,4 [M+H]^+$.

Exemplo 362

6-(3-Piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-nicotinamida

[00949] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmol) foi convertido usando 2,2,2-trifluoretilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano no composto do título (83 mg, 65%) que foi obtido como um sólido branco.

MS: m/e = 379,3 [M+H]⁺.

Exemplo 363

N-(2-Hidroxi-etil)-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00950] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmol) foi convertido usando etanolamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano no composto do título (82 mg, 72%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 341,0 [M+H]⁺.

Exemplo 364

N-Etil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida

[00951] Conforme descrito para o exemplo 358g, ácido 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico (100 mg, 0,34 mmol) foi convertido usando etilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano no composto do título (88 mg, 81%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 325,3 [M+H]⁺.

Exemplo 365

6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

a) 5-Flúor-piridino-2-carbaldeído oxima

[00952] A uma solução de 5-flúor-2-formilpiridina (5,0 g, 41 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (3,06 g, 44 mmols) em etanol (3,2 mL) e água (9,6 mL) foi adicionado gelo (18,6 g). Então uma solução de NaOH (4,0 g, 100 mmols) em água (4,6 mL) foi adicionada em gotas durante 10 min mantendo a temperatura entre -5°C e 5°C. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente por 30 min. Então HCl (4 N) foi adicionado para acidificar a mistura e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com água para dar o composto do título (4,41 g, 79%) como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 141,0 [M+H]⁺.

b) Etil éster do ácido 3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico

[00953] A uma solução de N-clorossuccinimida (17,34 g, 130 mmols)

em DMF (128 mL) foi adicionado 5-fluorpiridino-2-carbaldeído oxima (18,2 g, 130 mmols) em porções durante 2 h em temperatura ambiente a reação aquecida para 60°C e a mistura foi esfriada de volta para a temperatura ambiente com um banho gelado e a mistura resultante foi então agitada por 64 h em temperatura ambiente. A esta solução foram então adicionados acrilato de etil 3-(N,N-dimetilamino) (18,6 g 130 mmols) e trietilamina (36,2 mL, 260 mmols) em clorofórmio (64 mL) e a mistura resultante foi então agitada por 1 h em temperatura ambiente e vertida em uma mistura de água gelada e HCl (4 N, 1 L) e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram então lavados com água, solução de hidrogênio carbonato de sódio aquosa saturada, salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o produto título (21,96 g, 72%) que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 237,1 [M+H]⁺.

ci) [3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol

[00954] A uma solução de etil éster do ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,23 mmols) em THF (52 mL) foi adicionado em porções hidreto de lítio alumínio (89 mg, 2,33 mmols) a 0°C e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então esfriada para 0°C e água (88 µL) adicionada seguido por hidróxido de sódio (solução 15%, 88 µL) e então novamente água (264 µL) e a mistura então agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O precipitado foi então filtrado e lavado com THF. As lavagens e o filtrado combinados foram então evaporados. Purificação através de cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 1:1) deu o composto do título (249 mg, 30%) que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 195,1 [M+H]⁺. Ou alternativamente através de

cii) Ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico

[00955] Conforme descrito para o exemplo 358b, etil éster do ácido

3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,23 mmols) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (587 mg, 67%) que foi obtido como um sólido marrom escuro. MS: m/e = 207,1 [M-H]-.

ciii) [3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol

[00956] Conforme descrito para o exemplo 358c, ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico (562 mg, 2,7 mmols) foi convertido, em vez de ácido 3-piridin-2-il-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (367 mg, 70%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 195,2 [M+H]+.

d) Metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00957] Conforme descrito para o exemplo 84e, [3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-il]-metanol (561 mg, 2,9 mmols) foi convertido, em vez de [3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol, no composto do título (586 mg, 61%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 330,0 [M+H]+. e) Ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

[00958] Conforme descrito para o exemplo 365cii, metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (313 mg, 0,9 mmol) foi convertido, em vez de etil éster do ácido 3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-carboxílico, no composto do título (251 mg, 84%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 328,3 [M-H]-. f) 6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida

Conforme descrito para o exemplo 98b, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, em vez de ácido 6-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico, usando 4-aminotetra-hidropirano em vez de 2,2,2-trifluoretilamina, no composto do título (79 mg, 79%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 399,1 [M+H]+.

Exemplo 366

6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida

[00959] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando isopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (67 mg, 75%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 357,1 [M+H]⁺.

Exemplo 367**Ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida**

[00960] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando ciclopropilamina em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (64 mg, 73%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 355,2 [M+H]⁺.

Exemplo 368**6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida**

[00961] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (60 mg, 62%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 387,2 [M+H]⁺.

Exemplo 369**6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida**

[00962] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando 2-amino-2-metil-1-propanol em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (80 mg, 81%) que foi obtido como um

sólido branco. MS: m/e = 397,1 [M+H]⁺.

Exemplo 370

6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

[00963] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando aminoetanol em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (34 mg, 38%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 359,1 [M+H]⁺.

Exemplo 371

Etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida

[00964] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando etilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (52 mg, 61%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 343,1 [M+H]⁺.

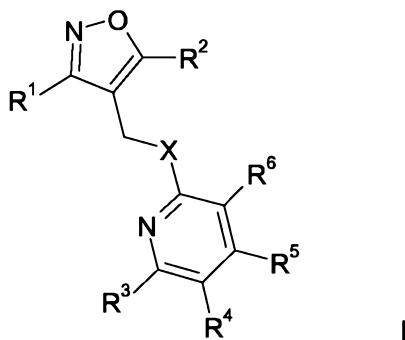
Exemplo 372

6-[3-(5-Flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida

[00965] Conforme descrito para o exemplo 365f, ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (79 mg, 0,25 mmol) foi convertido, usando metilamina (solução 2 M em THF) em vez de 4-aminotetra-hidropirano, no composto do título (55 mg, 67%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 329,2 [M+H]⁺.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I



no qual

X é O ou NH;

R¹ é fenila, piridinila ou pirimidinila, cada uma opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 halo,

R² é H ou CH₃ ou CF₃;

R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são cada um independentemente H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C₁₋₇alcóxi, opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO₂, S-C₁₋₇alquila, S(O)-C₁₋₇alquila benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-R^a, onde R^a é hidróxi, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR^bR^c, onde R^b e R^c são cada um independentemente H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)_t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)_t-C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)_u-O-C₁₋₇alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CH(Rⁱ)-C(O)ORⁱⁱ, onde Rⁱ é H, benzila ou C₁₋₄alquila e Rⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -S(O)₂-C₁₋₇alquila ou -S(O)₂-C₃₋₇cicloalquila -(CH₂CH₂O)_vRⁱⁱⁱ, onde v é de a partir de 1 a 3, e Rⁱⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -(CH₂)_w-heteroarila ou -(CH₂)_w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)_x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e

onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C₁₋₇alquila, C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)_y-C(O)R^{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^{iv} é hidróxi, C₁₋₇alquila, ou C₁₋₇alcóxi, -(CH₂)_z-C(O)NR^vR^{vi} ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-C₁₋₇alquila ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-O-C₁₋₇alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R^v e R^{vi} são independentemente hidrogênio, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

C₃₋₇cicloalquila, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou R^v e R^{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais A ou R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicila ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais A ou R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirociclo de 7 a 12 membros opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que R^b e R^c não sejam simultaneamente H, A seja hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN; B seja halo, hidróxi, CN, C₁₋₄alquila, benzilóxi ou C₁₋₄haloalquila; E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ e R⁶ são H, halo, CN ou C₁₋₇alquila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R⁴ é

H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C₁₋₇alcóxi opcionalmente substituído com um ou

mais halo, CN, halo, NO₂, S-C₁₋₇alquila, S(O)-C₁₋₇alquila benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, -C(O)-R^a, onde R^a é hidróxi, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇alquila, fenóxi ou fenila, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR^bR^c, onde R^b e R^c são cada um independentemente H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)_t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)_t-C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)_u-O-C₁₋₇alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CHRⁱ-C(O)ORⁱⁱ, onde Rⁱ é H, benzila ou C₁₋₄alquila e Rⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -S(O)₂-C₁₋₇alquila ou -S(O)₂-C₃₋₇cicloalquila -(CH₂CH₂O)_vRⁱⁱⁱ, onde v é de a partir de 1 a 3 e Rⁱⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -(CH₂)_w-heteroarila ou -(CH₂)_w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)_x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C₁₋₇alquila, C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)_y-C(O)R^{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^{iv} é hidróxi, C₁₋₇alquila, ou C₁₋₇alcóxi, -(CH₂)_z-C(O)NR^vR^{vi} ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-C₁₋₇alquila ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-O-C₁₋₇alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R^v e R^{vi} são independentemente hidrogênio, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

C₃₋₇cicloalquila, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais A ou R^v e R^{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A, R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicla ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais A ou R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirocíclico de 7 a 12 membros, opcionalmente substituído

com um ou mais A; contanto que R^b e R^c não sejam simultaneamente H,

A seja hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN;

B seja halo, hidróxi, CN, C₁₋₄alquila, benzilóxi ou C₁₋₄haloalquila;

E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R⁴ é

-C(O)-NR^bR^c, onde R^b e R^c são cada um independentemente H, C₁₋₇alquila, opcionalmente substituída com um ou mais halo, metila, -(CH₂)_t-hidróxi, ou ciano, -(CH₂)_t-C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, e t é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, -(CH₂)_u-O-C₁₋₇alquila, onde u é 2, 3, 4, 5 ou 6, -CHRⁱ-C(O)ORⁱⁱ, onde Rⁱ é H, benzila ou C₁₋₄alquila e Rⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -S(O)₂-C₁₋₇alquila ou -S(O)₂-C₃₋₇cicloalquila -(CH₂CH₂O)_vRⁱⁱⁱ, onde v é de a partir de 1 a 3, e Rⁱⁱⁱ é H ou C₁₋₇alquila, -(CH₂)_w-heteroarila ou -(CH₂)_w-arila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais E, e onde w é 0, 1, 2, 3 ou 4, -(CH₂)_x-heterociclila, onde x é 0, 1, 2, 3 ou 4, e onde heterociclila é opcionalmente substituída com um ou mais oxo, C₁₋₇alquila, C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída com um ou mais B, CN, benzila opcionalmente substituída com um ou mais E, -(CH₂)_y-C(O)R^{iv}, onde y é 0, 1, 2, 3 ou 4 e R^{iv} é hidróxi, C₁₋₇alquila, ou C₁₋₇alcóxi, -(CH₂)_z-C(O)NR^vR^{vi} ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-C₁₋₇alquila ou -(CH₂)_z NR^vR^{vi}-C(O)-O-C₁₋₇alquila, onde z é 0, 1, 2, 3 ou 4, e R^v e R^{vi} são independentemente hidrogênio, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, OH ou CN,

C₃₋₇cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais ou mais B, heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituída por um ou mais A ou R^v e R^{vi} junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituída por um ou mais ou mais A ou R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam uma porção heterocicila ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais A ou R^b e R^c junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo espirociclo de 7 a 12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais A; contanto que R^b e R^c não sejam simultaneamente H, A seja hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN; B seja halo, hidróxi, CN, C₁₋₄alquila, benzilóxi ou C₁₋₄haloalquila; E seja halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R⁴ é

H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, ciano ou hidróxi, C₁₋₇alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais halo, CN, halo, NO₂, S-C₁₋₇alquila, S(O)-C₁₋₇alquila benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E,

E é halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R⁴ é

-C(O)-R^a, onde R^a é hidróxi, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇alquila, fenóxi ou fenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3,

caracterizado pelo fato de que R⁴ é

heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, A é hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que R⁵ é

H, C₁₋₇alquila opcionalmente substituída com um ou mais halo, hidróxi ou CN, benzilóxi opcionalmente substituído com um ou mais E, heterociclila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A, -C(O)-NR^bR^c, onde R^b e R^c são cada um independentemente H, heterocicloalquila de 3 a 7 membros opcionalmente substituída com um ou mais A,

A é hidróxi, oxo, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, halo ou CN;

E é halo, CN, NO₂, hidróxi, C₁₋₇alquila, C₁₋₇alcóxi, C₁₋₇haloalquila, C₁₋₇hidroxialquila, C₁₋₇cianoalquila, C₁₋₇haloalcóxi ou C₃₋₇cicloalquila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto é:

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

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

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

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

nicotinamida,

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

nicotinamida,

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

nicotinamida,

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

nicotinamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

il)-nicotinamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

4-benziloxi-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridina,
1-metil-2'-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-1,2,3,6-tetra-
hidro-[4,4']bipiridinila,

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

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-
il)-4-trifluorometil-nicotinamida,

5-metil-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-
piran-4-il)-nicotinamida,

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

6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-furan-3-
ilmetil)-nicotinamida,

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

isopropil éster do ácido 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,

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

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

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

6-[3-(2-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

6-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

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

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

N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
 N-ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,
 6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
 (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,
 3-{6-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-oxetan-3-ol,
 metil éster do ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-ciclopropil-nicotinamida,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
 {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
 {6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

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

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

6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

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

6-(5-metil-3-piridin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

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

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

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

6-[[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetil]-amino]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-tiofen-3-il)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(3,3,3-triflúor-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
(4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-isopropoxi-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
(3-hidroxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
N-(2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

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

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

N-((1S,2R) e (1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

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

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

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

N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

N-((1S,2R)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida ou N-((1R,2S)-2-hidroxi-ciclo-hexil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

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

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

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

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

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

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

3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

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

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

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

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

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

terc-butil éster do ácido 3-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-azetidino-1-carboxílico,

terc-butil éster do ácido (2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-etil)-carbâmico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

metil éster do ácido (S)-2-{[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propionico,

(cis ou trans)-N-(3-benziloxi-ciclobutil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,

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

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

[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido butano-1-sulfônico,

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

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

metil-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-amida do ácido ciclopropanossulfônico,

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

1-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridino-3-carbonil]-1,2-di-hidro-pirazol-3-ona,

N-(1-metil-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 azetidin-1-il-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-
 il]-metanona,
 (3-metoxi-azetidin-1-il)-[6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-
 ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,
 [6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiazolidin-
 3-il-metanona,
 N-(1-ciano-ciclopropil)-6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 6-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-
 3-il)-nicotinamida,
 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-
 ilmetoxi)-piridina,
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-(5-metil-4H-
 [1,2,4]triazol-3-il)-piridina,
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-5-metilsulfanil-piridina,
 5-metanossulfinil-2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 piridina,
 6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-
 4-il)-nicotinamida
 N-isopropil-6-(5-metil-3-m-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-
 4-il)-nicotinamida
 N-Isopropil-6-(5-metil-3-p-tolil-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 6-[3-(2-flúor-4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-
 isopropil-nicotinamida,
 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-

1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,
6-[3-(2,3-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,3-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(2,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(2,5-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-isopropil-nicotinamida,
6-[3-(2,5-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
6-[3-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-

hidroxi-2,2-dimetil-propil)-nicotinamida,

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

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

metil éster do ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,

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

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

[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,

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

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona,

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

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

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

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

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

[6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

ácido 6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotínico,

(2-hidroxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotinamida,

(2-metoxi-etil)-6-(5-metil-3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotinamida,

metil éster do ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,

ácido 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-nicotinamida,

ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi](2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,

ciclopropilmetil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

{6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,

etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-nicotinamida,

6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-

2,2,2-trifluór-1-metil-etil)-nicotinamida,
 metil éster do ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-
 isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-
 hidro-piran-4-il)-nicotinamida,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 isopropil-nicotinamida,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 ciclopropil-nicotinamida,
 Ácido 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 nicotínico,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-
 hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 ciclopropilmetil-nicotinamida,
 {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-
 3-il}-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-metanona,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-
 trifluór-etil)-nicotinamida,
 {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-
 3-il}-morfolin-4-il-metanona,
 {6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-
 3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
 6-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-
 hidroxi-etil)-nicotinamida,
 metil éster do ácido 6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-
 ilmetoxi)-nicotínico,
 N-isopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 N-ciclopropil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-

nicotinamida,

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

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

N-etil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
nicotinamida,

N-metil-6-(5-metil-3-pirimidin-4-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
nicotinamida,

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

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

N-isopropil-6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
6-(3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-
nicotinamida,

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

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

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

N-ciclopropilmetil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
nicotinamida,

N-ciclopropil-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2,2,2-triflúor-etil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,

N-(2-acetilamino-etil)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((R)-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-nicotinamida,

N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-1,6-tiofen-3-il)-6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida,

6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida ou 6-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-nicotinamida,

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

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

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

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

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

6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-(3-hidroxi-propil)-nicotinamida,

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

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

terc-butil éster do ácido 3-({6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridino-3-carbonil}-amino)-azetidino-1-carboxílico,

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

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

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

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

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

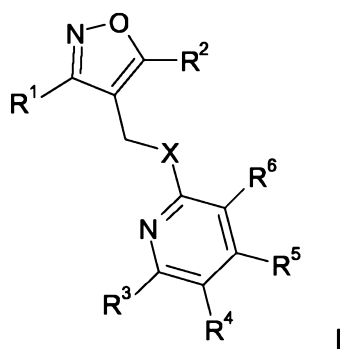
6-[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-N-((S)-2,2,2-trifluór-1-metil-etil)-nicotinamida,

6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-nicotinamida,

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

N-ciclopropil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 N-ciclopropilmetil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-N-(2,2,2-trifluór-etil)-
 nicotinamida,
 N-(2-hidroxi-etil)-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-
 nicotinamida,
 N-etil-6-(3-piridin-2-il-isoxazol-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(tetra-hidro-
 piran-4-il)-nicotinamida,
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-isopropil-
 nicotinamida,
 ciclopropil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 nicotinamida,
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-1,1-
 dimetil-etil)-nicotinamida,
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2,2,2-trifluór-
 etil)-nicotinamida,
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-(2-hidroxi-etil)-
 nicotinamida,
 etil-6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinamida
 ou
 6-[3-(5-flúor-piridin-2-il)-isoxazol-4-ilmetoxi]-metil-
 nicotinamida.

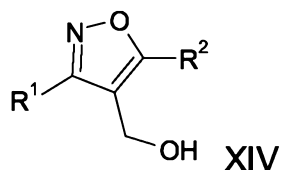
10. Processo para preparar o composto, como definido na reivindicação 1,



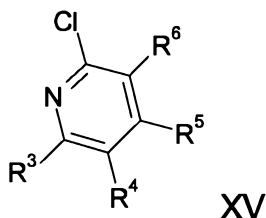
sendo que X é O, e

R¹ a R⁶ também são como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas:

(a) reação de um composto de fórmula XIV;

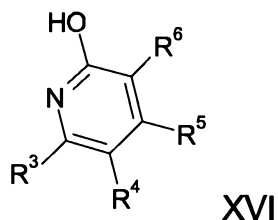


com um composto de fórmula XV;



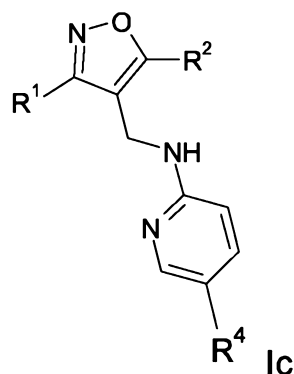
na presença de uma base, em um solvente, ou alternativamente

(b) reação do composto de fórmula XIV com um composto de fórmula XVI



na presença de trifetilfosfina e dietilazodicarboxilato, em um solvente.

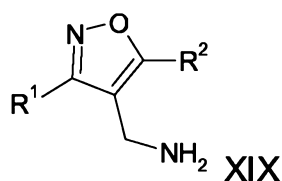
11. Processo para preparar o composto de Fórmula Ic;



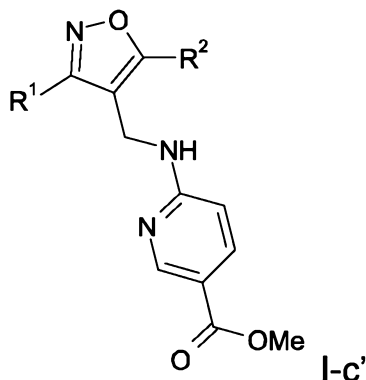
sendo que R^4 é $-C(O)OH$ ou $-C(O)OMe$, ou ;

R^4 é $-C(O)NR^bR^c$, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas:

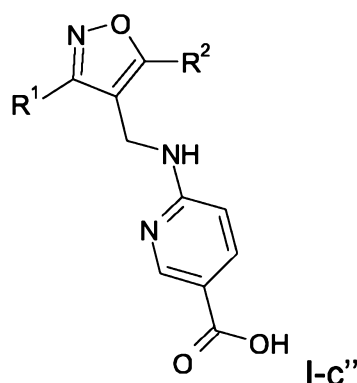
(a) reação de um composto de fórmula XIX;



com 6-cloronicotinato de metila, na presença de uma base, em um solvente adequado, para dar um composto de fórmula I-c';



(b) opcionalmente seguido por hidrólise com éster para dar um composto de fórmula Ia I-c''



(c) reação de amidação opcional subsequente do composto de fórmula I-c'' com uma amina de fórmula R^bR^cNH em solvente para dar um composto de fórmula Ic,

sendo que R⁴ é -C(O)NR^bR^c, como definido na reivindicação 1 ou alternativamente;

(d) reação do composto de fórmula I-c¹ com Me₃Al com uma amina de fórmula R^bR^cNH em solvente para dar um composto de fórmula Ic;

sendo que R⁴ é -C(O)NR^bR^c, como definido na reivindicação 1.

12. Composto de fórmula I, caracterizado pelo fato de que é obtenível através do processo, como definido na reivindicação 10 ou 11.

13. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém pelo menos um composto de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

14. Uso de um composto de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento útil como aumentador cognitivo ou para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios cognitivos.

15. Uso de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o tratamento de doença de Alzheimer.