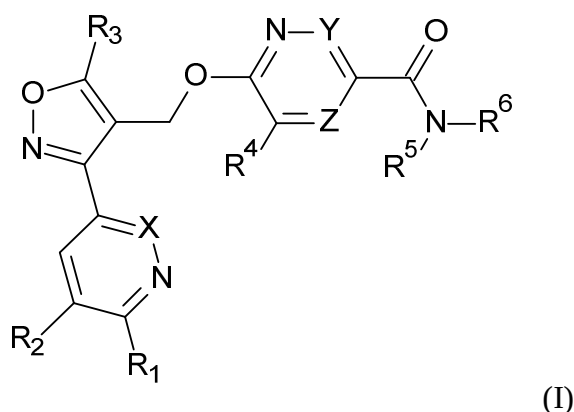


NUEVOS DERIVADOS DE ISOXAZOLIL ÉTER COMO PAM DE GABA A ALFA5

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis en un mamífero, y en particular a moduladores alostéricos positivos (PAM) de receptores de GABA_A α5 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con los receptores de GABA_A α5 y enfermedades o afecciones que pueden tratarse mediante la modulación de la actividad de receptores de GABA_A α5, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, epilepsia, trastorno de estrés postraumático (PTSD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



en donde

X se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CH;

Y se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CR¹⁰;

Z se selecciona de entre

- i) N, y

ii) CR^{11} ;

R^1 se selecciona de entre

- 5 i) alquilo C_{1-6} ,
 ii) halo-alquilo C_{1-6} ,
 iii) alcoxi C_{1-6} ,
 iv) halo-alcoxi C_{1-6} ,
 v) hidroxialquilo C_{1-6} ,
 vi) cicloalquilo C_{3-8} ,
 10 vii) halógeno, y
 viii) amino sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes
 seleccionados independientemente de entre
 a. H,
 b. alquilo C_{1-6} , y
 15 c. cicloalquilo C_{3-8} ;

R^2 se selecciona de entre

- i) H, y
 20 ii) halógeno;

R^3 se selecciona de entre

- i) H,
 ii) alquilo C_{1-6} ,
 iii) cicloalquilo C_{3-8} ,
 25 iv) hidroxialquilo C_{1-6} , y
 v) halo-alquilo C_{1-6} ;

R^4 se selecciona de entre

- i) H,
 30 ii) alquilo C_{1-6} ,
 iii) alcoxi C_{1-6} ,
 iv) cicloalquilo C_{3-8} , y
 v) halógeno;

R^5 es H;

R^6 se selecciona de entre

- i) H,
- 5 ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) cicloalquilo C_{3-8} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ,
- iv) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ,
- v) alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
- vi) ciano-alquilo C_{1-6} ,
- 10 vii) hidroxialquilo C_{1-6} ,
- viii) dihidroxialquilo C_{1-6} ,
- ix) halo-alquilo C_{1-6} ,
- x) heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , y
- xi) heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ;

15

R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) alcoxi C_{1-6} ,
- 20 iv) alcoxialquilo C_{1-6} ,
- v) alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
- vi) ciano,
- vii) cicloalcoxi C_{3-8} ,
- viii) cicloalquilo C_{3-8} ,
- 25 ix) halo-alcoxi C_{1-6} ,
- x) halo-alquilo C_{1-6} ,
- xi) halógeno,
- xii) hidroxialquilo C_{1-6} , y
- 30 xiv) oxo;

R^{10} se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,

- iii) alcoxi C₁₋₆,
- iv) cicloalquilo C₃₋₈, y
- v) halógeno;

5 R¹¹ se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) alcoxi C₁₋₆,
- iv) cicloalquilo C₃₋₈, y
- 10 v) halógeno;

o R⁵ y R¹⁰ forman juntos -(CH₂)_n;

o R⁵ y R¹¹ forman juntos -(CH₂)_n;

15

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹;

n se selecciona de entre 1 y 2;

20

o sales farmacéuticamente aceptables.

Los receptores para el principal neurotransmisor inhibidor, ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores de GABA_A,
 25 que son miembros de la superfamilia de canales iónicos abiertos por ligando y (2) receptores de GABA_B, que son miembros de la familia de receptores unidos a proteína G. El complejo de receptor de GABA_A que es un polímero de proteína heteropentomérica unida a membrana se compone principalmente de subunidades α , β y γ . Los receptores de GABA_A son canales de cloruro abiertos por ligando y los mediadores principales de la
 30 neurotransmisión inhibitoria en el cerebro humano.

Existen 19 genes que codifican para las subunidades de receptores de GABA_A que ensamblan como pentámeros, siendo la estequiometría más común dos subunidades α , dos subunidades β y una subunidad γ . Las combinaciones de subunidades de GABA_A dan lugar

a una especificidad funcional, de circuito y de comportamiento (Sieghart, 2006; Vithlani et al., 2011). Los receptores de GABA_A que contienen la subunidad $\alpha 5$ (GABA_A $\alpha 5$) es de interés particular debido a su patrón de expresión restringido y a sus propiedades fisiológicas y farmacológicas únicas (Sur et al., 1999; Mohler, 2011). Los receptores que
 5 contienen la subunidad GABA_A $\alpha 5$ están preferentemente localizados en el hipocampo, corteza prefrontal, núcleo accumbens y amígdala, que son regiones clave que participarán en la neuropatología y fisiopatología de una variedad de trastornos de SNC.

La hiperactividad del hipocampo, como resultado de una expresión reducida de
 10 GABA_A $\alpha 5$ o déficit GABAérgico u otras afecciones, es el distintivo común de una variedad de trastornos del SNC caracterizador por deterioro cognitivo (memoria y funciones ejecutivas). En un estado patológico de este tipo, un modulador alostérico positivo de GABA_A $\alpha 5$ (PAM) y no un modulador alostérico negativo (NAM) puede ser un tratamiento efectivo para el deterioro cognitivo asociado con tales enfermedades.

15

Múltiples líneas de evidencia sugieren que un desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora/inhibidora que surge de la disfunción del sistema de señalización GABAérgico, el principal sistema neurotransmisor inhibitor en el cerebro, se encuentra en el centro de la patogenia de una variedad de trastornos de SNC. Dada la distribución de los receptores de
 20 GABA_A $\alpha 5$, existen dianas muy atractivas para restablecer los niveles de inhibición intracortical y, en consecuencia, el equilibrio del circuito (E/I) en estas afecciones. Por lo tanto, los compuestos que se describen en el presente documento y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse, solos o en combinación con otros fármacos, como agentes que modifican la enfermedad o como agentes sintomáticos para el
 25 tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos agudos, trastornos neurológicos crónicos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, déficits de memoria, esquizofrenia, síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, autismo, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, síndrome de Down, neurofibromatosis tipo I, trastornos del sueño, trastornos del
 30 ritmo circadiano, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil, demencia causada por SIDA, deterioro de la memoria asociado con la edad, trastornos psicóticos, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno delirante, trastornos obsesivos/compulsivos, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático (PTSD), drogadicciones,

trastornos del movimiento, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, deterioro cognitivo leve (MCI), trastornos de deficiencia cognitiva, deterioro cognitivo relacionado con la edad, demencia multiinfarto, trastornos del estado de ánimo, depresión, afecciones neuropsiquiátricas, psicosis, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor neuropático, epilepsia, accidente cerebrovascular y trastornos de atención.

La indicación más preferida de acuerdo con la presente invención es trastorno del espectro autista (ASD). El ASD es un trastorno del neurodesarrollo complejo, heterogéneo, caracterizado por deterioros en tres síntomas centrales: interacciones sociales, comportamientos repetitivos y déficits cognitivos. La prevalencia estimada de ASD en los Estados Unidos es de 1 en 68 niños (CDC, 2014), y se estima que un 1% de la población mundial padecen ASD (WHO, 2013).

No existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la comunicación social central y déficits repetitivos del ASD, trastorno del espectro autista, y este trastorno sigue siendo un área de alta necesidad médica no satisfecha. Los tratamientos aprobados actuales para los síntomas asociados de ASD se limitan a los antipsicóticos (risperidona y aripiprazol) indicados para el tratamiento de la irritabilidad asociada con los síntomas de ASD. Una evidencia emergente sugiere que el sistema GABAérgico, el principal sistema neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, desempeña un papel clave en la fisiopatología del ASD (Dhossche et al., 2002; Pizzarelli and Cherubini, 2011; Robertson et al., 2016).

Estudios tanto genéticos como de obtención de imágenes con el uso de un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) y espectroscopía de resonancia magnética (MRS) sugieren alteraciones en la señalización GABAérgica en ASD. Se ha notificado que la unión del receptor de GABA_A está drásticamente reducida en la corteza superior y media de pacientes con ASD que usan PET de [¹²³I]-iomazenilo (Mori et al., 2012). Además, un estudio piloto de PET de [¹¹C]-RO154513 halló una unión reducida de este indicador, lo que sugiere menores niveles de receptor de GABA_A α5 en ASD (Mendez et al., 2012). Los estudios de MRS hallaron niveles alterados de GABA en ASD (Gaetz et al., 2014; Rojas et al., 2014) y en particular algunos estudios recientes mostraron una función somatosensorial alterada y GABA reducida en niños con ASD y (Puts et al., 2016; Robertson et al., 2016).

En línea con estas observaciones, la expresión reducida post mortem de subunidades de receptor de GABA_A incluyendo GABRB3 (DeLorey, 2005; Abrahams and Geschwind, 2008) y las enzimas de síntesis de GABA, ácido glutámico descarboxilasa (GAD) 65 y 67 se encontró en las cortezas parietal y cerebelosa de pacientes con autismo (Fatemi et al., 2002). De manera importante, se ha propuesto que una reducción de la actividad inhibitora GABAérgica da como resultado una hiperexcitabilidad observada en ASD, incluyendo la alta incidencia de convulsiones e hipersensibilidad auditiva-táctil (Rubenstein and Merzenich, 2003; Frye et al., 2016). La función GABAérgica alterada puede reducir el umbral para el desarrollo de convulsiones tal como se demuestra por la alta comorbilidad de la epilepsia en ASD, que se produce en hasta un tercio de las personas afectadas.

Finalmente, se ha mostrado que la potenciación de la actividad de los receptores de GABA_A mediante BZD no selectivas mejora los déficits de comportamiento en modelos de ratón de ASD, sin embargo, se observaron márgenes terapéuticos muy estrechos debido a la sedación mediada por el subtipo de GABA_A $\alpha 1$ (Han et al., 2012, 2014; Soto et al. 2013). Estos hallazgos apoyan la idea de que reequilibrar la transmisión GABAérgica a través de receptores de GABA_A $\alpha 5$ puede mejorar los síntomas en ASD sin los efectos secundarios de las benzodiazepinas no selectivas.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, medicamentos que contienen los mismos y su fabricación, así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con enfermedades relacionadas con receptores de GABA_A $\alpha 5$ y enfermedades o afecciones que pueden tratarse mediante la modulación de la actividad de los receptores de GABA_A $\alpha 5$, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, epilepsia, trastorno de estrés postraumático (PTSD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil.

Los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos (PAM) de receptores de GABA_A $\alpha 5$ selectivos ya que potencian la función de receptores de GABA_A que contienen $\alpha 5$ aumentando las corrientes GABAérgicas (flujo de entrada de

cloruro) a una concentración CE_{20} dada de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Lo más preferido son compuestos con una K_i (nM) < 35 hacia la subunidad $\alpha 5$. En una realización preferida, los compuestos de la invención son selectivos en cuanto a la unión para la subunidad $\alpha 5$ con respecto a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$. Los PAM de $GABA_A \alpha 5$ selectivos, compatibles con la distribución cerebral del subtipo $\alpha 5$, reestablecerán la señalización GABAérgica en regiones cerebrales clave (por ejemplo, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens y corteza prefrontal) sin los efectos secundarios de los moduladores de $GABA_A$ no selectivos (por ejemplo benzodiazepinas).

10 La expresión “alcoxi C_{1-6} ” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en el que R' es un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alcoxi C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Ejemplos particulares son metoxi y etoxi. En el caso de R^1 , un ejemplo particular es metoxi.

15 La expresión “alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno de los átomos de nitrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha sustituido por un grupo alcoxi C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Un grupo alcóxialquilo particular es metoxietilo.

20 La expresión “alcoxycarbonilo C_{1-6} ” indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo C_{1-6} incluyen grupos en los que R' es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o terc-butoxi. Un ejemplo particular de alcoxycarbonilo C_{1-6} es un grupo en el que R' es etoxi.

25 La expresión “alquilo C_{1-6} ” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, s-butilo, terc-butilo y pentilo. Son grupos alquilo C_{1-6} particulares metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo. En el caso de R^1 , un ejemplo particular es metilo. En el caso de R^3 , son ejemplos más particulares metilo y etilo. En el caso de R^3 , un ejemplo más particular adicional es metilo.

30

La expresión “alquilsulfonilo C_{1-6} ” indica un grupo de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en el que R' es un grupo alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de alquilsulfonilo C_{1-6} incluyen grupos en

los que R' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, s-butilo, terc-butilo o pentilo.

La expresión “alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se ha sustituido por un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆. Un alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ particular es metilsulfonil(metil)butanilo.

El término “amino” indica un grupo -NH₂.

10

La expresión “sistema de anillo bicíclico” indica dos anillos que están condensados entre sí a través de un enlace simple o doble enlace común (sistema de anillo bicíclico condensado), a través de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico con puente) o a través de un solo átomo común (sistema de anillo bicíclico espiro).

15

Los sistemas de anillo bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillo bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.

20

El término “carbonilo” indica un grupo -C(O)-.

El término “ciano” indica un grupo -C≡N.

La expresión “ciano-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se ha sustituido por un grupo ciano. Los ejemplos de ciano-alquilo C₁₋₆ incluyen cianometilo, cianoetilo, cianopropilo y cianobutilo. Ejemplos particulares son cianoetilo y cianobutilo.

La expresión “ciano-alcoxi C₁₋₆” indica un grupo alcoxi C₁₋₆ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C₁₋₆ se ha sustituido por un grupo ciano.

30

La expresión “cicloalquilo C₃₋₈” indica un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, monocíclico o bicíclico, de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. bicíclico significa un sistema de anillo que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o dos átomos de

carbono en común. Son ejemplos de cicloalquilo C_{3-8} monocíclico ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son grupos monocíclicos particulares ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo. Un ejemplo de cicloalquilo C_{3-8} bicíclico es
 5 espiro[3.3]heptanilo. En el caso de R^1 y R^3 , un ejemplo particular de cicloalquilo C_{3-8} es ciclopropilo.

La expresión “cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha sustituido por un grupo
 10 cicloalquilo C_{3-8} . Los ejemplos de cicloalquil C_{3-8} - C_{1-6} -alquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo y biciclo[2.2.2]octaniletilo. Un ejemplo particular de cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} es ciclopropilmetilo.

15

La expresión “dihidroxi-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que dos de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se han sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de dihidroxi-alquilo C_{1-6} incluyen dihidroxietilo, dihidroxipropilo, dihidroxi(metil)propilo y dihidroxibutilo. Un ejemplo particular es dihidroxi(metil)propilo.

20

La expresión “halo-alcoxi C_{1-6} ” indica un grupo alcoxi C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C_{1-6} se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” indica un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han sustituido por átomos de halógeno iguales o
 25 diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Son grupos haloalcoxi particulares difluorometoxi y difluoroetoxi.

30

La expresión “halo-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C_{1-6} se ha sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. La expresión “perhalo-alquil C_{1-6} -alquilo” indica un grupo alquil C_{1-6} -alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Un grupo halo-alquilo C_{1-6} l particular es fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Más grupos halo-alquilo C_{1-6} l son trifluorometilo.

- 5 Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno particular es flúor. En el caso de R^1 , un halógeno particular es cloro.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico,
 10 saturado o parcialmente insaturado, monovalente, de 4 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos del anillo carbono. bicíclico significa que consiste en dos ciclos que tienen uno o dos átomos de anillo en común. Son ejemplos de heterocicloalquilo saturado, monocíclico, 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-
 15 ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, u oxazepanilo.

20 Son ejemplos de heterocicloalquilo saturado, bicíclico, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, oxaespiro[3.3]heptanilo, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo. Son ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Un
 25 heterocicloalquilo particular es oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, oxaespiro[3.3]heptanilo, azetidino, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranilo. Un heterocicloalquilo más particular es tetrahidropiranilo.

En el caso del heterocicloalquilo formado por R^5 y R^6 junto con el átomo de
 30 nitrógeno al que están unidos, son ejemplos particulares de heterocicloalquilo azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxaazabicyclo[3.1.1]heptanilo, oxaazabicyclo[2.2.1]heptanilo, azaespiro[3.3]heptanilo, oxaazaespiro[3.3]heptanilo y tiaazaespiro[3.3]heptanilo.

La expresión “heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se ha sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Un heterocicloalquil-alquilo C₁₋₆ particular es oxetanimetilo.

5 El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

La expresión “hidroxi-alquil C₁₋₆-alquilo” indica un grupo alquil C₁₋₆-alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquil C₁₋₆-alquilo se ha sustituido por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxi-alquilo C₁₋₆ incluyen hidroximetilo, 10 hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo, hidroxibutilo e hidroxipentilo. Un ejemplo particular es hidroxipentilo.

El término “oxo” indica un grupo =O.

15 El término “sulfonilo” indica un grupo -S(O)₂-.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan su efectividad biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos 20 inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 25 etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden prepararse mediante adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, a sales de aminas primarias, 30 secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliiimina y similares. Sales farmacéuticamente

aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que puedan volver a convertirse en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de compuestos de este tipo incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueden producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, se encuentra dentro del alcance de esta invención.

La expresión "grupo protector" (GP) indica un grupo que bloquea de manera selectiva un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con el mismo en la química de síntesis. Los grupos protectores pueden retirarse en el momento apropiado. Son grupos protectores a modo de ejemplo grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Son grupos protectores particulares los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Son grupos protectores particulares adicionales los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc) y los grupos fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Es un grupo protector más particular el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc).

25

La abreviatura uM significa microMolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura μl significa microlitro y es equivalente al símbolo μl .

30

La abreviatura μg significa microgramo y es equivalente al símbolo μg .

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como tal, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de

diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono
5 asimétrico puede ser de configuración "R" o "S".

Es decir, una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la
10 fórmula (I) tal como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de
15 acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que X es CH.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que Y es
20 N.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que Z es CR^{11} .
25

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^1 se selecciona de entre

- i) alquilo C_{1-6} ,
- 30 ii) halo-alquilo C_{1-6} ,
- iii) alcoxi C_{1-6} ,
- iv) cicloalquilo C_{3-8} ,
- v) halógeno, y

- vi) amino sustituido en el átomo de nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados de
- H,
 - alquilo C₁₋₆, y
 - cicloalquilo C₃₋₈.

5

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R¹ se selecciona de entre

- alquilo C₁₋₆,
- halo-alquilo C₁₋₆,
- alcoxi C₁₋₆,
- cicloalquilo C₃₋₈,
- halógeno, y
- amino sustituido en el átomo de nitrógeno con dos alquilo C₁₋₆ seleccionados independientemente.

10

15

20

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R¹ es C₁₋₆-alquilo.

Una realización más particular adicional de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R¹ es metilo.

25

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R² es H.

30

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R³ se selecciona de entre

- H,
- alquilo C₁₋₆,

- iii) cicloalquilo C_{3-8} , y
- iv) halo-alquilo C_{1-6} .

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^3 se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} , y
- iii) cicloalquilo C_{3-8} .

10

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^3 es C_{1-6} -alquilo.

15 Una realización más particular adicional de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^3 es metilo.

20 Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^4 se selecciona de entre

- i) H, y
- ii) alquilo C_{1-6} .

25 Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^4 es H.

30 Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^6 se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,

- iii) cicloalquilo C₃₋₈ sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
- a. H,
 - b. alquilo C₁₋₆,
 - 5 c. alcoxi C₁₋₆,
 - d. alcoxialquilo C₁₋₆,
 - e. alcoxycarbonilo C₁₋₆,
 - f. ciano,
 - 10 g. cicloalcoxi C₃₋₈,
 - h. halo-alcoxi C₁₋₆,
 - i. halo-alquilo C₁₋₆,
 - j. halógeno,
 - k. hidroxí, y
 - 15 l. hidroxí-alquilo C₁₋₆;
- iv) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
- a. H,
 - b. alquilo C₁₋₆,
 - c. alcoxi C₁₋₆,
 - 20 d. alcoxialquilo C₁₋₆,
 - e. alcoxycarbonilo C₁₋₆,
 - f. ciano,
 - g. cicloalcoxi C₃₋₈,
 - h. halo-alcoxi C₁₋₆,
 - 25 i. halo-alquilo C₁₋₆,
 - j. halógeno,
 - k. hidroxí, y
 - l. hidroxí-alquilo C₁₋₆;
- v) alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- 30 vi) ciano-alquilo C₁₋₆,
- vii) hidroxí-alquilo C₁₋₆,
- viii) dihidroxí-alquilo C₁₋₆,
- ix) halo-alquilo C₁₋₆,

x) heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- c. hidroxí, y
- d. oxo;

5

y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre

- a. oxetanilo,
- b. tetrahidrofuranilo,
- c. tetrahidropiranilo,
- d. oxepanilo,
- e. oxabíciclo[2.2.1]heptanilo,
- f. oxaespiro[3.3]heptanilo,
- g. azetidínilo,
- h. tetrahidrotiofenilo, y
- i. tetrahidrotiopiranilo; y

10

15

xi) oxetanil-alquilo C_{1-6} -alquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H, e
- b. hidroxí.

20

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^6 se selecciona de entre

25

i) alquilo C_{1-6} ,

ii) cicloalquilo C_{3-8} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- c. alcoxialquilo C_{1-6} ,
- d. halo-alquilo C_{1-6} ;

30

iii) hidroxí-alquilo C_{1-6} ,

iv) halo-alquilo C_{1-6} ,

v) heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H, y
- b. alquilo C_{1-6} ,

5 y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre

- a. oxetanilo,
- b. tetrahidrofuranilo,
- c. tetrahidropiranilo, y
- d. oxaespiro[3.3]heptanilo.

10

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) alcoxi C_{1-6} ,
- iv) alcoxialquilo C_{1-6} ,
- v) alcoxycarbonilo C_{1-6} ,

15

- vi) ciano,
- vii) cicloalcoxi C_{3-8} ,
- viii) halo-alcoxi C_{1-6} ,
- ix) halo-alquilo C_{1-6} ,
- x) halógeno,

20

- xi) hidroxilo,
- xii) hidroxilo-alquilo C_{1-6} , y
- xiii) oxo.

25

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^7 se selecciona de entre

30

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) alcoxi C_{1-6} ,
- iv) alcoxialquilo C_{1-6} ,

- v) alcoxycarbonilo C₁₋₆,
- vi) ciano,
- vii) cicloalcoxi C₃₋₈,
- viii) halo-alcoxi C₁₋₆,
- 5 ix) halo-alquilo C₁₋₆,
- x) halógeno,
- xi) hidroxí,
- xii) hidroxí-alquilo C₁₋₆, y
- xiii) oxo.

10

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R⁷ se selecciona de entre

- i) H,
- 15 ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) alcoxialquilo C₁₋₆, y
- iv) halo-alquilo C₁₋₆.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R⁸ se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C₁₋₆,
- iii) halo-alquilo C₁₋₆,
- 25 iv) halógeno, y
- v) oxo.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es

30 H.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R⁹ se selecciona de entre

- i) H, y
- ii) halógeno.

Una realización más particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^9 es H.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^{10} se selecciona de entre

- i) H, y
- ii) halógeno.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^{10} es H.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^{11} se selecciona de entre

- i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} , y
- iii) alcoxi C_{1-6} .

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que R^{11} es H.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde

X se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CH;

5 Y se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CR¹⁰;

Z se selecciona de entre

- 10
- i) N, y
 - ii) CR¹¹;

R¹ se selecciona de entre

- 15
- i) alquilo C₁₋₆,
 - ii) halo-alquilo C₁₋₆,
 - iii) alcoxi C₁₋₆,
 - iv) cicloalquilo C₃₋₈,
 - v) halógeno, y
 - vi) amino sustituido en el átomo de nitrógeno con dos alquilo C₁₋₆ seleccionados
- 20 independientemente;

R² se selecciona de entre

- 25
- i) H,
 - ii) halógeno;

R³ se selecciona de entre

- 30
- i) H,
 - ii) alquilo C₁₋₆,
 - iii) cicloalquilo C₃₋₈, y
 - iv) halo-alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona de entre

- i) H, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

R^5 es H;

R^6 se selecciona de entre

- 5 i) H,
- ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) cicloalquilo C_{3-8} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre
- 10 a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- c. alcoxi C_{1-6} ,
- d. alcoxialquilo C_{1-6} ,
- e. alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
- f. ciano,
- g. cicloalcoxi C_{3-8} ,
- 15 h. halo-alcoxi C_{1-6} ,
- i. halo-alquilo C_{1-6} ,
- j. halógeno,
- k. hidroxí, e
- l. hidroxí-alquilo C_{1-6} ;
- 20 iv) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre
- a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- c. alcoxi C_{1-6} ,
- 25 d. alcoxialquilo C_{1-6} ,
- e. alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
- f. ciano,
- g. cicloalcoxi C_{3-8} ,
- h. halo-alcoxi C_{1-6} ,
- 30 i. halo-alquilo C_{1-6} ,
- j. halógeno,
- k. hidroxí, e
- l. hidroxí-alquilo C_{1-6} ;

- v) alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
vi) ciano-alquilo C₁₋₆,
vii) dihidroxi-alquilo C₁₋₆,
viii) halo-alquilo C₁₋₆,
5 ix) heterocicloalquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
a. H,
b. alquilo C₁₋₆,
c. hidroxil, y
10 d. oxo;
y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre
a. oxetanilo,
b. tetrahidrofurano,
c. tetrahidropirano,
15 d. oxepano,
e. oxabicyclo[2.2.1]heptano,
f. oxaespiro[3.3]heptano,
g. azetidino,
h. tetrahidrotiofeno, y
20 i. tetrahidrotiopirano; y
x) oxetanil-alquilo C₁₋₆-alquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
a. H,
25 b. hidroxil;
R¹⁰ se selecciona de entre
i) H, y
ii) halógeno;
30 R¹¹ se selecciona de entre
i) H,
ii) alquilo C₁₋₆, y
iii) alcoxi C₁₋₆;

o R^5 y R^{10} forman juntos $-(CH_2)_n-$;

o R^5 y R^{11} forman juntos $-(CH_2)_n-$;

5 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- 10 c. alcoxi C_{1-6} ,
- d. ciano,
- e. halógeno,
- f. hidroxilo, y
- g. oxo;

15 y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre

- a. azetidino,
- b. pirrolidino,
- c. piperidino,
- d. morfolino,
- 20 e. tiomorfolino,
- f. oxaazabicyclo[3.1.1]heptano,
- g. oxaazabicyclo[2.2.1]heptano,
- h. azaespiro[3.3]heptano,
- i. oxaazaespiro[3.3]heptano,
- 25 j. tiaazaespiro[3.3]heptano;

n es 1;

o sales farmacéuticamente aceptables.

30

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde

X se selecciona de entre

i) N, y

ii) CH;

Y se selecciona de entre

5

i) N, y

ii) CR¹⁰;

Z se selecciona de entre

10

i) N, y

ii) CR¹¹;

R¹ se selecciona de entre

15

i) alquilo C₁₋₆,

ii) halo-alquilo C₁₋₆,

iii) alcoxi C₁₋₆,

iv) cicloalquilo C₃₋₈,

v) halógeno, y

vi) amino sustituido en el átomo de nitrógeno con dos alquilo C₁₋₆ seleccionados independientemente;

20

R² se selecciona de entre

i) H,

ii) halógeno;

25

R³ se selecciona de entre

i) H,

ii) alquilo C₁₋₆,

iii) cicloalquilo C₃₋₈, y

iv) halo-alquilo C₁₋₆;

30

R⁴ se selecciona de entre

i) H, y

ii) alquilo C₁₋₆;

R^5 es H;

R^6 se selecciona de entre

- i) H,
- 5 ii) alquilo C_{1-6} ,
- iii) cicloalquilo C_{3-8} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre
 - a. H,
 - b. alquilo C_{1-6} ,
 - 10 c. alcoxi C_{1-6} ,
 - d. alcoxialquilo C_{1-6} ,
 - e. alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
 - f. ciano,
 - g. cicloalcoxi C_{3-8} ,
 - 15 h. halo-alcoxi C_{1-6} ,
 - i. halo-alquilo C_{1-6} ,
 - j. halógeno,
 - k. hidroxí,
 - l. e hidroxí-alquilo C_{1-6} ;
- 20 iv) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre
 - a. H,
 - b. alquilo C_{1-6} ,
 - 25 c. alcoxi C_{1-6} ,
 - d. alcoxialquilo C_{1-6} ,
 - e. alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
 - f. ciano,
 - g. cicloalcoxi C_{3-8} ,
 - 30 h. halo-alcoxi C_{1-6} ,
 - i. halo-alquilo C_{1-6} ,
 - j. halógeno,
 - k. hidroxí,
 - l. e hidroxí-alquilo C_{1-6} ;

- v) alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
vi) ciano-alquilo C₁₋₆,
vii) dihidroxi-alquilo C₁₋₆,
viii) halo-alquilo C₁₋₆,
5 ix) heterocicloalquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
a. H,
b. alquilo C₁₋₆,
c. hidroxí, y
10 d. oxo;
y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre
a. oxetanilo,
b. tetrahidrofurano,
c. tetrahidropirano,
15 d. oxepano,
e. oxabíciclo[2.2.1]heptano,
f. oxaespiro[3.3]heptano,
g. azetidino,
h. tetrahidrotiofeno, y
20 i. tetrahidrotiopirano; y
x) oxetanil-alquilo C₁₋₆-alquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹, en donde R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de entre
a. H,
b. hidroxí;
25
R¹⁰ se selecciona de entre
i) H, y
ii) halógeno;
30
R¹¹ se selecciona de entre
i) H,
ii) alquilo C₁₋₆, y
iii) alcoxi C₁₋₆;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde

5

X se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CH;

10

Y se selecciona de entre

- i) N, y
- ii) CR¹⁰;

Z es CR¹¹;

15

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de entre

- i) H,
- ii) halógeno;

20

R³ se selecciona de entre

- i) alquilo C₁₋₆,
- ii) cicloalquilo C₃₋₈, y
- iii) halo-alquilo C₁₋₆;

25

R⁴ se selecciona de entre

- i) H, y
- ii) alquilo C₁₋₆;

30

R⁵ es H;

R⁶ se selecciona de entre

- i) alquilo C₁₋₆,

ii) cicloalquilo C_{3-8} sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H,
- b. alquilo C_{1-6} ,
- c. alcoxialquilo C_{1-6} , y
- d. halo-alquilo C_{1-6} ;

iii) hidroxi-alquilo C_{1-6} ,

iv) halo-alquilo C_{1-6} ,

v) heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de entre

- a. H, y
- b. alquilo C_{1-6} ;

y en donde el heterocicloalquilo se selecciona de entre

- a. oxetanilo,
- b. tetrahidrofurano,
- c. tetrahidropirano,
- d. oxepano, y
- e. oxaespiro[3.3]heptano;

R^{10} es H;

R^{11} es H;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde

X es CH;

Y es N;

Z es CR^{11} ;

R^1 es alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H;

5 R^3 es alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H;

R^5 es H;

10

R^6 es heterocicloalquilo sustituido con R^7 , R^8 y R^9 ;

R^7 , R^8 y R^9 es H;

15

R^{11} es H;

o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particular de la presente invención proporciona compuestos de
20 acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, en donde

X es CH;

Y es N;

25

Z es CR^{11} ;

R^1 es alquilo C_{1-6} ;

30

R^2 es H;

R^3 es alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 es tetrahidropiraniilo substituido con R^7 , R^8 y R^9 ;

5 R^7 , R^8 y R^9 es H;

R^{11} es H;

o sales farmacéuticamente aceptables.

10

Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se seleccionan de

15

6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

20

N-etil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

25

6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida;

6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

30

(S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

5 2-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

2-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

10 N-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

2-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

15 (S)-2-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

(S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

20 5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazina-2-carboxamida;

25 N-(1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

30 N-((3S)-1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

N-((3R)-1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

5 N-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

10 N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15 N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20 N-ciclopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

25 N-((3S,4R)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

30 N-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 N-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-(2-cianoetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

10 (RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

15 (RS)-N-(1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20 N-etil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-isopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

25 N-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridazina-3-carboxamida;

30 N-terc-butil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-(3,3-difluorociclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 N-(4,4-difluorociclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

10 (RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

N-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15 (3,3-difluoroazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

20 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piridazina-3-carboxamida;

25 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxetan-3-ilmetil)piridazina-3-carboxamida;

N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

30 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((3R,4R)-3-metiltetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

(4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

5 N-(1-(metoximetil)ciclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

(3-metoxiazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

10 (3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

azetidin-1-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

15

(RS)-N-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridazina-3-carboxamida;

(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(morfolino)metanona;

25

(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona;

4-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

30

(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)metanona;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridazina-3-carboxamida;

5 (3-fluoroazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

(3-idroxiiazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

10 (3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

15 1-(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxilato de etilo;

N-(1-cianociclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

25 N-(1,1-dioxotian-4-il)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

N-(2-idroxi-1,1-dimetil-etil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

30 N-ciclopropil-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

(RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

5 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclopropil)piridazina-3-carboxamida;

5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida;

10 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida;

15 N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-metil-4-(metilsulfonil)butan-2-il)piridazina-3-carboxamida;

20 (S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

(R)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

25 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

1-(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo;

30 N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-(4,4-difluorociclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

5 (S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

(S)-N-(1-cianobutan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

10 (R)-5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida;

N-(2-hidroxietil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

15 2-(1,1-Dioxotian-4-il)-6-[[5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il]metoxi]-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3-ona;

20 (S)-5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida;

2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-6-tetrahidropiran-4-il-7H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;

25 N-(1,1-Dioxotiolan-3-il)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

N-(ciclopropilmetil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

30 2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

5 (R)-5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirazina-2-carboxamida;

(R)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

10 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida;

5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazina-2-carboxamida;

15

5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((cis)-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirazina-2-carboxamida;

20

(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

N-((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

25

N-((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)nicotinamida;

30

6-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

5 N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidrotiopiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

10 N-(4-metil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15 (2,2-dióxido-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

(2,2-dióxido-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)(5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)metanona;

20 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclopentil)piridazina-3-carboxamida;

5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4,4,4-trifluorobutil)pirazina-2-carboxamida;

25 N-(1-isopropilazetidin-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

30 6-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclobutil)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)nicotinamida;

5 N-(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

10 6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

N-ciclopropil-6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15 (R)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

20 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida;

6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

25 N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

30 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida;

6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1,1-dioxotian-4-il)piridina-3-carboxamida;

5 N-((1R,2S)-3,3-difluoro-2-idroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

N-((1R,2R)-2-idroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

10 N-((1S,2R)-3,3-difluoro-2-idroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

N-((3S,4R)-3-idroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

15

N-((1S,2S)-2-idroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

20

2-fluoro-N-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)nicotinamida;

25

N-isopropil-6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

(S)-N-(1-idroxiipentan-2-il)-6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida;

30

(1,1-diosidotiormofolino)(6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona;

(S)-6-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-idroxiipentan-2-il)nicotinamida;

4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)nicotinamida;

5 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida;

6((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-isopropil-piridina-3-carboxamida;

10 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida;

N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15

N-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20

N-((1R,3S)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

25 N-((1S,3R)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

30

N-((1RS,3RS)-3-hidroxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

trans-N-(4-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 trans-N-(4-metoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

(6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

10 N-(3-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

3-oxa-6-azabicclo[3.1.1]heptan-6-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona;

15

cis-N-(4-metoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20 6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

(S)-6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

25 6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida;

30

trans-N-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

cis-N-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

trans-N-((1RS,3RS)-3-metoxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

10 N-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

15

cis-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20

trans-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

cis-N-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

25

trans-N-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

cis-N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

30

trans-N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

trans-N-(3-ciclopropoxyciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 cis-N-(3-ciclopropoxyciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

10 6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida;

(S)-6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

15

6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

20 6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida;

(S)-6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

25 6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridazina-3-carboxamida;

30

6-((5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

N-((2S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

5 (RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxepan-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1R,3S,4R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

10 N-((2R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15 N-((1R,3R)-3-etoxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

25 N-[4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexil]-6-[[5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il]metoxi]piridazina-3-carboxamida;

30 N-(4-etoxiciclohexil)-6-[[5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il]metoxi]piridazina-3-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se seleccionan de

N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida;

5 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

N-ciclopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

10 (RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridazina-3-carboxamida;

N-isopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

15

N-terc-butil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

20

N-(1-(metoximetil)ciclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridazina-3-carboxamida;

25

5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclopropil)piridazina-3-carboxamida;

30

(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

(R)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

5 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

10 6-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

(R)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)piridazina-3-carboxamida;

15 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaesp[iro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida;

20 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclobutil)piridazina-3-carboxamida;

6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida;

25 6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

30 6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida;

(RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxepan-4-il)piridazina-3-carboxamida;

5 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida;

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento se seleccionan de

15 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazina-3-carboxamida

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Son también un objeto de la invención procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento.

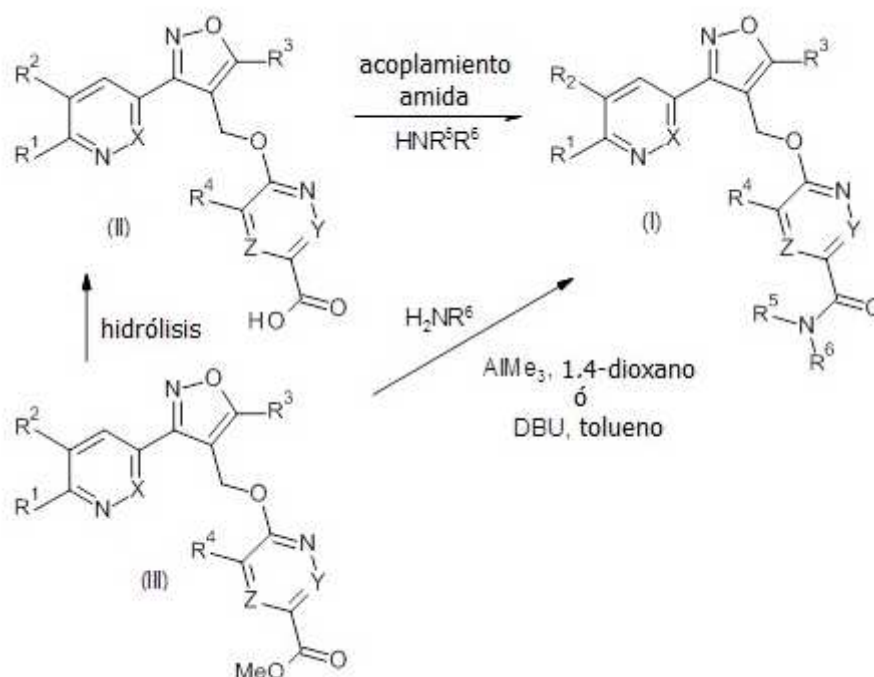
La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se
25 muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por lo expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado en el presente documento anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

30

En más detalle, los compuestos de fórmula (I) puede prepararse mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se

limita a la presentada en los esquemas 1 - 7, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos dados a continuación, mediante métodos que se describen en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

Los presentes compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante un proceso que se describe a continuación (esquema 1)

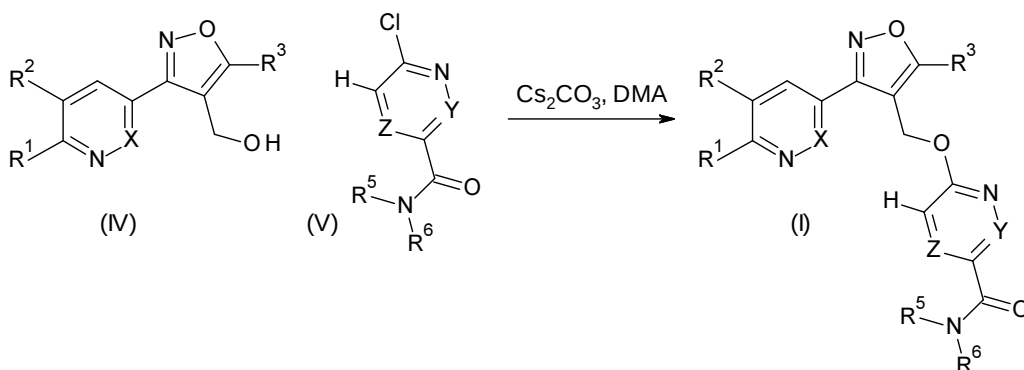


Esquema 1: donde Y es CH o N; Z es CH o N; con la condición de que no más de uno de Y y Z sea N; todas las demás definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

De acuerdo con el esquema 1, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante reacción de acoplamiento de amida convencional entre una amina primaria ($R^5 = H$) o una amina secundaria HNR^5R^6 y un ácido carboxílico de fórmula (II). Los ácidos carboxílicos (II) pueden prepararse convenientemente mediante hidrólisis de los ésteres metílicos (III) correspondientes en las condiciones estándar. De modo alternativo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse en una etapa a partir de ésteres metílicos (III) y

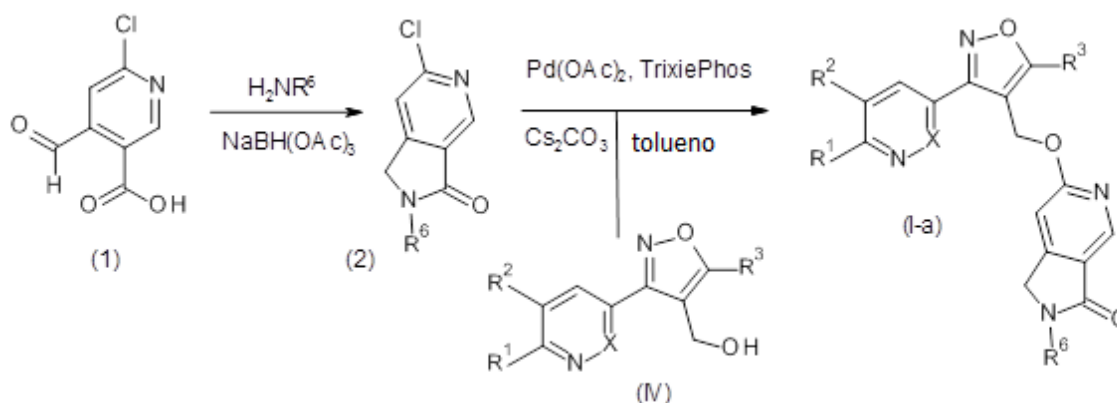
una amina primaria (H_2NR^6) mediante tratamiento con Me_3Al en 1,4-dioxano o DBU en tolueno.

- Como alternativa, de acuerdo con el esquema 2, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante reacción de sustitución aromática nucleofílica entre un alcohol primario (IV) y un cloruro de arilo (V) en presencia de base (Cs_2CO_3).



Esquema 2: donde Y es CH o N; Z es CH o N; con la condición de que no más de uno de Y y Z sea N; todas las demás definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

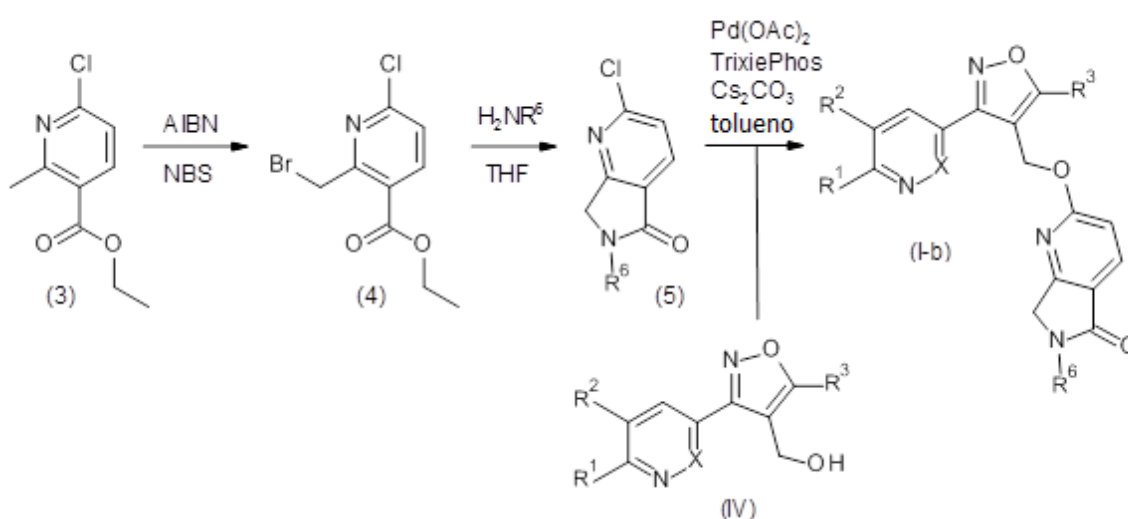
en determinadas realizaciones de la invención, R^z o R^y y R^5 se unen entre sí para formar $-\text{CH}_2-$, formando de ese modo un heterocicloalquilo de 5 miembros junto con los átomos de interconexión. En dicho caso, los compuestos de fórmula (I-a) pueden prepararse mediante un proceso que se describe en el esquema 3.



Esquema 3: donde todas las definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

Las γ -lactamas (2) intermedias pueden prepararse en un procedimiento de dos etapas, en un solo recipiente, que implica una aminación reductora entre el ácido 6-cloro-4-formilnicotínico comercialmente disponible y una amina primaria (H_2NR^6) seguido de formación de lactama intramolecular. La reacción de eterificación entre γ -lactamas (5) y
5 alcoholes (IV) puede lograrse mediante un proceso mediado por paladio en presencia de una base (CS_2CO_3) para formar compuestos de fórmula (I-a).

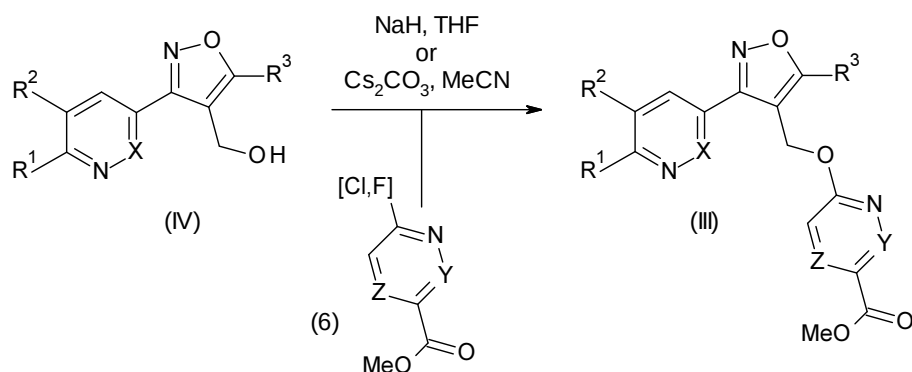
Por el contrario, los compuestos regioisoméricos de fórmula (I-b) pueden prepararse mediante un proceso que se describe en el esquema 4.



10

Esquema 4: donde todas las definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

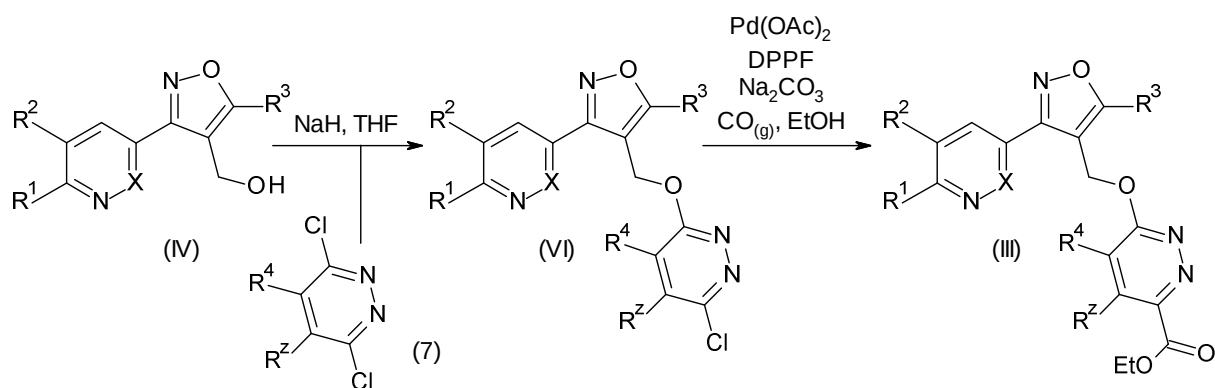
15 Las γ -lactamas (5) intermedias pueden prepararse en dos etapas a partir del 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo comercialmente disponible mediante una reacción de bromación por radicales para formar bromuro (4). Su posterior reacción con una amina primaria (H_2NR^6) seguido de la formación de lactama intramolecular proporcionó γ -lactamas (5). La eterificación final entre γ -lactamas (5) y alcoholes (IV) puede lograrse de nuevo mediante
20 un proceso mediado por paladio en presencia de una base (CS_2CO_3) para formar compuestos de fórmula (I-b).



Esquema 5: donde Y es CH o N; Z es CH o N; con la condición de que no más de uno de Y y Z sea N; todas las demás definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

5

Como se ilustra en el esquema 5, los ésteres metílicos de fórmula (III) pueden prepararse convenientemente mediante una reacción de sustitución aromática nucleofílica entre un cloruro o fluoruro de heteroarilo comercialmente disponible y un alcohol de fórmula (IV) en presencia de una base (NaH o Cs₂CO₃).



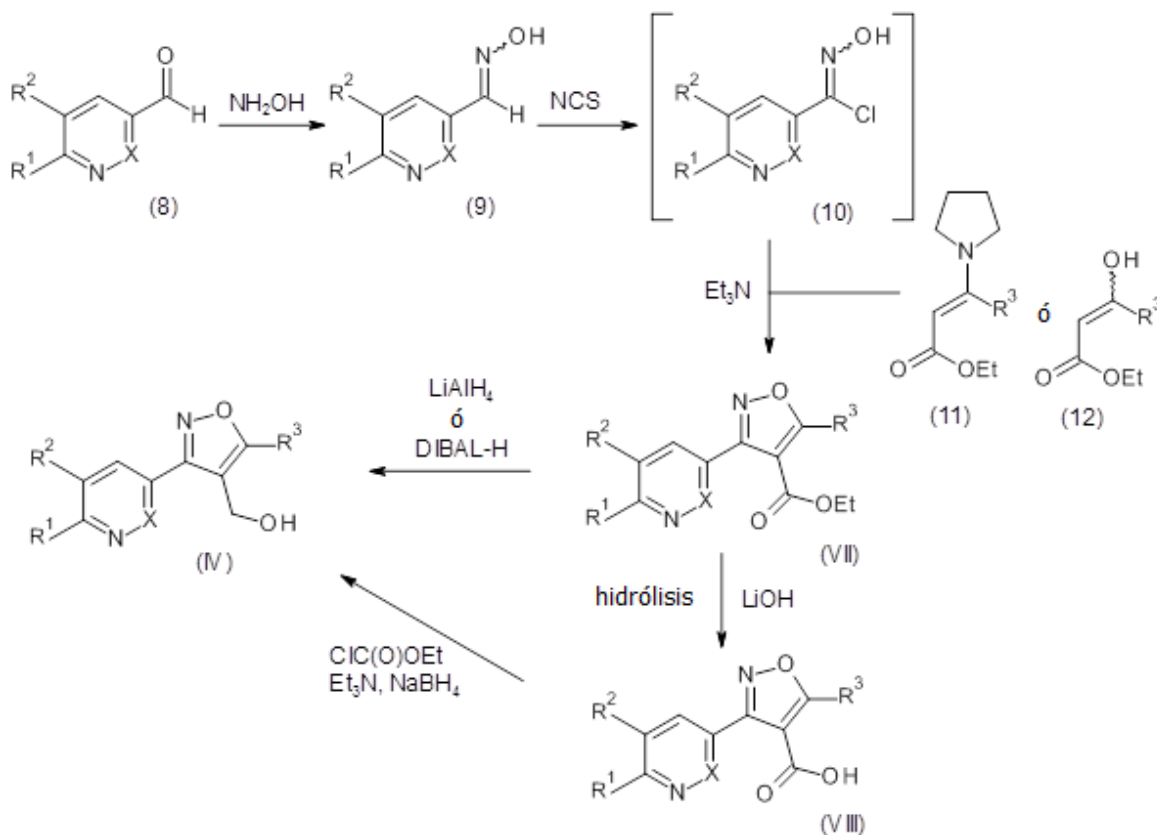
10

Esquema 6: donde todas las definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

De modo alternativo, de acuerdo con el esquema 6, pueden obtenerse ésteres de piridazina de fórmula (III) en un procedimiento de dos etapas. En primer lugar, se hace reaccionar un alcohol de fórmula (IV) con 3,6-dicloropiridazinas (7) comercialmente disponibles en presencia de una base (NaH). Finalmente, el cloruro de arilo resultante de fórmula (VI) se somete a una reacción de carbonilación mediada por paladio (CO_(g) en EtOH) para proporcionar ésteres etílicos (III).

20

La síntesis de los bloques de construcción (A-P) de fórmula (IV) está resaltada en el esquema 7.



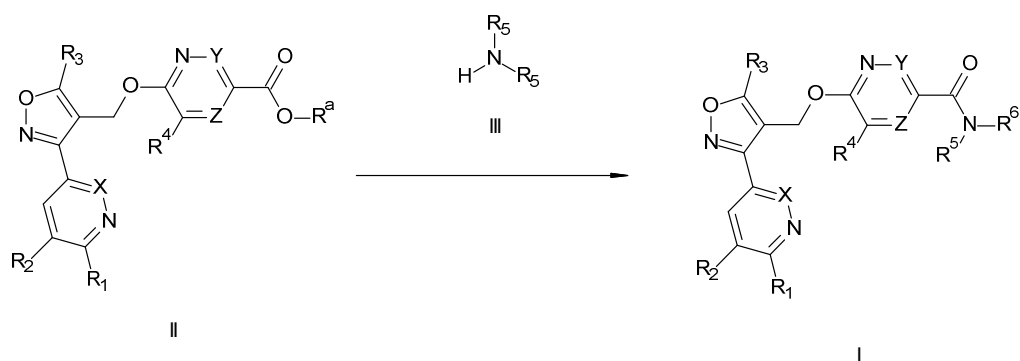
- 5 Esquema 7: síntesis de los bloques de construcción (A-P); donde todas las definiciones son tal como se ha descrito anteriormente y en las reivindicaciones

Aldehídos (8) comercialmente disponibles se convierten en las oximas (9) correspondientes mediante tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base (NaOH). Después de la cloración electrofílica con N -clorosuccinimida, las cloro-oximas (10) intermedias, en presencia de una base (Et_3N), se someten a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar con enaminas (11) o enoles (12) fácilmente disponibles para proporcionar isoxazoles de fórmula (VII). Su reducción final con LiAlH_4 o DIBAL-H a temperatura controlada proporciona los alcoholes deseados (IV). Alcoholes alternativos de fórmula (IV) pueden obtenerse en una ruta sintética de dos etapas a partir de ésteres etílicos (VII). La reacción de saponificación (LiOH , agua) de ésteres etílicos (VII) para dar los carboxilatos (VIII) correspondientes, seguido de su reducción mediante tratamiento con

cloroformiato de etilo en presencia de una base (Et_3N) y NaBH_4 , proporciona bloques de construcción (A-P) de fórmula (IV).

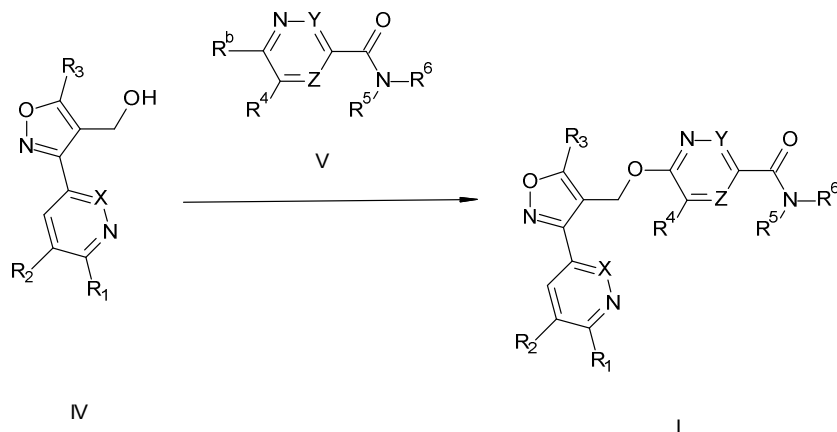
Es también una realización de la presente invención un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente que comprende

i) la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



o

ii) la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y y Z son tal como se define en el presente documento y R^a es alquilo C_{1-6} y R^b es bromo, cloro o yodo.

Es también un objeto de la presente invención un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Es así mismo un objeto de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Una realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis, más particularmente el tratamiento, de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, epilepsia, trastorno de estrés postraumático (PTSD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil, más particularmente trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, enfermedad de Alzheimer, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, y trastorno de estrés postraumático (PTSD).

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis, más particularmente el tratamiento, de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, epilepsia, trastorno de estrés postraumático (PTSD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil, más particularmente trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, enfermedad de Alzheimer, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, y trastorno de estrés postraumático (PTSD).

Es también un objeto de la invención un método para el tratamiento o la profilaxis, más particularmente el tratamiento, de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo relacionado con la edad, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, epilepsia, trastorno de estrés postraumático (PTSD), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastorno de X frágil, más particularmente trastorno del espectro autista (ASD), síndrome de Angelman, enfermedad de Alzheimer, síntomas negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, y trastorno de estrés postraumático (PTSD), método que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento.

Son también una realización de la presente invención compuestos de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, cuando se preparan de acuerdo con una cualquiera de los procesos descritos.

5

Procedimientos de ensayo

Preparación de membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos en subtipos de receptor de GABA_A se midió mediante
10 competición por [3H]flumazenilo (85 Ci/mmol; Roche) unión a células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de manera estable) o humanos (transfectados de manera transitoria) de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Los sedimentos celulares se suspendieron en tampón Krebs-tris (KCl 4,8 mM, CaCl₂
15 1,2 mM, MgCl₂ 1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM; pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogeneizaron mediante polytron durante aproximadamente 20 s sobre hielo y se centrifugó durante 60 min a 4 °C (500,0 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20000 rpm). Los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón Krebs-tris y se homogeneizaron mediante polytron durante aproximadamente 15 s sobre hielo. La proteína se midió
20 (método Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 ml y se almacenaron a -80 °C.

Los ensayos de unión de radioligando se llevaron a cabo en un volumen de 200 ml (placas de 96 pocillos) que contenía 100 ml de membranas celulares, [³H]-Flumazenilo a una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y 0,5 nM para las subunidades
25 $\alpha 5$ y el compuesto de prueba en el intervalo de $10 \cdot 10^{-3}$ x 10^{-6} M. La unión no específica se definió mediante diazepam 10^{-5} M y normalmente representaba menos del 5% de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recogieron sobre filtros GF/C uni (Packard) mediante filtración usando un cosechador Packard y lavando con tampón de lavado helado (Tris 50 mM; pH 7,5). Después de secar, se detectó
30 la radioactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo líquido. Los valores de K_i se calcularon usando Excel-Fit (Microsoft) y son las medias de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se sometieron a prueba en el ensayo descrito anteriormente, y se descubrió que los compuestos preferidos tienen un valor de K_i

para el desplazamiento de [^3H]-Flumazenilo de las subunidades $\alpha 5$ del receptor de GABA_A humano de 100 nM o menos. Lo más preferido son compuestos con una K_i (nM) < 35. En realización preferida los compuestos de la invención son selectivos en cuanto a la unión para la subunidad $\alpha 5$ con respecto a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$. Resultados de prueba representativos, obtenidos mediante el ensayo descrito anteriormente que mide la afinidad de unión a células HEK293 que expresan receptores humanos (h), se muestran en la tabla a continuación.

Expresión funcional de receptores de GABA_A:

10

Preparación de ovocitos de Xenopus

Se usaron ovocitos de *Xenopus laevis* en las fases de maduración V-VI para la expresión de ARNm que codifica para las subunidades de receptor de GABA_A. Los ovocitos listos para la microinyección de ARN se adquirieron de Ecocyte, Castrop-Rauxel, Alemania, y se almacenaron en medio de Barth modificado (composición en mM: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 2,4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, pH = 7,5) a 20°C hasta el experimento.

20 *Microinyección de ovocitos de Xenopus*

Los ovocitos se sembraron en placas de 96 pocillos que van a usarse en un instrumento automatizado (Robo-ocyte, MultiChannelSystems, Reutlingen, Alemania) para microinyección y registros electrofisiológicos. Se inyectaron en cada ovocito aproximadamente 50 nl de una solución acuosa que contenía transcritos de ARN para las subunidades del receptor de GABA_A deseado. Las concentraciones de ARN oscilaban entre 0,3 y 16 ng/ μl /subunidad y se ajustaron en experimentos piloto para obtener respuestas de GABA de un tamaño adecuado y un efecto máximo del modulador de referencia, Beta-CCM (β -CCM), un modulador alostérico negativo (NAM) de betacarbolina en el sitio de unión de benzodiazepina (BZD) a receptor GABA_A o midazolam, un modulador alostérico positivo (PAM) de benzodiazepina en el sitio de unión de benzodiazepina (BZD) a GABA_A. La concentración del ARN que codifica para la subunidad $\gamma 2$ era habitualmente de 5 a 10 veces mayor que la de los ARN que codifican para las otras subunidades. Los ovocitos se mantuvieron en medio de Barth modificado

(composición en mM: NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 4, HEPES 10, MgSO₄ 0,82, CaNO₃ 0,33, CaCl₂ 0,33, pH = 7,5) a 20°C hasta el experimento.

Electrofisiología

5

Los experimentos electrofisiológicos se realizaron en los días 3 a 5 después de la microinyección de ARNm. Durante el experimento, los ovocitos se perfundieron constantemente mediante una solución que contenía (en mM) NaCl 90, KCl 1, HEPES 5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1 (pH 7,4). Los ovocitos se implantaron mediante dos microelectrodos de
10 vidrio (resistencia: 0,4 MΩ) que se cargaron con una solución que contenía KCl 1 M + acetato de K 1,5 M y se fijó a una tensión de -80 mV. Los registros se realizaron a temperatura ambiente usando el sistema de fijación de tensión de dos electrodos Robocyte (Multichannelsystem). Después de un periodo de equilibrio inicial de 1,5 min, se añadió GABA durante 1,5 min a una concentración que evocaba aproximadamente el 20% de una
15 respuesta de corriente máxima (CE₂₀). Después de otro intervalo de reposo de 2,5 min, se añadió de nuevo GABA evocando una respuesta de similar amplitud y forma. 0,5 min después del inicio de esta segunda aplicación de GABA, el compuesto de prueba, a una concentración correspondiente a aproximadamente 30 veces su K_i, se añadió mientras GABA estaba aún presente. Se registraron trazas de corriente a una tasa de digitalización
20 de 10 Hz durante y poco antes y después de la aplicación de GABA.

Cada compuesto y concentración se sometió a prueba en al menos 3 ovocitos. Se usaron diferentes ovocitos para diferentes concentraciones de compuesto. β-CCM, un modulador alostérico negativo, o midazolam, un modulador alostérico positivo, se
25 sometieron a prueba en algunos (3-6) ovocitos en cada placa de 96 pocillos para un control positivo a un máximamente efectivo. β-CCM inhibió la corriente evocada por GABA en aproximadamente un 50% (aumento en veces ~ 0,5), mientras que midazolam potenció la corriente inducida por GABA en aproximadamente un 150% (aumento en veces ~ 2,5).

30 *Análisis de datos*

Para el análisis, Las trazas de corriente digitalizadas de la respuesta de GABA primera y segunda se superpusieron y, si era necesario, se adaptó la escala a amplitudes máximas iguales. La relación entre las dos respuestas durante el intervalo de tiempo de

aplicación de compuesto de prueba se calculó punto por punto. El extremo de la “traza de relación” se consideró como la eficacia (“aumento en veces”) del compuesto expresada como "modulación en % de EC₂₀ de GABA» (100* (aumento en veces-1)). Los resultados se muestran en la tabla 1.

5

Tabla 1

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
1	0,0048	1,42	42
2	0,0083	1,63	63
3	0,0014	1,41	41
4	0,0073	2,5	150
5	0,0586	3,45	245
6	0,0541	2,67	167
7	0,0256	2,02	102
8	0,0087	1,97	97
9	0,0137	1,62	62
10	0,0189	1,8	80
11	0,0112	1,55	55
12	0,0163	1,74	74
13	0,0144	2,58	158
14	0,0745	2,6	160
15	0,0198	1,55	55
16	0,0192	1,85	85
17	0,0098	1,6	60
18	0,0102	1,59	59
19	0,0052	1,77	77
20	0,0118	1,95	95
21	0,0054	2,19	119
22	0,0108	1,44	44
23	0,0204	1,89	89
24	0,0416	1,63	63

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μM)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
25	0,0094	1,59	59
26	0,0052	1,8	80
27	0,0123	1,54	54
28	0,008	1,52	52
29	0,008	1,81	81
30	0,0124	1,94	94
31	0,0142	2,02	102
32	0,0085	1,79	79
33	0,0116	1,76	76
34	0,0132	1,84	84
35	0,0044	1,82	82
36	0,0058	1,65	65
37	0,0076	1,73	73
38	0,0075	1,84	84
39	0,0146	1,89	89
40	0,0106	1,91	91
41	0,0194	2,04	104
42	0,0089	1,81	81
43	0,0164	1,82	82
44	0,0761	1,54	54
45	0,0066	1,84	84
46	0,0035	1,63	63
47	0,013	1,68	68
48	0,0316	1,74	74
49	0,0136	1,7	70
50	0,0076	1,72	72
51	0,0108	1,57	57
52	0,0289	1,67	67
53	0,0958	1,8	80
54	0,0199	1,86	86

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μM)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
55	0,0086	1,57	57
56	0,0079	1,64	64
57	0,0072	1,64	64
58	0,0161	1,71	71
59	0,0104	1,93	93
60	0,0934	1,99	99
61	0,0071	1,58	58
62	0,0208	1,42	42
63	0,0046	1,79	79
64	0,0176	1,86	86
65	0,0072	1,62	62
66	0,0058	1,69	69
67	0,0118	1,59	59
68	0,0562	1,72	72
69	0,0077	1,86	86
70	0,0012	1,54	54
71	0,0024	1,61	61
72	0,0114	2,3	130
73	0,0528	1,45	45
74	0,0092	1,28	28
75	0,0174	1,89	89
76	0,009	1,92	92
77	0,0052	1,11	11
78	0,0243	1,42	42
79	0,0113	1,96	96
80	0,0132	2,08	108
81	0,0104	1,8	80
82	0,0124	2,01	101
83	0,005	1,96	96
84	0,019	1,54	54

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
85	0,0063	1,76	76
86	0,017	2,2	120
87	0,0081	1,8	80
88	0,0409	1,68	68
89	0,0131	1,31	31
90	0,0167	1,37	37
91	0,0055	2,4	140
92	0,0132	1,67	67
93	0,0062	1,35	35
94	0,01	1,92	92
95	0,0134	1,67	67
96	0,0072	1,88	88
97	0,0136	1,71	71
98	0,0622	1,76	76
99	0,0068	1,73	73
100	0,0085	1,7	70
101	0,0506	1,82	82
102	0,0207	1,21	21
103	0,079	1,81	81
104	0,0663	1,43	43
105	0,0227	2,01	101
106	0,0603	1,64	64
107	0,0096	1,69	69
108	0,0004	1,2	20
109	0,0008	1,42	42
110	0,0155	1,65	65
111	0,0046	1,89	89
112	0,0065	1,43	43
113	0,0338	1,28	28
114	0,0281	1,74	74

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μM)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
115	0,0516	2,39	139
116	0,0049	1,59	59
117	0,0156	1,99	99
118	0,0123	1,88	88
119	0,031	2,02	102
120	0,0521	2,6	160
121	0,0403	2,09	109
122	0,0264	2,26	126
123	0,0221	2,06	106
124	0,0366	1,47	47
125	0,059	2,42	142
126	0,0498	1,49	49
127	0,0228	1,5	50
128	0,0061	2,07	107
129	0,0256	2,56	156
130	0,0304	2,28	128
131	0,026	1,51	51
132	0,0377	1,64	64
133	0,0431	1,95	95
134	0,0208	1,66	66
135	0,0304	1,92	92
136	0,0148	1,54	54
137	0,0254	1,55	55
138	0,0938	1,46	46
139	0,0194	2,52	152
140	0,056	1,13	13
141	0,0495	3,43	243
142	0,0047	1,44	44
143	0,0145	1,2	20
144	0,0136	1,15	15

Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μ M)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
145	0,029	2,44	144
146	0,01	1,78	78
147	0,0096	1,48	48
148	0,0138	1,77	77
149	0,005	1,37	37
150	0,0167	1,69	69
151	0,0458	1,68	68
152	0,0053	1,85	85
153	0,0055	1,84	84
154	0,01	1,97	97
155	0,0154	1,46	46
156	0,0078	1,98	98
157	0,006	1,76	76
158	0,0182	1,79	79
159	0,0237	1,55	55
160	0,0093	1,42	42
161	0,008	1,6	60
162	0,0112	1,37	37
163	0,0086	1,98	98
164	0,0115	1,95	95
165	0,0026	2,74	174
166	0,0076	1,7	70
167	0,0191	1,64	64
168	0,0324	2,02	102
169	0,0189	1,66	66
170	0,0088	1,6	60
171	0,0181	1,72	72
172	0,0088	1,65	65
173	0,0156	1,68	68
174	0,0088	1,55	55

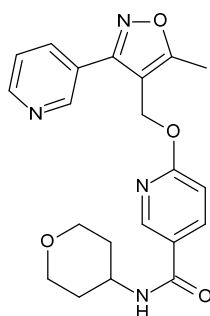
Ejemplo	Ki h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (μM)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA)%
175	0,0101	1,82	82
176	0,0127	1,64	64
177	0,0397	2,09	109
178	0,0429	1,73	73
179	0,043	1,82	82
180	0,0326	2,73	173
181	0,068	2,47	147
182	0,0596	2,41	141
183	0,0567	3,13	213
184	0,0512	1,96	96
185	0,0707	2,24	124
186	0,0166	1,72	72
187	0,0148	1,88	88
188	0,0207	1,71	71
189	0,0188	1,86	86
190	0,0127	1,63	63
191	0,0112	1,6	60
192	0,003	1,56	56
193	0,001	1,64	64
194	0,0133	1,84	84
195	0,0173	1,78	78

El documento WO2009/071476 divulga compuestos de referencia RO-159 como ejemplo 159, RO-251 como ejemplo 251, RO-272 como ejemplo 272 y RO-301 como ejemplo 301.

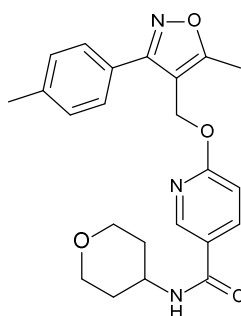
5

El documento WO2009/071477 divulga el compuesto de referencia RO-094 como ejemplo 94.

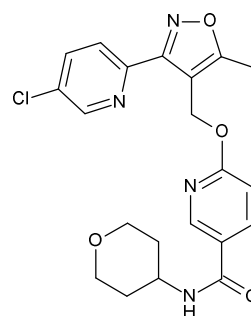
Los ejemplos de referencia RE-A y RE-B se han preparado tal como se describe en el presente documento.



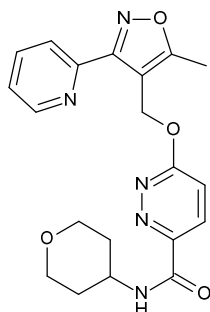
RO-159



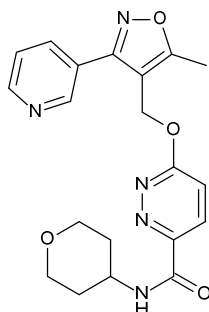
RO-251



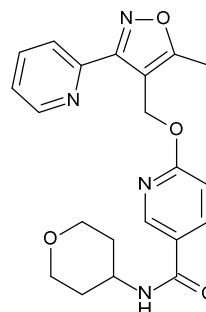
RO-301



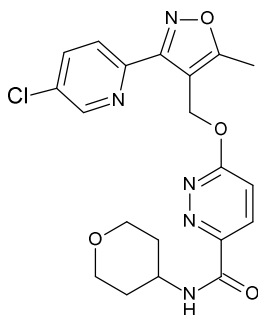
RO-094



RE-A



RO-272



RE-B

- 5 Los compuestos de referencia se sometieron a prueba también para determinar su afinidad hacia los subtipos $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ de receptor de GABA_A así como para determinar su eficacia en los ovocitos que sobreexpresan GABA_A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Ki $\alpha 5$ -humana (μ M)	Aumento en veces ovocito de h-GABA-A $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Eficacia (GABA) %
RO-159	0,028	0,88	- 12%
RO-251	0,001	0,82	- 18%
RO-272	0,001	0,68	- 32%
RO-301	0,0002	0,82	- 18%
RO-094	0,0029	0,82	- 18%
RE-A	0,065	0,97	- 3%
RE-B	0,0004	1,03	+ 3%

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de pulverizadores nasales), por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios) o por vía ocular tópica (por ejemplo en forma de soluciones, ungüentos, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración puede efectuarse por vía parenteral, tal como por vía intramuscular, por vía intravenosa, o por vía intraocular (por ejemplo en forma de soluciones estériles para inyección).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura, soluciones para inyección o formulaciones tópicas, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales etc. puede usarse, por ejemplo, tal como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua,
5 alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

10 Adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la técnica.

Por otra parte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias para aumentar la viscosidad, estabilizadores, agentes
15 humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. Estos pueden contener también aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en amplios límites y, obviamente, se adaptará a los
20 requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida en preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades, sería apropiada. En el caso de
25 la administración tópica, la formulación puede contener del 0,001% al 15% en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede ser de entre 0,1 y 25 mg, administrarse o bien mediante una única dosis al día o a la semana, o mediante múltiples dosis (2 a 4) al día, o mediante múltiples dosis a la semana, sin embargo, estará claro que el límite superior o inferior dado en el presente documento puede superarse cuando se muestra que esto está
30 indicado.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Los comprimidos de la siguiente composición se fabrican de la manera habitual:

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

5

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
 2. Secar los gránulos a 50°C.
 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de trituration adecuado.
 4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa
- 10 adecuada.

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
lactosa hidrosa	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

15

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
- 5 3. Cargar en una cápsula adecuada.

Un compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz, se mezclan en primer lugar en una mezcladora y entonces en una máquina trituradora. La mezcla se devuelve a la mezcladora; se añade el talco a la misma y se mezcla aproximadamente. La mezcla se
10 carga mediante la máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura.

Se fabrican soluciones para inyección de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución para inyección.
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
soluciones de agua para inyección	hasta 1,0 ml

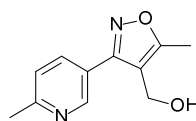
La invención se ilustra a continuación en el presente documento mediante ejemplos,
15 que no tienen un carácter limitante.

En el caso de los ejemplos preparativos se obtienen como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros pueden obtenerse mediante métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales
20 como por ejemplo cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

Bloque de construcción A

25 **(5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol**



a) (3E)-6-metilpiridina-3-carbaldehído oxima

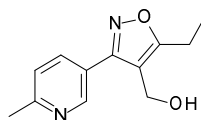
A una solución de 6-metilnicotinaldehído (9,86 g, 77,3 mmol) en metanol (35 ml) se añadió bajo nitrógeno hidroxilamina (50 % en peso en agua, 5,93 ml, 101 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas a 40 °C y durante 20 horas a temperatura ambiente. La concentración mediante evaporación rotatoria a presión reducida proporcionó el compuesto del título (10,89 g, 98%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 137,0 ($[M+H]^+$).

b) 5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

10 A una solución de (E)-6-metilnicotinaldehído oxima (10,89 g, 80,0 mmol) en DMF (95 ml) a 6 °C se añadió N-clorosuccinimida (11,7 g, 88,0 mmol). Después de la adición, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a naranja y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La suspensión de color marrón resultante se enfrió de nuevo hasta 6 °C, entonces se añadió
15 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-etilo (17,6 g, 96,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (95 ml) gota a gota y la suspensión de color marrón resultante se filtró a través de un embudo sinterizado. El residuo se lavó con agua, entonces se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (11,80 g, 60%) como un sólido de color marrón. EM
20 (IEN): 247,1 ($[M+H]^+$).

c) (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol

A una solución de 5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (11,8 g, 47,9 mmol) en THF (160 ml) a 2 °C se añadió bajo nitrógeno a lo largo de un periodo de
25 20 min $LiAlH_4$ (2,55 g, 67,1 mmol). Después de agitar a 4 °C durante 1,5 horas, se añadió cuidadosamente agua (2,61 ml) y la mezcla se agitó durante 50 min más antes de interrumpirse mediante la adición de NaOH acuoso (15 % en peso, 2,61 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de agua (7,8 ml). Después de agitar durante 1 hora, la suspensión resultante se filtró a través de un
30 embudo sinterizado y el residuo se lavó con THF (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (9,08 g, 93%) como un sólido de color naranja. EM (IEN): 205,1 ($[M+H]^+$).

Bloque de construcción B**(5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol**5 **a) 5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo**

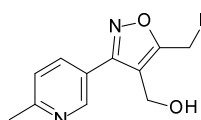
En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (*E*)-6-metilnicotinaldehído oxima, usando 3-(pirrolidin-1-il)pent-2-enoato de etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (1,81 g, 63%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (IEN): 261,3 ($[M+H]^+$).

10

b) **(5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol**

En analogía al experimento del bloque de construcción A c, 5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (1,44 g, 95%) que se obtuvo como un sólido de color naranja. EM (IEN): 219,2 ($[M+H]^+$).

15

Bloque de construcción C**(5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol**

20

a) **4-fluoro-3-oxo-butanoato de etilo**

A una solución agitada de acetato de etilo (9,59 g, 10,7 ml, 109 mmol) en Et₂O anhidro (100 ml) bajo argón a -78 °C (baño de CO₂-acetona) se añadió a lo largo de 30 min LDA (solución 2,0 M en ciclohexano/etilbenceno/THF, 59 ml, 118 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C, entonces se añadió 2-fluoroacetato de etilo (10,5 g, 9,62 ml, 99 mmol) a lo largo de 15 min. El baño de CO₂-acetona se retiró y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se vertió lentamente en HCl acuoso frío (10 % en peso, 100 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a 35 °C mediante evaporación rotatoria a

30

presión reducida (650 mbar-200 mbar). El líquido incoloro resultante se purificó mediante destilación a presión reducida usando una columna Vigreux de 30 cm. Las fracciones recogidas a 13 mbar a 71 °C (temperatura de vapor) proporcionaron el compuesto del título (12,67 g, 86,4 %) como un líquido incoloro. EM (IEN): 149,1 ([M+H]⁺).

5

b) 5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

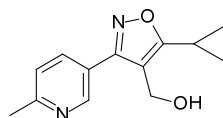
A una solución agitada de (*E*)-6-metilnicotinaldehído oxima (1,00 g, 7,34 mmol) en THF anhidro (6,7 ml) a 6 °C se añadió *N*-clorosuccinimida (1,10 g, 8,08 mmol). Después de 30 min, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora, entonces se retiró todo el disolvente a presión reducida. El residuo resultante (cloro-oxima) se disolvió en EtOH (6,7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. en un matraz separado, Et₃N (2,05 ml, 14,7 mmol) se añadió a una solución de 4-fluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,65 g, 7,34 mmol) en THF (6,6 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la suspensión se enfrió hasta 0 °C y la suspensión preparada previamente de cloro-oxima en EtOH se añadió lentamente a través de una cánula. La suspensión amarilla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 50% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,1 g, 57%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 265,2 ([M+H]⁺).

20

c) (5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol

A una suspensión agitada de 5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (404 mg, 1,53 mmol) en tolueno anhidro (4 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 m en tolueno, 1,84 ml, 1,84 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de inactivarse mediante la adición de EtOAc (0,5 ml). Después de 15 min, la reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 20 min, entonces se diluyó con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (193 mg, 57%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 223,2 ([M+H]⁺).

30

Bloque de construcción D**(5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol**

5

a) 5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

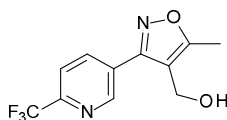
En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (*E*)-6-metilnicotinaldehído oxima, usando 3-ciclopropil-3-(pirrolidin-1-il)acrilato de (*Z*)-etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (0,215 g, 43%) que se

10 obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (IEN): 273,2 ([M+H]⁺).

b) (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol

En analogía al experimento del bloque de construcción A c, 5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (0,52 g, 83%) que

15 se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 231,2 ([M+H]⁺).

Bloque de construcción E**(5-metil-3-(6-(trifluorometil)-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol**

20

a) (3*E*)-6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído oxima

En analogía al experimento del bloque de construcción A a, 6-(trifluorometil)piridina-3-carboxaldehído en lugar de 6-metilnicotinaldehído se convirtió en el compuesto del título

25 (10,94 g, 96%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 191,1 ([M+H]⁺).

b) 5-metil-3-(6-(trifluorometil)-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del bloque de construcción A b, 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, usando (3*E*)-6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldehído oxima en lugar de (*E*)-

30

6-metilnicotinaldehído oxima, se convirtió en el compuesto del título (7,95 g, 96%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 301,1 ($[M+H]^+$).

c) ácido 5-metil-3-(6-(trifluorometil)-3-piridil)isoxazol-4-carboxílico

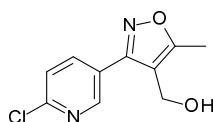
- 5 A una solución agitada de 5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (5,91 g, 19,7 mmol) en una mezcla de THF (21 ml), MeOH (21 ml) y agua (21 ml) a 0 °C se añadió LiOH·H₂O monohidrato (2,03 g, 48,4 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C, entonces se acidificó con ácido cítrico acuoso (5 %
10 en peso) hasta pH~5 (se formó un precipitado). Los disolventes orgánicos se retiraron mediante evaporación rotatoria a presión reducida. La suspensión acuosa resultante se enfrió hasta 0 °C, entonces se filtró en un embudo sinterizado. El sólido recogido se enjuagó con agua helada (50 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (4,88 g, 91 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN):
15 273,1 ($[M+H]^+$).

d) (5-metil-3-(6-(trifluorometil)-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol

- En analogía al experimento del bloque de construcción H c, ácido 5-metil-3-(6-(trifluorometil)-3-piridil)isoxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-(6-metil-3-
20 piridil)isoxazol-4-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (3,87 g, 84%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 259,1 ($[M+H]^+$).

Bloque de construcción F

(3-(6-cloro-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol



25

a) (E)-6-cloronicotinaldehído oxima

- A una solución de 6-cloronicotinaldehído (100 mg, 0,706 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (73,6 mg, 1,06 mmol) y fosfato de potasio tribásico
30 (75 mg, 0,353 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de agua (0,2 ml). Después de 1 hora, la suspensión resultante se diluyó con agua (5 ml) y el sólido se recogió a través de filtración en un embudo sinterizado, entonces se

secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 51%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 157,0 ($[M+H]^+$).

b) 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo

- 5 En analogía al experimento del bloque de construcción A b, 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, usando (*E*)-6-cloronicotinaldehído oxima en lugar de (*E*)-6-metilnicotinaldehído oxima, se convirtió en el compuesto del título (92 mg, 78%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 267,1 ($[M+H]^+$).

c) 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol

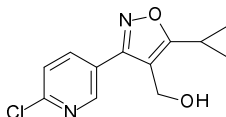
10

- A una solución agitada de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo (77 mg, 0,289 mmol) en THF anhidro (2 ml) a 0 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 m en hexano, 0,924 ml, 0,924 mmol). La solución de color amarillo claro resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 horas antes de volver a enfriarse hasta 0 °C (baño de hielo) y se interrumpió mediante adición de tartrato de Na/K acuoso (10 % en peso, 7 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (se retiró el baño de hielo) durante 30 min, entonces se diluyó con EtOAc (10 ml). Después de la adición de NH₄Cl acuoso (20 % en peso, 3 ml) y HCl acuoso (1,0 m, 1 ml) la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (48 mg, 74%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 225,0 ($[M+H]^+$).
- 15
- 20

25

Bloque de construcción G

(3-(6-cloro-3-piridil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il)metanol



a) 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo

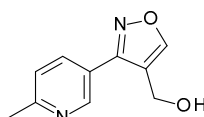
- En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (*E*)-6-cloronicotinaldehído oxima, usando 3-ciclopropil-3-(pirrolidin-1-il)acrilato de (*Z*)-etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (317 mg, 85%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 293,1 ($[M+H]^+$).
- 30

b) (3-(6-cloro-3-piridil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il)metanol

En analogía al experimento del bloque de construcción F c, 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (177 mg, 82%)
 5 que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 251,1 ($[M+H]^+$).

Bloque de construcción H

(3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol



10 a) 3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (*E*)-6-metilnicotinaldehído oxima, usando (*E*)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (2,45 g, 57%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 233,1 ($[M+H]^+$).

15

b) ácido 3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxílico

En analogía al experimento del bloque de construcción E c, 3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (1,48 g, 70%) que se obtuvo
 20 como un sólido de color blanco hueso. EM (IEN): 205,0 ($[M+H]^+$).

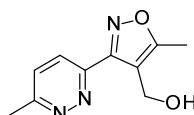
c) (3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol

A una suspensión agitada de ácido 3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxílico (1,48 g, 7,25 mmol) en THF anhidro (24 ml) se añadió trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol). La solución
 25 resultante se enfrió hasta -15 °C (NaCl/baño de hielo) antes de añadirse gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (0,73 ml, 7,6 mmol) en THF (4 ml). Después de 2 horas, el precipitado de color blanco resultante se filtró a través de un embudo sinterizado y el sólido recogido se enjuagó con una cantidad mínima de THF. El filtrado se enfrió de nuevo hasta -15 °C (NaCl/baño de hielo) y se añadió gota a gota una solución de NaBH₄ (686 mg,
 30 18,1 mmol) en agua (16 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Una cantidad adicional de NaBH₄ (137 mg, 3,62 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH acuoso (2,0 m, 30 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 160 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (606 mg, 44%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 191,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bloque de construcción I

(5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol



10 a) (E)-6-metilpiridazina-3-carbaldehído oxima

A una solución agitada de 6-metilpiridazina-3-carbaldehído (880 mg, 7,21 mmol) en EtOH (1,25 ml) se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (551 mg, 7,93 mmol) seguido de NaOH acuoso (2,0 m, 9,2 ml, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se trató con ácido acético hasta pH~ 5. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (943 mg, 95%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 138,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) 5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

20 En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (E)-6-metilpiridazina-3-carbaldehído oxima en lugar de (E)-6-metilnicotinaldehído oxima se convirtió en el compuesto del título (1,15 g, 67%) que se obtuvo como un aceite de color marrón. EM (IEN): 248,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

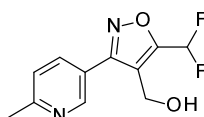
25 c) (5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol

A una suspensión agitada de cloruro de calcio (1,8 g, 16,2 mmol) en una mezcla de THF anhidro (50 ml) y EtOH (33 ml) a 0 °C se añadieron 5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,04 mmol) seguido de NaBH_4 (1,22 g, 32,4 mmol, adición en porciones). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se interrumpió mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado. Los disolventes orgánicos se retiraron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y la

fase acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 20% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (407 mg, 49%) como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 206,1 ([M+H]⁺).

Bloque de construcción J

(5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol



10

a) (Z)-4,4-difluoro-3-pirrolidin-1-il-but-2-enoato

A una solución agitada de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (1,6 ml, 15,5 mmol) en ciclohexano (11 ml) se añadió pirrolidina (1,4 ml, 16,9 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche usando una trampa Dean-Stark antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró directamente a través de una almohadilla de Na₂SO₄ y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,49 g, 62%) como un aceite de color marrón. EM (IEN): 220,2 ([M+H]⁺).

b) 5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (3E)-6-metilpiridina-3-carbaldehído oxima, usando (Z)-4,4-difluoro-3-pirrolidin-1-il-but-2-enoato de etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (362 mg, 58%) que se obtuvo como un aceite de color naranja. EM (IEN): 283,2 ([M+H]⁺).

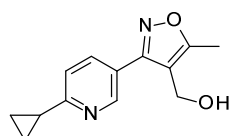
c) (5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol

A una solución agitada de 5-(difluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (0,490 g, 1,56 mmol) en tolueno anhidro (16 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 m en tolueno, 3,2 ml, 3,2 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 3,5 horas antes de la adición de una cantidad adicional de DIBAL-H (1,0 m en tolueno, 0,78 ml, 0,78 mmol). Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de tartrato de Na/K acuoso (10 % en peso, 10 ml). La mezcla bifásica se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó enérgicamente

durante 1 hora antes de extraerse con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 70% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (165 mg, 44%)
 5 como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 241,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bloque de construcción K

(3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol



10

a) (Z)-N-((6-bromopiridin-3-il)metilidene)hidroxilamina

A una solución agitada de clorhidrato de hidroxilamina (11,0 g, 161 mmol) en EtOH (300mL) se añadió trietilamina (33,0 ml, 242 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de 6-bromo-piridina-3-carbaldehído (15,0 g,
 15 80,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, entonces todos los compuestos volátiles se retiraron mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 10% de EtOAc
 20 en hexano) proporcionó el compuesto del título (12,5 g, 77%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 201,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) 3-(6-bromo-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del bloque de construcción A b, (Z)-N-((6-bromopiridin-3-il)metilidene)hidroxilamina en lugar de (E)-6-metilnicotinaldehído oxima, se convirtió en
 25 el compuesto del título (16 g, 86%) que se obtuvo como un aceite de color marrón. EM (IEN): 311,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) 3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-(6-bromo-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (8,00 g, 25,7 mmol), ácido ciclopropilborónico (8,80 g, 102 mmol), K_3PO_4 (19,0 g, 90 mmol), triciclohexilfosfina (2,89 g, 10,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,16 g,

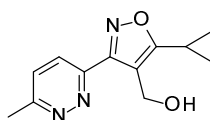
5,14 mmol). El matraz se desgasificó mediante evacuación alternativa y se llenó de nuevo con argón. Una solución 10:1 previamente desgasificada de tolueno/agua (264 ml) se añadió y la mezcla resultante se lavó con argón durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se filtró directamente a través de un tapón de celite. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 10% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (5,5 g, 78%) como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 272,7 ([M+H]⁺).

10 d) (3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol

A una solución agitada de 3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,7 g, 11,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) a -10 °C se añadió gota a gota LiAlH₄ (1,0 m en THF, 13,7 ml, 13,7 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C antes de inactivarse mediante la adición de decahidrato de sulfato de sodio. La reacción se filtró directamente a través de un tapón de celite. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 81%) como un sólido de color blanco hueso. EM (IEN): 236,1 ([M+H]⁺).

Bloque de construcción L

20 **(5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol**



5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del bloque de construcción A b, 6-metilpiridazina-3-carbaldehído oxima, usando 3-ciclopropil-3-(pirrolidin-1-il)acrilato de etilo en lugar de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo, se convirtió en el compuesto del título (352 mg, 42%) que se obtuvo como un aceite de color naranja. EM (IEN): 274,1 ([M+H]⁺).

ácido 5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxílico

En analogía al experimento del bloque de construcción E c, 5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del

título (260 mg, 95%) que se obtuvo como un sólido de color naranja. EM (IEN): 246,1 ($[M+H]^+$).

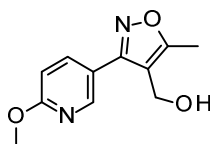
(5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol

- 5 En analogía al experimento del bloque de construcción H c, ácido 5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (85 mg, 47%) que se obtuvo como un sólido de color naranja. EM (IEN): 232,1 ($[M+H]^+$).

10

Bloque de construcción M

(3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol



a) (3E)-6-metoxipiridina-3-carbaldehído oxima

- 15 A una suspensión agitada de 6-metoxipiridina-3-carbaldehído (1,50 g, 10,9 mmol) en etanol (2 ml) se añadió bajo argón agua helada (11 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (836 mg, 12 mmol). Después de 10 min, NaOH acuoso (2,0 M, 13,9 ml, 27,9 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución incolora resultante se trató con ácido acético hasta pH~5 (se formó un precipitado
- 20 de color blanco). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,47 g, 88%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 153,1 ($[M+H]^+$).

b) 3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

- 25 A una solución agitada de (3E)-6-metoxipiridina-3-carbaldehído oxima (1,45 g, 9,53 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente se añadió N-clorosuccinimida (1,4 g, 10,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas antes de la adición de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-etilo (2,1 g, 11,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante la noche para obtener una solución de color marrón claro, entonces se enfrió
- 30 hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 30% de EtOAc en

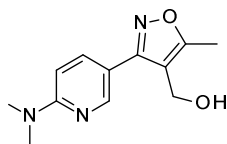
heptano) proporcionó el compuesto del título (2,31 g, 92%) como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 263,1 ($[M+H]^+$).

c) (3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol

- 5 A una solución agitada de 3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (2,3 g, 8,77 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se añadió bajo argón y en porciones $LiAlH_4$ (466 mg, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas antes de volver a enfriarse hasta 0 °C y se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de agua (0,5 ml). Después de que hubo cesado el
- 10 desprendimiento de gas, NaOH acuoso (4,0 M, 0,5 ml) se añadió seguido de agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La suspensión de color amarillo claro resultante se filtró en un embudo sinterizado y el residuo se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título (1,44 g, 75%) como un sólido
- 15 de color amarillo. EM (IEN): 221,2 ($[M+H]^+$).

Bloque de construcción N

(3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol



20

a) (3E)-6-(dimetilamino)piridina-3-carbaldehído oxima

- A una suspensión agitada de 6-(dimetilamino)piridina-3-carbaldehído (1,71 g, 11,4 mmol) en etanol (2 ml) se añadió bajo argón agua helada (11 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (871 mg, 12,5 mmol). Después de 10 min, NaOH acuoso (2,0 M, 14,5 ml, 29,1 mmol) se
- 25 añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución incolora resultante se trató con ácido acético hasta pH~5 (se formó un precipitado de color blanco), entonces se diluyó con agua (15 ml). Después de agitar durante 15 min, el precipitado se recogió mediante filtración en un embudo sinterizado, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El sólido resultante se trituró en una mezcla 1:1 de
- 30 CH_2Cl_2 y heptano (30 ml), entonces se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,54 g, 82%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 166,2 ($[M+H]^+$).

b) 3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

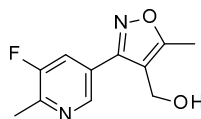
A una solución agitada de (3*E*)-6-(dimetilamino)piridina-3-carbaldehído oxima (1,09 g, 6,58 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-clorosuccinimida (0,967 g, 7,24 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 horas antes de volver a
 5 enfriarse hasta temperatura ambiente y 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo (1,45 g, 7,9 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó de nuevo hasta 50 °C durante la noche para obtener una solución de color marrón claro. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por
 10 cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 50% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (0,632 g, 33%) como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 276,2 ([M+H]⁺).

c) (3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol

15 A una solución agitada de 3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,799 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente bajo argón LiAlH₄ (42,5 mg, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas antes de interrumpirse cuidadosamente mediante la adición de agua (0,05 ml). Después de que
 20 hubo cesado el desprendimiento de gas, NaOH acuoso (4,0 m, 0,05 ml) se añadió seguido de agua (0,150 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La pasta de color amarillo claro resultante se separó por filtración y la torta se enjuagó con THF. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el
 25 compuesto del título (140 mg, 75%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 234,2 ([M+H]⁺).

Bloque de construcción O

(3-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,2-oxazol-4-il)metanol



a) (3*E*)-5-fluoro-6-metil-piridina-3-carbaldehído oxima

A una suspensión agitada de 5-fluoro-6-metil-piridina-3-carbaldehído (450 mg, 3,23 mmol) en etanol (0,7 ml) se añadió bajo argón agua helada (4,3 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (247 mg, 3,56 mmol). Después de 10 min, NaOH acuoso (2,0 M, 4,12 ml, 8,25 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 5 La solución incolora resultante se trató con ácido acético hasta pH~5 (se formó un precipitado de color blanco). Después de agitar durante 15 min, el precipitado se recogió mediante filtración en un embudo sinterizado, se lavó con agua y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (383 mg, 77%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 155,1 ($[M+H]^+$).

10

b) 3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

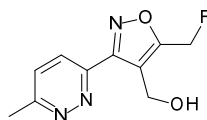
A una solución agitada de (3*E*)-5-fluoro-6-metil-piridina-3-carbaldehído oxima (380 mg, 2,47 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-clorosuccinimida (329 mg, 2,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas antes de la
15 adición de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (*E*)-etilo (452 mg, 2,47 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante la noche para obtener una solución de color marrón claro. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 30% de EtOAc en
20 heptano) proporcionó el compuesto del título (475 mg, 73%) como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 265,2 ($[M+H]^+$).

c) 3-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,2-oxazol-4-il)metanol

- A una solución agitada de 3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de
25 etilo (470 mg, 1,78 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió cuidadosamente bajo argón LiAlH₄ (94,5 mg, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas antes de volver a enfriarse hasta 0 °C y se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de agua (0,1 ml). Después de que hubo cesado el desprendimiento de gas, NaOH acuoso (4,0 M, 0,1 ml) se añadió seguido de agua
30 (0,35 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La suspensión de color amarillo claro resultante se separó por filtración y la torta se enjuagó con THF. El filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 56%) como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 223,2 ($[M+H]^+$).

Bloque de construcción P

(5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol



5 a) (E)-4-fluoro-3-pirrolidin-1-il-but-2-enoato de etilo

A una solución agitada de 4-fluoro-3-oxo-butanoato de etilo (1,0 g, 6,75 mmol) en ciclohexano (10 ml) se añadió gota a gota (con precaución, reacción exotérmica) pirrolidina (0,60 ml, 7,22 mmol) seguido de una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (64,2 mg, 0,338 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, entonces el matraz de fondo se equipó con una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces todos los compuestos volátiles se retiraron mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo bruto resultante (aceite de color naranja) se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

b) 5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo

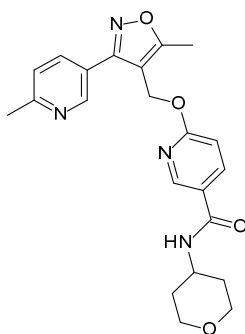
A una suspensión agitada de (E)-6-metilpiridazina-3-carbaldehído oxima (350 mg, 2,55 mmol) en DMF (5 ml) a 6 °C se añadió N-clorosuccinimida (375 mg, 2,81 mmol). Después de la adición, el color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a naranja y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La suspensión de color marrón resultante se enfrió de nuevo hasta 6 °C, entonces se añadió gota a gota una solución de (E)-4-fluoro-3-pirrolidin-1-il-but-2-enoato de etilo (685 mg, 3,06 mmol, pureza 90%) en DMF (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 50% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (498 mg, 74%) como un aceite de color naranja. EM (IEN): 266,1 ([M+H]⁺).

c) (5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol

A una suspensión agitada de 5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de etilo (498 mg, 1,88 mmol) en tolueno anhidro (16 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 m en tolueno, 5,63 ml, 5,63 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, entonces se interrumpió mediante adición de NaOH acuoso (1,0 m, 15 ml) seguido de EtOAc (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (105 mg, 25%) como un polvo de color amarillo claro. EM (IEN): 224,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 1

6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropirán-4-il-piridina-3-carboxamida



a) 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A, 1,39 g, 6,81 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 286 mg, 7,15 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de volver a enfriarse hasta 0 °C. 6-Cloronicotinato de metilo (1,28 g, 7,49 mmol) se añadió a lo largo de un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La reacción se vertió en una mezcla de ácido cítrico acuoso (5 % en peso, 30 ml) y hielo, entonces se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 30% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (2,07 g, 90%) como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 340,2 ([M+H]⁺).

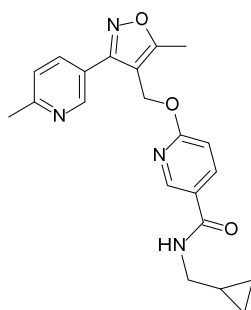
b) 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

A una solución agitada de tetrahidropiran-4-amina (119 mg, 1,18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota trimetilaluminio (solución 5 2,0 m en heptano, 0,60 ml, 1,2 mmol). Después de 1 hora, una solución de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,295 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 horas antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y tartrato de Na/K acuoso (10 % en peso, 20 ml). Después de 10 20 min de agitación enérgica, la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 3% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (89 mg, 74%) como un sólido de color blanco MS (ESI): 409,4 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 2

N-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida

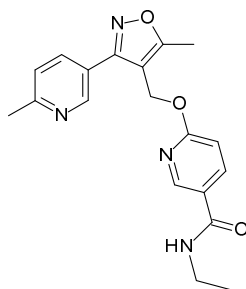


20 En analogía al experimento del ejemplo 1b, 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo, usando ciclopropilmetanamina en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (60 mg, 54%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 379,4 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 3

N-etil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida

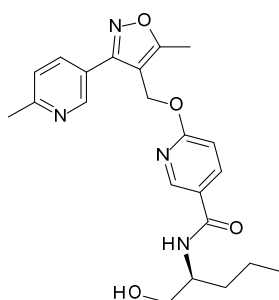


En analogía al experimento del ejemplo 1b, 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo, usando etilamina en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (62 mg, 60%) que se obtuvo como un sólido
5 de color blanco. EM (IEN): 353,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 4

(S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida

10



a) ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

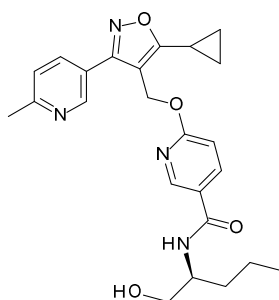
A una solución agitada de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo (1,43 g, 3,49 mmol, pureza 83%) en una mezcla de THF (10 ml),
15 MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se añadió LiOH (335 mg, 14,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivarse mediante la adición de ácido cítrico acuoso (5 % en peso, 20 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró en un embudo sinterizado y el sólido recogido se enjuagó con agua helada (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el
20 compuesto del título (1,08 g, 95%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 326,1 ($[M+H]^+$).

b) (S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida

A una solución agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico (92 mg, 0,284 mmol) y (S)-2-aminopentan-1-ol (44 mg, 0,426 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,248 ml, 1,42 mmol) seguido de TBTU (109 mg, 0,341 mmol). La solución de color amarillo claro
 5 resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 95% al 100% de EtOAc en heptano, entonces 5% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del
 10 título (67 mg, 57%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 411,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 5

6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida



15

a) 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 1a, (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-
 20 4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (632 mg, 71%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 366,2 ([M+H]⁺).

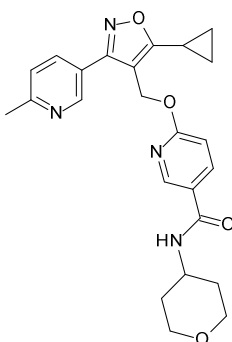
b) ácido 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-
 25 4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (632 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 352,2 ([M+H]⁺).

c) 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-((1S)-1-

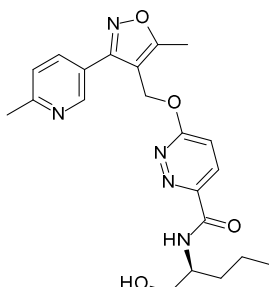
(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título
 5 (96 mg, 96%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 437,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 6**6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida**

10

En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (64 mg, 63%) que
 15 se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 435,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 7**(S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

20

a) 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de metilo

A una solución de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A, 170 mg, 0,832 mmol) en THF anhidro (6 ml) a 0 °C se añadió NaH (55% en aceite mineral, 40,0 mg, 0,999 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar hasta 0 °C, 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (187 mg, 1,08 mmol) se añadió y la reacción se mantuvo a 0 °C durante la noche usando un baño de hielo de descongelación. Después de la adición de una cantidad adicional de 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo (187 mg, 1,08 mmol) y NaH (55% en aceite mineral, 40,0 mg, 0,999 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente, entonces se vertió en agua y hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 5% al 100% de EtOAc en heptano, entonces 5% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (132 mg, 47%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 341,1 ([M+H]⁺).

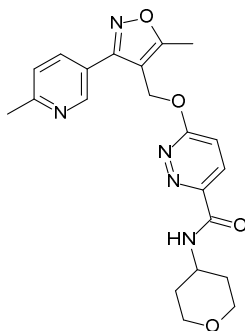
b) (S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

A una solución agitada de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de metilo (70 mg, 0,206 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió bajo argón (S)-2-aminopentan-1-ol (25,5 mg, 0,247 mmol) y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (17,2 mg, 0,123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de la adición de una cantidad adicional de (S)-2-aminopentan-1-ol (25,5 mg, 0,247 mmol). Después de 16 horas, la solución resultante se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 43%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 412,3 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 8

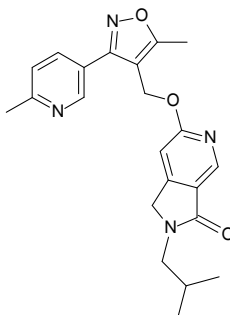
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 4b, 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de metilo en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (6 mg, 8%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 410,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

2-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

A una suspensión de ácido 6-cloro-4-formilnicotínico (520 mg, 2,8 mmol) en ácido acético (1,12 ml, 19,6 mmol) se añadió bajo nitrógeno isobutilamina (0,323 ml, 3,22 mmol), ácido clorhídrico (solución 4,0 m en 1,4-dioxano, 0,771 ml, 3,08 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (891 mg, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces se calentó hasta 60 °C durante 5 horas. Después de este tiempo, se añadieron una segunda porción de isobutilamina (0,225 ml, 2,24 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (475 mg, 2,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso (solución 1,0 m, 30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se

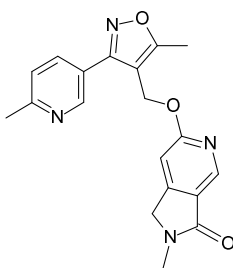
concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (438 mg, 70%). EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

b) 2-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

Un matraz de fondo redondo se cargó con (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A, 107 mg, 0,524 mmol), 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (177 mg, 0,786 mmol), Cs_2CO_3 (333 mg, 1,02 mmol), *rac*-2-(di-terc-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (20,9 mg, 52,4 μ mol) y $Pd(OAc)_2$ (9,41 mg, 41,9 μ mol). El matraz se desgasificó mediante evacuación alternativa y se llenó de nuevo con argón antes de la adición de tolueno anhidro (2,0 ml). La mezcla se lavó con argón durante 15 min, entonces se agitó a 90 °C durante 18 horas antes de concentrarse a vacío. El residuo en bruto de aceite de color marrón resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 30% al 100% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (166 mg, 81%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 393,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 10

2-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-metil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando metilamina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (408 mg, 69%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 183,0 ($[M+H]^+$).

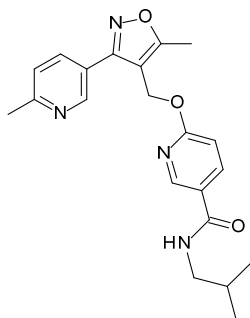
b) 2-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol, usando 6-cloro-2-metil-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (89 mg, 78%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 351,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 11

***N*-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida**

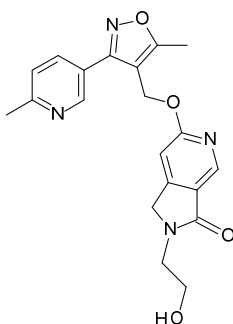


En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando isobutilamina en lugar de (*S*)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (67 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 381,2 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 12

2-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando 2-aminoetanol en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (466 mg, 81%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 213,1 ($[M+H]^+$).

20

b) 2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-2-il) acetato de etilo

A una solución agitada de 6-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona (270 mg, 1,28 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (0,360 ml, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 horas antes de concentrarse a vacío para proporcionar el compuesto del título (369 mg, 100%, pureza 87%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 255,0 ($[M+H]^+$).

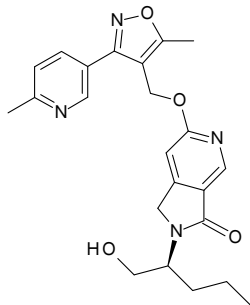
c) 2-(2-hidroxietil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il) acetato de etilo en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (12 mg, 12%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 381,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 13

(S)-2-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando (S)-2-aminopentan-1-ol en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (693 mg, 100%, pureza 50%) que se obtuvo como una espuma de color marrón claro. EM (IEN): 253,1 ($[M+H]^+$).

b) acetato de ((2S)-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)pentilo)

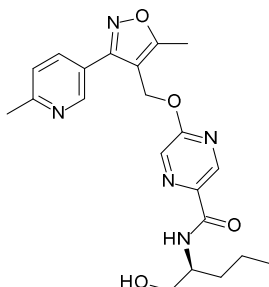
En analogía al experimento del ejemplo 12b, 6-cloro-2-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona se convirtió en el compuesto del título (560 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 297,1 ($[M+H]^+$).

c) (S)-2-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando acetato de ((2S)-2-(6-cloro-3-oxo-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-2-il)pentil) en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (140 mg, 73%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 423,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 14

10 **N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



a) 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxilato de metilo

A una solución agitada de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A, 154 mg, 0,754 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió Cs_2CO_3 (491 mg, 1,51 mmol) seguido de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (195 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirse con EtOAc (15 ml) y se lavó con Na_2CO_3 acuoso (1,0 M, 15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice gel, del 30% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (199 mg, 78%) como un sólido de color blanco MS (ESI): 341,2 ($[M+H]^+$)

25 b) ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico

A una solución agitada de 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxilato de metilo (2,09 g, 6,14 mmol) en una mezcla de THF (17 ml), MeOH (17 ml) y agua (17 ml) a 0 °C se añadió LiOH monohidrato (773 mg, 18,4 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de inactivarse

mediante la adición de ácido cítrico acuoso (5 % en peso, 20 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró en un embudo sinterizado y el sólido recogido se enjuagó con agua helada (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,47 g, 74%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 327,1 ($[M+H]^+$).

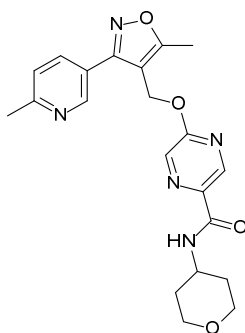
c) *N*-((1*S*)-1-(hidroximetil)butil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida

A una solución agitada de ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico (51 mg, 0,16 mmol) y (*S*)-2-aminopentan-1-ol (24 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (136 μ l, 0,78 mmol) seguido de TBTU (60 mg, 0,19 mmol). La solución de color amarillo claro resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 80% al 100% de EtOAc en heptano, entonces el 5% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 93%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 412,2 ($[M+H]^+$).

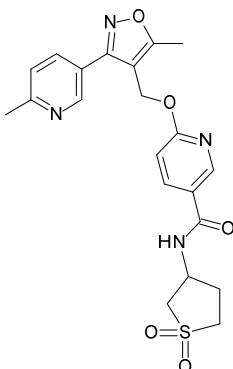
20

Ejemplo 15

5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)pirazina-2-carboxamida

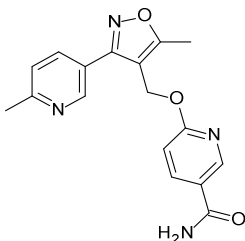


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (52 mg, 92%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

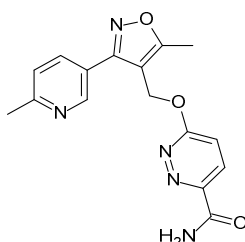
Ejemplo 16***N*-(1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando 1,1-dioxotiolan-3-amina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (66 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 443,2 ($[M+H]^+$).

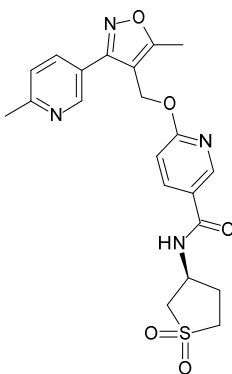
10

Ejemplo 17**6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)nicotinamida**

- A una solución agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico (86,8 mg, 0,267 mmol) en DMF anhidra (2 ml) a temperatura ambiente se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (56,2 mg, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 hora antes de volver a enfriarse hasta temperatura ambiente. Después de 15 min, hidróxido de amonio (25 % en peso, 0,416 ml, 2,67 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, isolate® se añadió y la suspensión de sólido resultante se secó a vacío, entonces se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 81%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 325,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 18**6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

A una suspensión de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de
 5 construcción A, 54 mg, 0,226 mmol) y 6-cloropiridazina-3-carbonitrilo (44,3 mg, 0,317
 mmol) en THF (2 ml) se añadió bajo nitrógeno a temperatura ambiente NaH (60% en
 aceite mineral, 12,7 mg, 0,317 mmol). Después de 1 hora, DMF (1 ml) se añadió y la
 mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. NaOH acuoso (1,0 m, 0,529 ml,
 0,529 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 18 horas. La
 10 reacción se interrumpió mediante la adición de ácido cítrico acuoso (5 % en peso, 2 ml)
 seguido de adición de NaHCO₃ acuoso 1,0 m para ajustar el pH a ~7. La fase acuosa se
 extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con
 salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por
 cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 5% de MeOH en EtOAc)
 15 proporcionó el compuesto del título (17 mg, 20%) como un sólido de color blanco apagado.
 EM (IEN): 326,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19**N-((3S)-1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

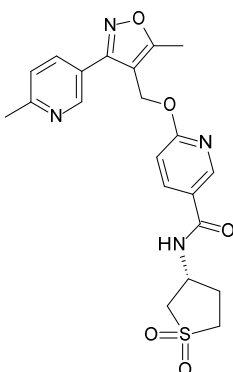
En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando 1,1-dioxotiolan-3-amina en lugar de (S)-2-aminopentán-1-ol, se convirtió en el compuesto de título racémico (66 mg, 80%) que se

obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 443,2 ($[M+H]^+$). La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel OD) proporcionó el compuesto del título (+) (16 mg) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 443,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 20

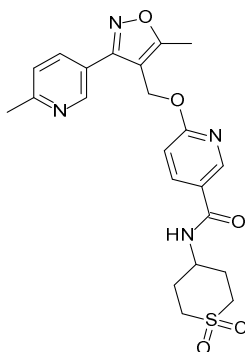
***N*-((3*R*)-1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**



- 10 En analogía al experimento del ejemplo 19, la separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Chiralcel OD) proporcionó el compuesto del título (–) (16 mg) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 443,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 21

- 15 ***N*-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**



a) 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-tetrahidrotiopiran-4-il-piridina-3-carboxamida

- 20 En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidrotiopiran-4-amina en lugar de (*S*)-2-

aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (136 mg, 91%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 425,2 ($[M+H]^+$).

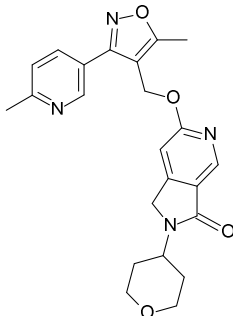
b) *N*-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida

A una suspensión agitada de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-tetrahidrotiopiran-4-il-piridina-3-carboxamida (122 mg, 0,287 mmol) en una mezcla de MeOH (3 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente se añadió oxone® (353 mg, 0,575 mmol). Después de 3 horas, la suspensión se basificó mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso (0,5 M, 4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de un embudo sinterizado y el sólido recogido se lavó con agua (5 ml) y TBME (2 ml), entonces se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 90%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 457,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 22

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (544 mg, 75%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 253,1 ($[M+H]^+$).

b) 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

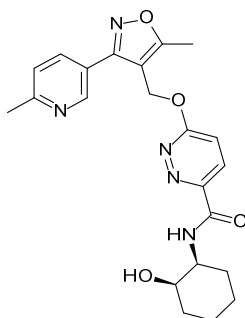
25

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 6-cloro-2-tetrahidropiran-4-il-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, se

convirtió en el compuesto del título (99 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 421,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 23

5 ***N*-((1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol

A una solución de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A, 15,9 g, 77,8 mmol) en THF anhidro (500 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 4,05 g, 101 mmol). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min antes de enfriarse hasta 0 °C. 3,6-dicloropiridazina (13,9 g, 93,4 mmol) se añadió a lo largo de un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y hielo y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 10% al 20% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (18,7 g, 76 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 317,1 ($[M+H]^+$).

20

b) 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol (18,7 g, 56,0 mmol) en EtOH (280 ml) se añadió Na_2CO_3 (6,25 g, 59,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (3,27 g, 5,9 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,33 g, 5,94 mmol). La suspensión de color negro resultante se purgó mediante evacuación y entonces se llenó de nuevo con una corriente de $\text{CO}_{(g)}$ (balón, 1,3 l) durante tres veces antes de calentarse a 50 °C durante la noche bajo una atmósfera de $\text{CO}_{(g)}$. La mezcla de reacción se filtró directamente a través de un tapón de dicalite y la torta del filtro se enjuagó con EtOH (200

25

ml), entonces EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 20% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (14,8 g, 75%) como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 355,2 ($[M+H]^+$).

5

c) ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

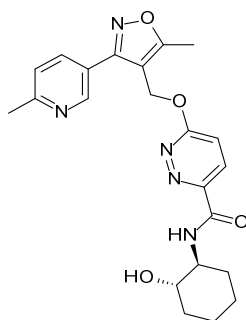
A una solución agitada de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo (2,20 g, 6,21 mmol) en una mezcla de THF (7 ml) y MeOH (7 ml) y agua (7 ml) se añadió LiOH·H₂O (782 mg, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó a ~5 mediante la adición de ácido cítrico acuoso (5 % en peso), entonces la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (~20 ml) y salmuera (~20 ml) y el sólido resultante precipitado durante el tratamiento se recogió a través de filtración en un embudo sinterizado. El sólido se combinó con las fases orgánicas y se concentró a vacío. El residuo se trituro con EtOAc, entonces se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 75%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 327,1 ($[M+H]^+$).

20 d) N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

A una suspensión agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico (35 mg, 0,107 mmol) y clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol (30 mg, 0,198 mmol) en DMF (0,6 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (95 µl, 0,544 mmol) seguido de TBTU (38 mg, 0,118 mmol). La solución de color amarillo claro resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (3 ml) y se extrajo con TBME (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 3 ml), salmuera (~3 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El precipitado resultante se trituro con TBME y EtOAc, entonces se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título 30 (39 mg, 86%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24

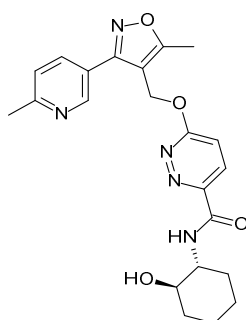
N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (29 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 424,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25

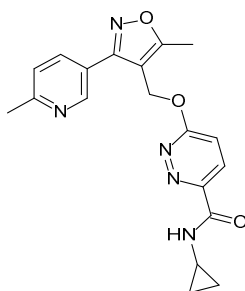
N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (37 mg, 82%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 424,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

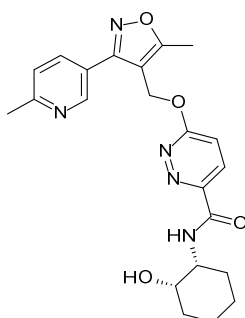
N-ciclopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando ciclopropilamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 366,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 27

***N*-((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



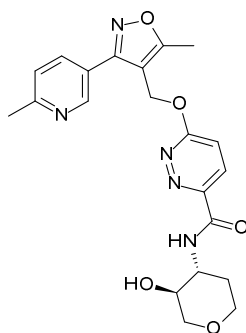
10

En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (31 mg, 68%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro.

15 EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28

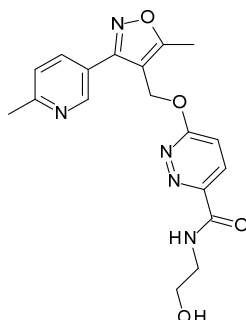
***N*-((3*S*,4*R*)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (3S,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (19 mg, 42%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 426,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 29

N-(2-hidroxi-etil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



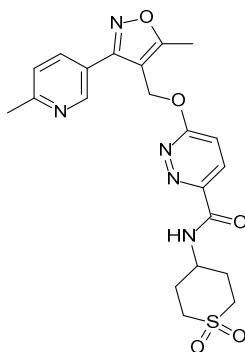
A una suspensión agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico (35 mg, 0,107 mmol) en DMF (0,75 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (23 mg, 0,142 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, etanolamina (65 µl, 0,107 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua (~3 ml) y se extrajo con TBME (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 3 ml), salmuera (3 x 3 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. Las fases acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío.

Purificación de los residuos combinados mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (25 mg, 63%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 370,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 30

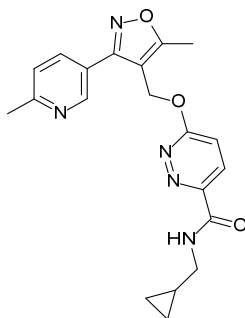
***N*-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



A una suspensión agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico (40 mg, 0,123 mmol) y clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)amina (37 mg, 0,199 mmol) en EtOAc (2,2 ml) se añadió trietilamina (100 µl, 0,717 mmol) seguido de una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico en EtOAc (50 % en peso, 160 mg, 150 µl, 0,252 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche antes de enfriarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (~50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (~50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (~5 ml) y salmuera (~5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío*. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 68%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 458,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

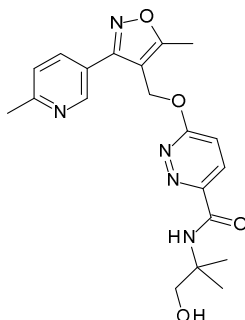
***N*-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (aminometil)-ciclopropano en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (39 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 32

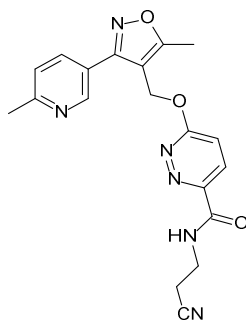
N-(ciclopropilmetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (35 mg, 82%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 398,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 33

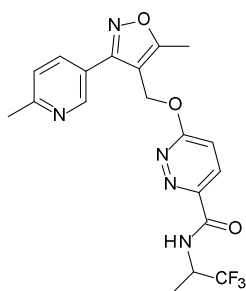
N-(2-cianoetil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 3-aminopropionitrilo en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (34 mg, 84%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 379,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 34

(*RS*)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridazina-3-carboxamida



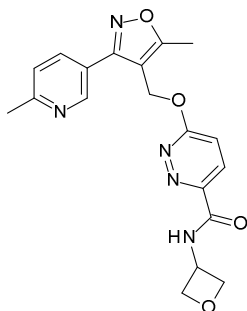
10

En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (*RS*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (19 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 422,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 35

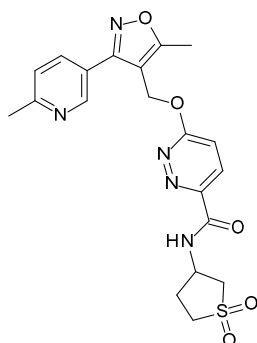
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(oxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de oxetan-3-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (36 mg, 57%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 36

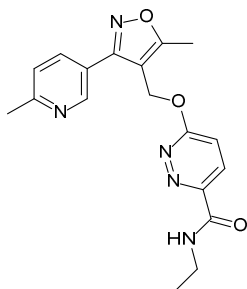
(*RS*)-*N*-(1,1-dioxotiolan-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (*RS*)-1,1-dioxotiolan-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (89 mg, 82%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 444,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 37

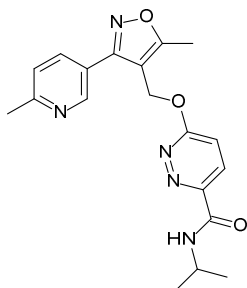
***N*-etil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando etilamina (2,0 m en THF) en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (42 mg, 86%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 354,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 38

N-isopropil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



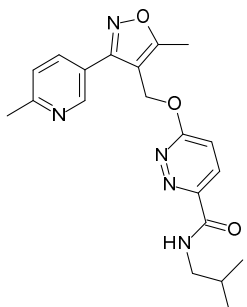
10

En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando isopropilamina en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (44 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 368,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 39

N-isobutil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

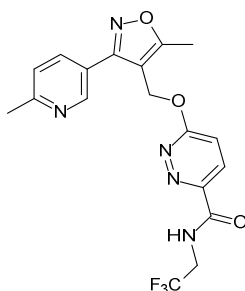


En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando isobutilamina en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 382,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 40

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridazina-3-carboxamida

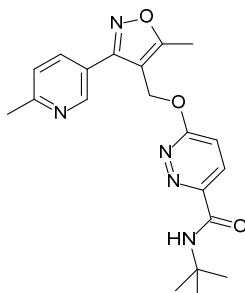


10 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (34 mg, 61%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 408,2 ($[M+H]^+$).

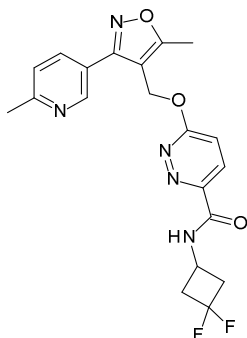
15

Ejemplo 41

N-terc-butil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

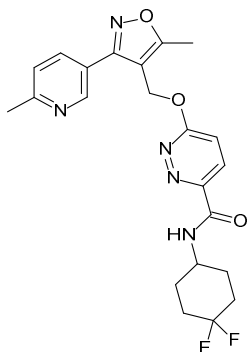


20 En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando terc-butilamina en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 42***N*-(3,3-difluorociclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

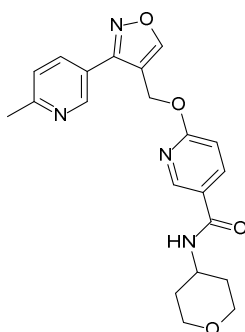
- 5 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (36 mg, 63%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 416,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 43***N*-(4,4-difluorociclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 79%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 444,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 44**6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida**5 a) 6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 1a, (3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción H) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (821 mg, 48%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 326,1 ([M+H]⁺).

10

b) ácido 6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (837 mg, 88%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 312,1 ([M+H]⁺).

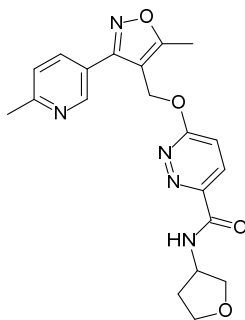
15

c) 6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

20 En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (65 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 395,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 45**(RS)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida**

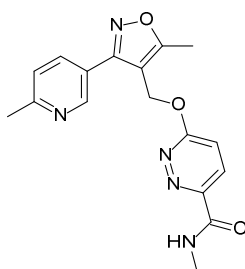


En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, clorhidrato de usando (*RS*)-tetrahidrofuran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se
5 convirtió en el compuesto del título (33 mg, 58%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

N-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

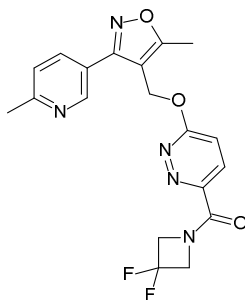
10



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando metilamina (solución 2,0 m en THF) en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (38 mg, 73%) que se
15 obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 340,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

(3,3-difluoroazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

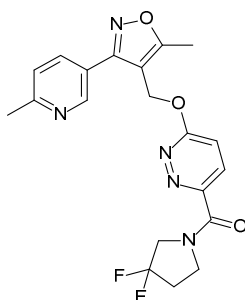


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (53 mg, 82%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 402,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 48

10

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona



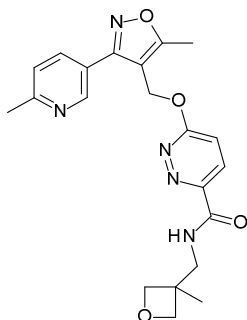
15

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 416,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 49

20

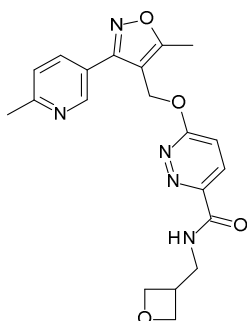
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (3-metiloxetan-3-il)metanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 410,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 50

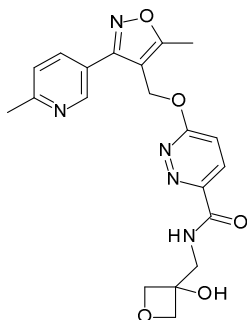
6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(oxetan-3-ilmetil)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 3-aminometiloxetano en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (33 mg, 58%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 51

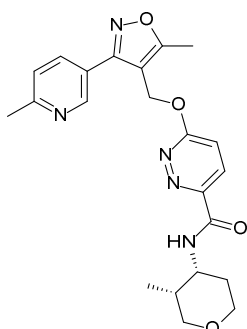
N-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 3-(aminometil)oxetan-3-ol en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (44 mg, 74%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 412,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 52

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((3R,4R)-3-metiltetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida

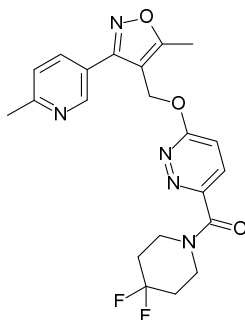


En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (3R,4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (44 mg, 75%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 53

(4,4-difluoropiperidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

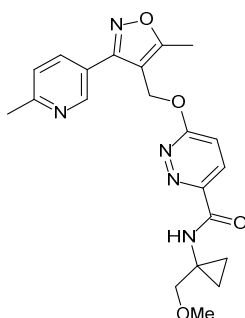
20



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 430,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 54

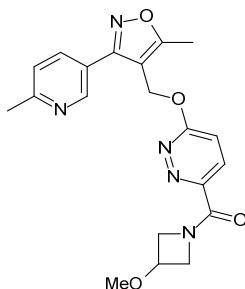
N-(1-(metoximetil)ciclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-(metoximetil)ciclopropanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 55

(3-metoxiazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

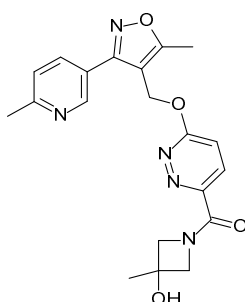


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-metoxiazetidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el
5 compuesto del título (45 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 56

(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

10

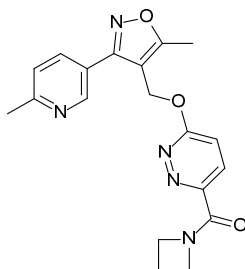


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el
15 compuesto del título (27 mg, 45%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 57

azetidin-1-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

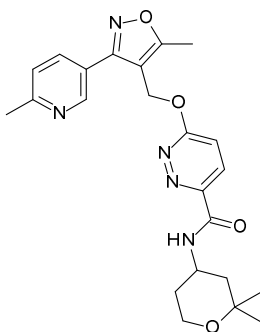
20



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando azetidina en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (26 mg, 44%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 366,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 58

(*RS*)-*N*-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



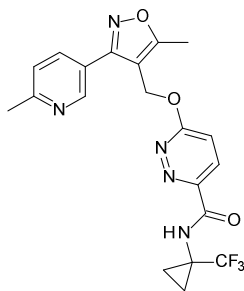
10

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (*RS*)-2,2-dimetiltetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (52 mg, 78%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 438,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 59

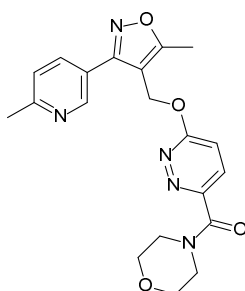
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 69%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 434,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 60

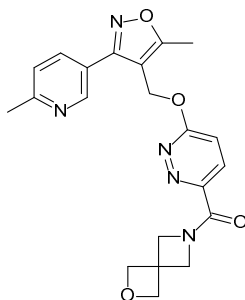
(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(morfolino)metanona



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando morfolina en lugar de etanolamina se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 68%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 61

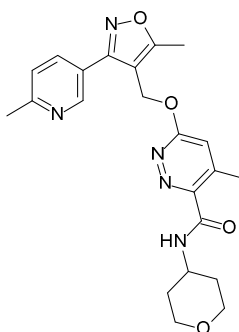
(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)metanona



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (20 mg, 30%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 62

4-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



a) 4-((6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol

En analogía al experimento del ejemplo 23a, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 3,6-dicloro-4-metilpiridazina en lugar de 3,6-dicloropiridazina, se convirtió en una mezcla 1:1 del compuesto del título y el 4-((6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol isomérico (1,45 g, 89%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 331,1 ($[M+H]^+$).

b) 4-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del ejemplo 23b, 4-((6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol y 4-((6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol en lugar de 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-

metilpiridin-3-il)isoxazol se convirtió en el compuesto del título (310 mg, 21%) como un aceite de color amarillo claro, después de la separación de los regioisómeros mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 80% de EtOAc en heptano). EM (IEN): 369,2 ($[M+H]^+$).

5

c) ácido 4-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 23c, 4-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (213 mg, 72%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 341,1 ($[M+H]^+$).

10

d) 4-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida

15

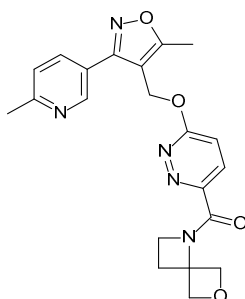
En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 4-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (49 mg, 89%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 424,2 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 63

(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)(6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptan-1-il)metanona

25

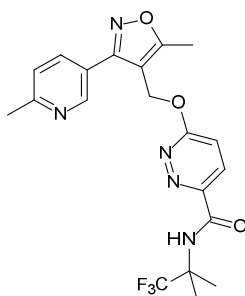


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando oxalato de 6-oxa-1-azaespiro[3.3]heptano en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-

il)amina, se convirtió en el compuesto del título (43 mg, 62%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 408,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 64

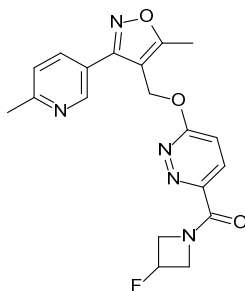
5 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridazina-3-carboxamida



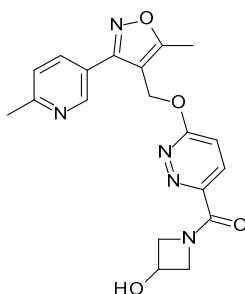
En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-
 10 amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 62%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 436,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 65

15 (3-fluoroazetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona

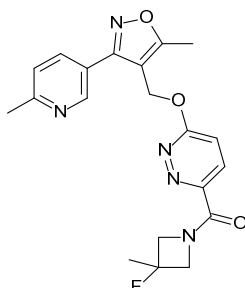


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en
 20 lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (52 mg, 89%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 66**(3-hidroxiacetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-hidroxiacetidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (19 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 382,2 ([M+H]⁺).

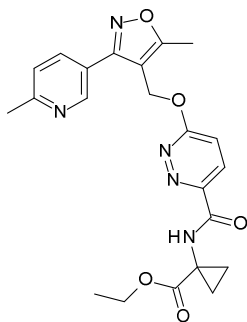
10

Ejemplo 67**(3-fluoro-3-metilacetidin-1-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-fluoro-3-metilacetidina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 84%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 398,2 ([M+H]⁺).

20

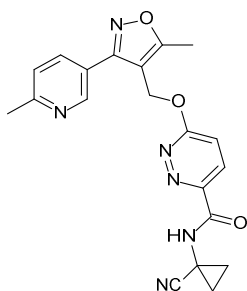
Ejemplo 68**1-(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamido)ciclopropanocarboxilato de etilo**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (99 mg, 92%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 438,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 69

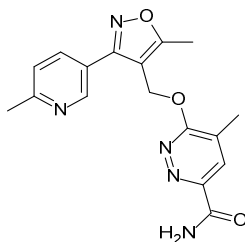
N-(1-cianociclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-aminociclopropanocarbonitrilo en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (44 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 391,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 70

5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



a) 4-((6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol

En analogía al experimento del ejemplo 23a, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 3,6-dicloro-4-metilpiridazina en lugar de
 5 3,6-dicloropiridazina, se convirtió en una mezcla 1:1 del compuesto del título y el 4-((6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol isomérico (1,45 g, 89%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 331,1 ($[M+H]^+$).

10 b) 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del ejemplo 23b, 4-((6-cloro-4-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol y 4-((6-cloro-5-metil-piridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol en lugar de 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol se convirtió en el compuesto del título (271 mg, 18%) como un
 15 sólido de color blanco, después de la separación de los regioisómeros mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 80% de EtOAc en heptano). EM (IEN): 369,2 ($[M+H]^+$).

20 c) ácido 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 23c, 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo se convirtió en el
 25 compuesto del título (372 mg, 72%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 341,2 ($[M+H]^+$).

d) 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-

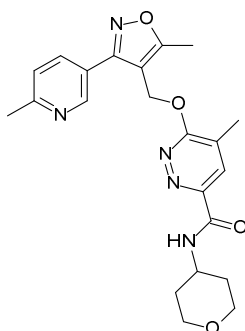
30

metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando solución de hidróxido de amonio (~25 % en peso) en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (15 mg, 31%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 340,1 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 71

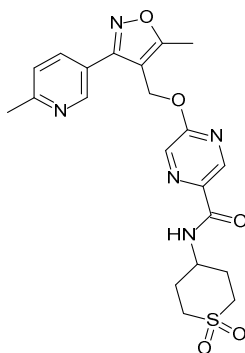
5-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



- 10 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 5-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (43 mg, 86%) que se obtuvo como un aceite de color marrón claro.
- 15 EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 72

N-(1,1-dioxotian-4-il)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida



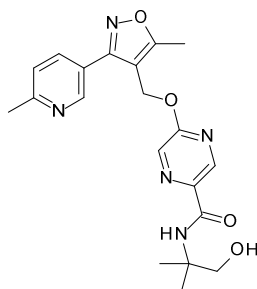
20

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-

il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (45 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 458,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 73

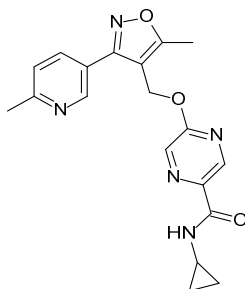
5 ***N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2-amino-2-metilpropan-1-ol en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 84%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 398,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 74

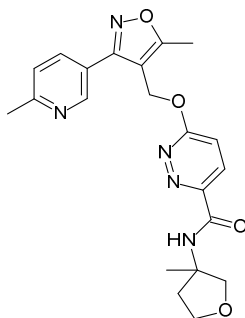
15 ***N*-ciclopropil-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de metilo en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando ciclopropanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (53 mg, 95%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 366,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 75

(*RS*)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida

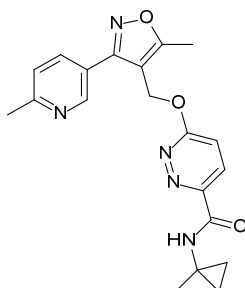


- 5 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (*RS*)-3-amino-3-metiloxolano en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 76%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 410,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 76

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(1-metilciclopropil)piridazina-3-carboxamida

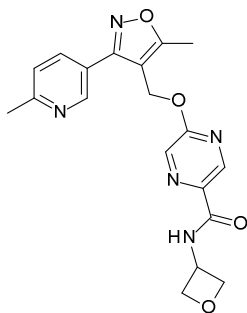


- 15 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-metilciclopropanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina se convirtió en el compuesto del título (54 mg, 93%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 380,2 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 77

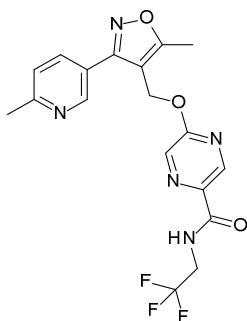
5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(oxetan-3-il)pirazina-2-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de oxetan-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 86%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 78

10 **5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazina-2-carboxamida**

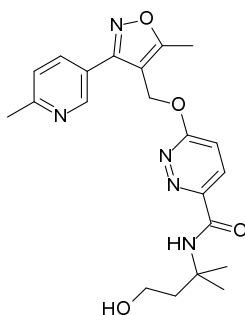


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (54 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 408,2 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 79

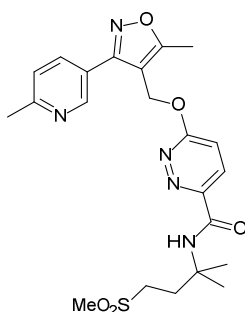
N-(4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 3-amino-3-metilbutan-1-ol en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (45 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 412,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 80

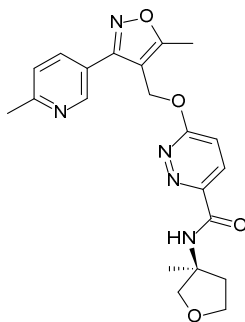
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-metil-4-(metilsulfonil)butan-2-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2-metil-4-metilsulfonil-butan-2-amina en lugar de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (36 mg, 47%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 474,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 81

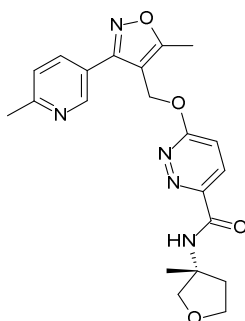
(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida o enantiómero



La separación de los enantiómeros de *(RS)*-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida (ejemplo 75) mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 35 ml/min, i-PrOH/heptano: 40/60; 18 bar; 220 nm) proporcionó el compuesto del título (+) (22 mg) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 410,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 82

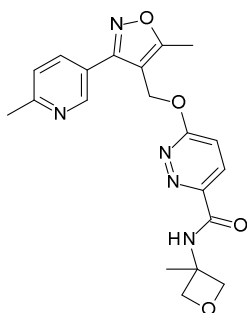
***(R)*-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida o enantiómero**



La separación de los enantiómeros de *(RS)*-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida (ejemplo 75) mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak AD, 35 ml/min, i-PrOH/heptano: 40/60; 18 bar; 220 nm) proporcionó el compuesto del título (–) (20 mg) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 410,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 83

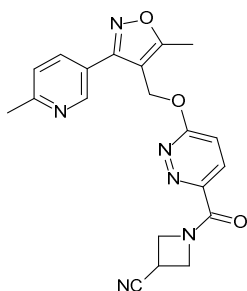
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-metiloxetan-3-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (61 mg, 84%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 84

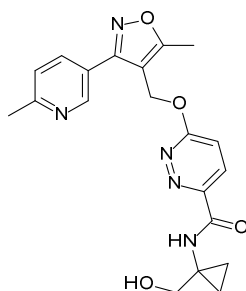
1-(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carbonil)azetidina-3-carbonitrilo



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de azetidina-3-carbonitrilo en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (42 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 391,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 85

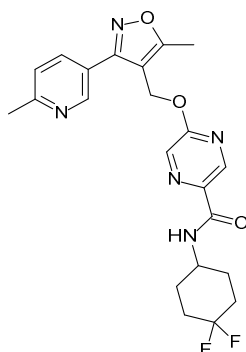
N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



A una suspensión agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico (78 mg, 0,191 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) se añadió trietilamina (30 μ l, 0,215 mmol). La solución resultante se enfrió hasta -16 °C (NaCl/baño de hielo) antes de añadirse gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (22,6 mg, 20 μ l, 0,208 mmol) en THF (0,2 ml). Después de 30 min, el precipitado de color blanco resultante se filtró a través de un embudo sinterizado y el sólido recogido se enjuagó con una cantidad mínima de THF anhidro. El filtrado se enfrió de nuevo hasta -16 °C (NaCl/baño de hielo) y una solución de NaBH₄ (18 mg, 0,476 mmol) en agua (0,8 ml) se añadió gota a gota. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 2 horas, entonces a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), entonces se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 27%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 86

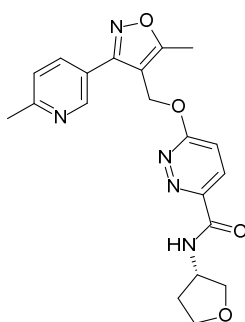
20 ***N*-(4,4-difluorociclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 88%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 444,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 87

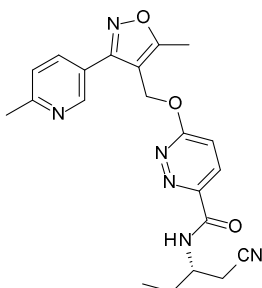
(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahydrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (S)-tetrahydrofuran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (52 mg, 82%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 88

(S)-N-(1-cianobutan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

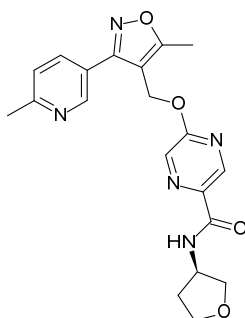


En analogía al experimento del ejemplo 29, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (S)-3-aminopentanitrilo en lugar

de etanolamina, se convirtió en el compuesto del título (61 mg, 93%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 407,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 89

5 **(R)-5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida**

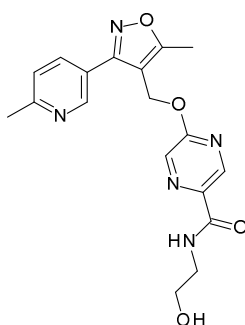


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (R)-tetrahydrofuran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 90

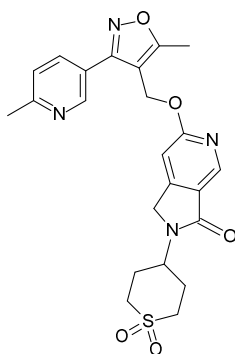
N-(2-hidroxietil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida



20 En analogía al experimento del ejemplo 14c, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico, usando etanolamina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (39 mg, 77%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 370,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 91

2-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona



5 a) 6-cloro-2-(1,1-dioxotian-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (137 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 301,0 ($[M+H]^+$).

10

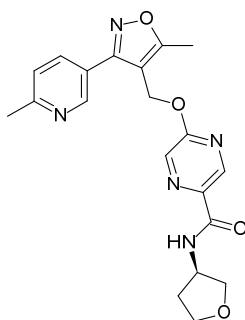
b) 2-(1,1-dioxotian-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 6-cloro-2-(1,1-dioxotian-4-il)-1H-

15 pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (15 mg, 12%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 469,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 92

20 **(S)-5-((5-Metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirazina-2-carboxamida**

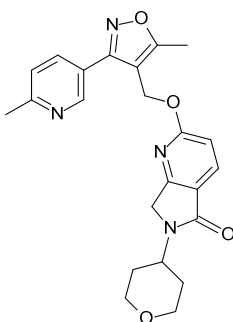


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (S)-tetrahidrofuran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se
 5 convirtió en el compuesto del título (37 mg, 76%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 396,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 93

2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-6-tetrahidropiran-4-il-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

10



a) 2-(bromometil)-6-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo (0,810 g, 4,06 mmol) en CCl_4 (8 ml) a temperatura ambiente se añadió *N*-bromosuccinimida (1,00 g, 5,62 mmol) seguido
 15 de AIBN (33 mg, 0,201 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche antes de retirarse todos los compuestos volátiles mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 15% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 55%, pureza *aproximadamente* del 60%) como un aceite de color amarillo claro.
 20 EM (IEN): 278,1 ($[M+H]^+$).

b) 2-cloro-6-tetrahidropiran-4-il-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución agitada de 2-(bromometil)-6-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo (0,380 g, 0,819 mmol, pureza *aproximadamente* 60%) en THF anhidro (3,4 ml) a temperatura
 25 ambiente se añadió tetrahidropiran-4-amina (0,34 ml, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche antes de volver a enfriarse hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y la fase orgánica se lavó con una mezcla de agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y

los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título (192 mg, 93%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 253,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

c) 2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-6-tetrahidropiran-4-il-7H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona

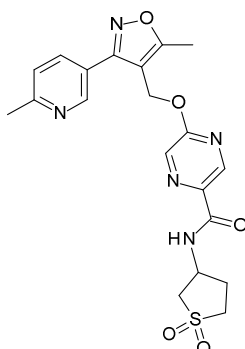
En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 2-cloro-6-tetrahidropiran-4-il-7H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (77 mg, 75%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 421,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 94

15

***N*-(1,1-dioxotiolan-3-il)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



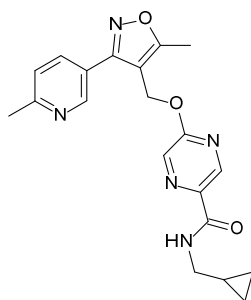
20

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 1,1-dióxido de 3-aminotetrahidrotiofeno en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 65%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 444,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 95

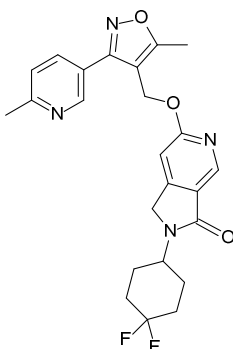
***N*-(ciclopropilmetil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando ciclopropilmetanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 86%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 96

10 **2-(4,4-difluorociclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona**



a) 6-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (211 mg, 45%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 287,1 ($[M+H]^+$).

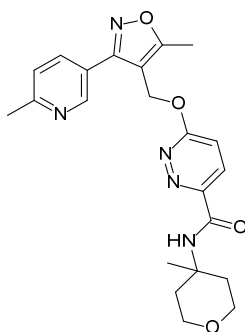
20 b) 2-(4,4-difluorociclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 6-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, se

convirtió en el compuesto del título (90 mg, 81%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 455,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 97

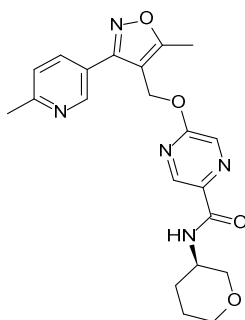
5 **6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida**



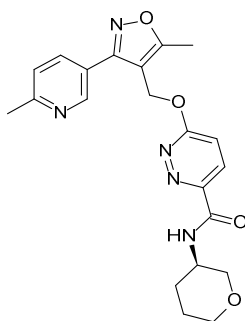
En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4-metiltetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (54 mg, 79%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 98

15 **(R)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)pirazina-2-carboxamida**

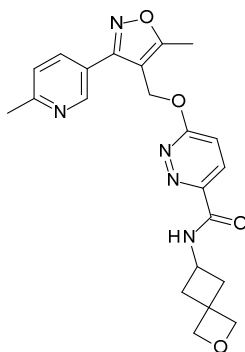


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (R)-tetrahidropiran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (49 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 99**(R)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)piridazina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (R)-tetrahidropiran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 90%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 410,3 ([M+H]⁺).

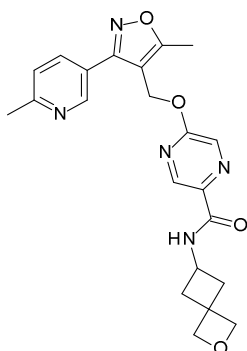
10

Ejemplo 100**6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (388 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 422,2 ([M+H]⁺).

20

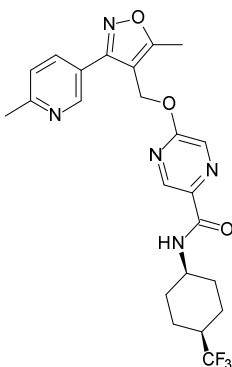
Ejemplo 101**5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (355 mg, 72%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 422,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 102

10 **5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(cis-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirazina-2-carboxamida**

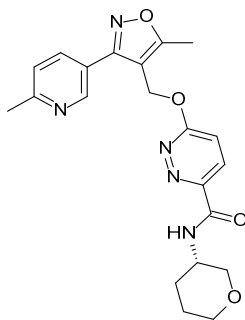


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4-(trifluorometil)ciclohexanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (45 mg, 34%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 476,2 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 103

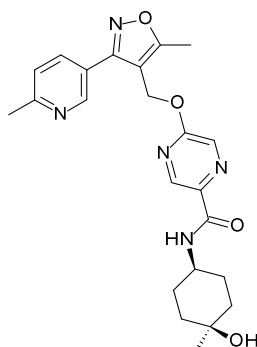
(S)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (S)-tetrahidropiran-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (43 mg, 76%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 104

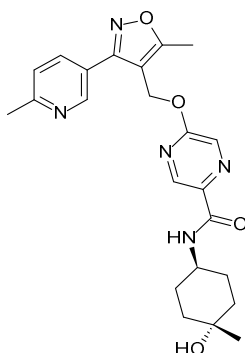
***N*-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 14c, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (18 mg, 13%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 438,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 105

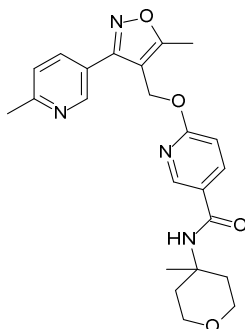
***N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 14c, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 37%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 438,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 106

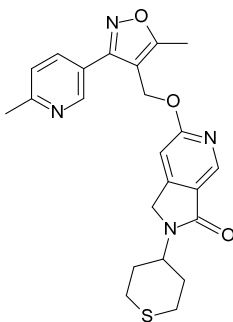
6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidropiran-4-il)nicotinamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4-metiltetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (48 mg, 75%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM (IEN): 423,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 107

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahydro-2H-tiopian-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-tetrahidrotiopiran-4-il-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3-ona

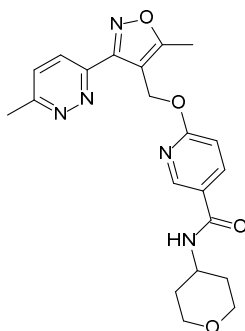
En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando tetrahidrotiopiran-4-amina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del
5 título (585 mg, 45%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 269,1 ([M+H]⁺).

b) 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

10 En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 6-cloro-2-tetrahidrotiopiran-4-il-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el compuesto del título (379 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido de color
15 amarillo. EM (IEN): 437,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 108

6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida



20 6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 1a, (5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción I) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-

4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (751 mg, 60%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 341,1 ($[M+H]^+$).

ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (400 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 327,0 ($[M+H]^+$).

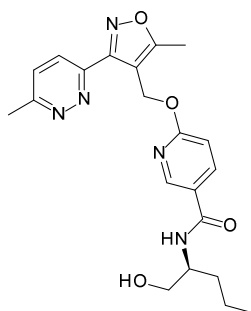
10

6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

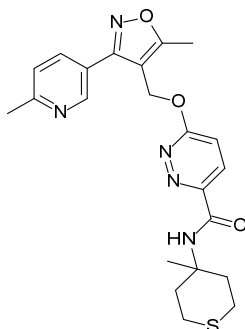
- En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en
15 lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (85 mg, 67%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 410,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 109

- 20 **N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

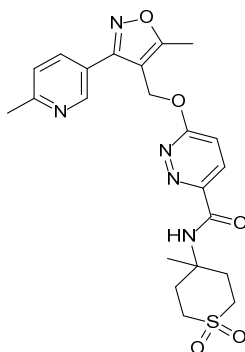


- En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título
25 (151 mg, 79%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 412,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 110**6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidrotiopiran-4-il)piridazina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 4-metiltetrahidrotiopiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (94 mg, 83%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 440,3 ([M+H]⁺).

10

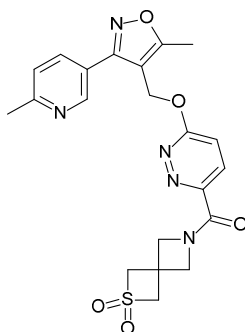
Ejemplo 111**N-(4-metil-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

- 15 A una suspensión agitada de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piridazina-3-carboxamida (ejemplo 68, 60 mg, 0,130 mmol) en una mezcla de MeOH (1,4 ml) y agua (0,14 ml) se añadió oxone® (159 mg, 0,259 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. la suspensión se basificó mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso (0,5 m, 3 ml) y se agitó
- 20 durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente:

del 20% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 64%) como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 472,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 112

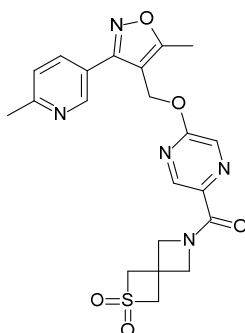
5 **(2,2-dióxido-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona**



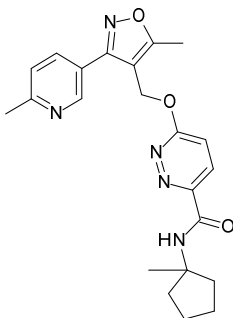
En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano 2,2-dióxido 2,2,2-trifluoroacetato en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (53 mg, 90%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 456,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 113

15 **(2,2-dióxido-2-tia-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)(5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)pirazin-2-il)metanona**

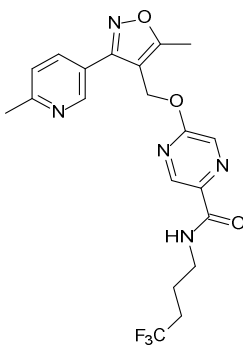


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2-tia-6-azaespiro[3.3]heptano 2,2-dióxido 2,2,2-trifluoroacetato en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (45 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 456,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 114**6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(1-metilciclopentil)piridazina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-metilciclopentanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 88%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 408,3 ([M+H]⁺).

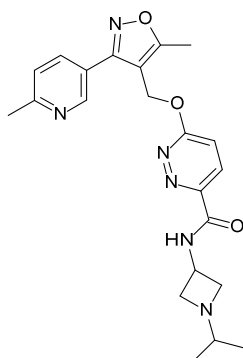
10

Ejemplo 115**5-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(4,4,4-trifluorobutil)pirazina-2-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 14c, ácido 5-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)pirazina-2-carboxílico, usando 4,4,4-trifluorobutan-1-amina en lugar de (*S*)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 94%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 436,2 ([M+H]⁺).

20

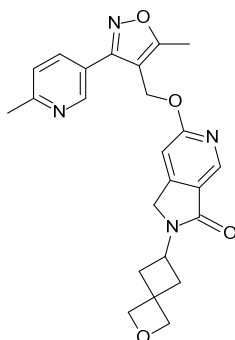
Ejemplo 116***N*-(1-isopropilazetidín-3-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-isopropilazetidina-3-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (25 mg, 41%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 423,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 117

6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



a) 6-cloro-2-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9a, ácido 6-cloro-4-formilnicotínico, usando clorhidrato de 2-oxaespиро[3.3]heptan-6-amina en lugar de isobutilamina, se convirtió en el compuesto del título (96 mg, 37%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 265,2 ([M+H]⁺).

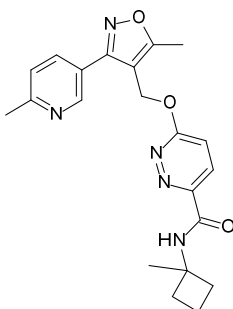
b) 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-2-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

En analogía al experimento del ejemplo 9b, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol, usando 6-cloro-2-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona en lugar de 6-cloro-2-isobutil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-ona, se convirtió en el

compuesto del título (59 mg, 51%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 433,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 118

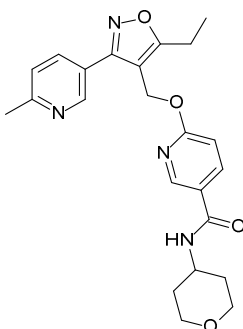
5 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-metilciclobutil)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 1-metilciclobutanamina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (23 mg, 48%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 394,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 119

15 6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida



a) 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 1a, (5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción B) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (743 mg, 77%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 354,3 ($[M+H]^+$).

b) ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

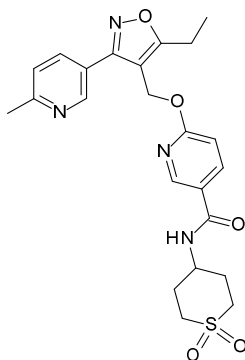
En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto
5 del título (591 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 340,2 ($[M+H]^+$).

c) 6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

10 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (56 mg, 90%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado.
15 EM (IEN): 423,3 ($[M+H]^+$).

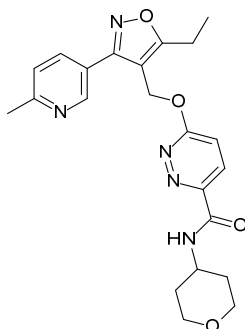
Ejemplo 120

N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida



20

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (44 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 471,3
25 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 121**6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida**5 a) 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol

En analogía al experimento del ejemplo 23a, (5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción B) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (1,2 g, 91%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM (IEN): 331,2 ($[M+H]^+$).

10

b) 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del ejemplo 23b, 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol en lugar de 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol se convirtió en el compuesto del título (272 mg, 21%) que se obtuvo como un aceite de color marrón claro. EM (IEN): 369,2 ($[M+H]^+$).

15

c) ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 23c, 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (192 mg, 91%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 341,2 ($[M+H]^+$).

20

d) 6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-
3-carboxamida

25

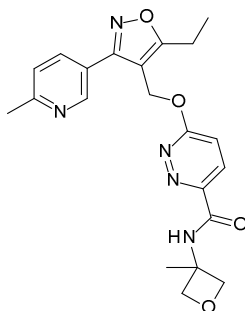
En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en

lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (38 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 122

6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida

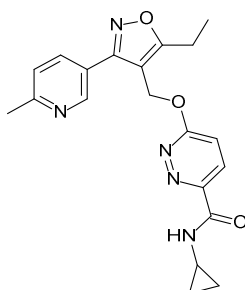


En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de 3-metiloxetan-3-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (46 mg, 96%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

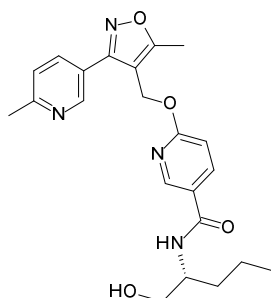
15

Ejemplo 123

N-ciclopropil-6-((5-etil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

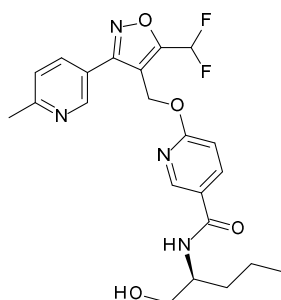


En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-etil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando ciclopropanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (37 mg, 95%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 124**(R)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (R)-2-aminopentan-1-ol en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (156 mg, 82%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 411,3 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 125**6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida**15 metilo

a) 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de

- En analogía al experimento del ejemplo 1a, (5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción J) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (146 mg, 58%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM (IEN): 376,2 ($[M+H]^+$).

20

b) ácido 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (23 mg, 97%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado.

5 EM (IEN): 362,2 ($[M+H]^+$).

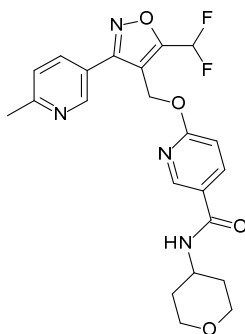
c) 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (13 mg, 50%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 447,3 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 126

6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

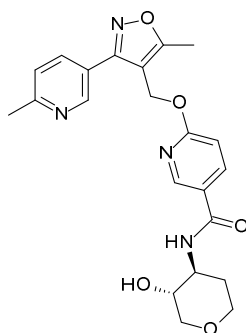


En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((5-(difluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (17 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 445,3 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 127

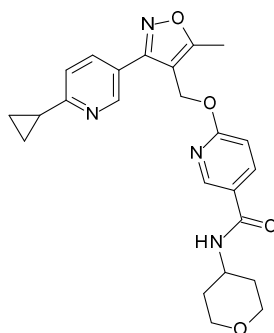
N-((3R,4S)-3-hidroxitetrahidropiran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida



A una solución agitada de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico (50 mg, 0,154 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se añadieron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol (28 mg, 0,184 mmol), HATU (70 mg, 0,184 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (131 μ l, 0,768 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La solución de color amarillo claro resultante se vertió en agua (10 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 10% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título (59 mg, 90%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 425,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 128

15 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida



a) 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

20 En analogía al experimento del ejemplo 1a, (3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción K) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A), usando 6-fluoropiridina-3-carboxilato de metilo

en lugar de 6-cloronicotinato de metilo, se convirtió en el compuesto del título (920 mg, 25%) que se obtuvo como aceite incoloro. EM (IEN): 365,8 ($[M+H]^+$).

b) ácido 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

5 En analogía al experimento del ejemplo 4a, 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (740 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 352,0 ($[M+H]^+$).

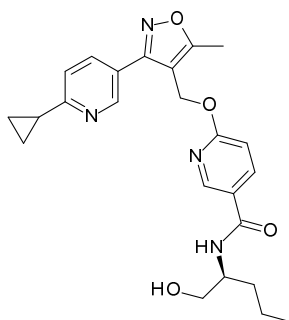
10

c) 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

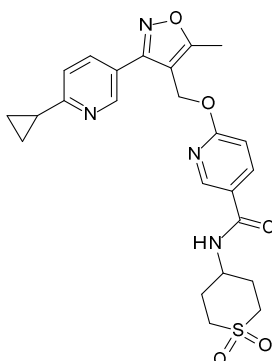
En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en
15 lugar de (S)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (120 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 435,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 129

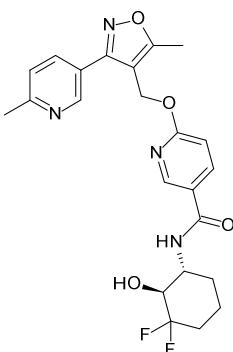
20 **6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-((1S)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida**



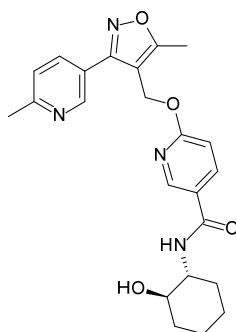
En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título
25 (140 mg, 59%) que se obtuvo como aceite amarillo. EM (IEN): 437,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 130**6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(1,1-dioxotian-4-il)piridina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 4b, ácido 6-((3-(6-ciclopropil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina en lugar de (*S*)-2-aminopentan-1-ol, se convirtió en el compuesto del título (110 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido de color blanco.
- 10 EM (IEN): 483,1 ($[M+H]^+$).

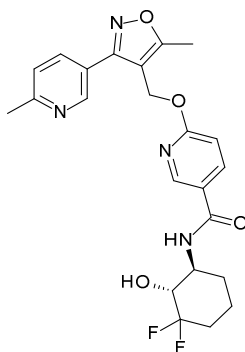
Ejemplo 131***N*-(1*R*,2*S*)-3,3-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (1*S*,6*R*)-6-amino-2,2-difluorociclohexanol en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido de
- 20 color blanco. EM (IEN): 459,5 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 132***N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (39 mg, 60%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 423,4 ([*M*+*H*]⁺).

10

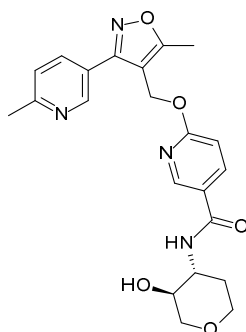
Ejemplo 133***N*-((1*S*,2*R*)-3,3-difluoro-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (1*R*,6*S*)-6-amino-2,2-difluorociclohexanol en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (66 mg, 94%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 459,4 ([*M*+*H*]⁺).

20

Ejemplo 134

***N*-((3*S*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

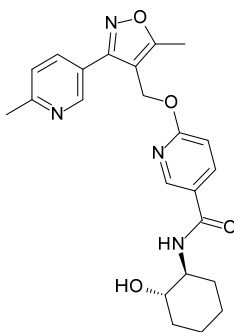


- 5 En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (3*S*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (51 mg, 78%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 425,3 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 135

***N*-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

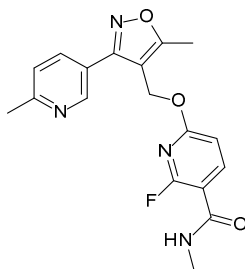


- 15 En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (30 mg, 46%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 423,4 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 136

2-fluoro-*N*-metil-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida



a) 2-fluoro-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (0,5 g, 2,45 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C se añadió bajo argón 2,6-difluoropiridina-3-carboxilato de metilo (551 mg, 3,18 mmol) seguido de NaH (dispersión al 55% en aceite mineral, 139 mg, 3,18 mmol). la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadirse una segunda porción de NaH (dispersión al 55% en aceite mineral, 139 mg, 3,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de verterse en agua (30 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 40% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (323 mg, 37%, sólido de color blanco) como una mezcla 2:5 con su regioisómero 6-fluoro-2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo. EM (IEN): 358,2 ([M+H]⁺).

b) ácido 2-fluoro-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

A una solución agitada de 2-fluoro-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-piridina-3-carboxilato de metilo y 6-fluoro-2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo (418 mg, 1,17 mmol) en una mezcla de MeOH (3 ml) y THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadieron agua (0,9 ml) seguido de NaOH acuoso (1,0 m, 1,64 mmol, 1,64 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de interrumpirse mediante la adición de HCl acuoso (1,0 m, 1,64 ml). La mezcla se evaporó hasta sequedad mediante evaporación rotatoria a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (546 mg, cuantitativo, sólido de color blanco) como una mezcla 2:5 con su regioisómero ácido 6-fluoro-2-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-piridina-3-carboxílico. EM (IEN): 344,1 ([M+H]⁺).

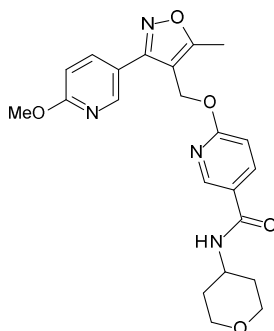
c) 2-fluoro-N-metil-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 127, ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando clorhidrato de metilamina en lugar de clorhidrato de (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol, se convirtió en el compuesto del título (35 mg, 7%) que se obtuvo como un sólido de color blanco después de la eliminación por HPLC preparativa del regioisómero indeseado. EM (IEN): 357,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 137

6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida



a) 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución agitada de (3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción M, 1,44 g, 6,54 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se añadieron bajo argón 6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (1,18 g, 6,87 mmol) seguido de NaH (dispersión al 55% en aceite mineral, 300 mg, 6,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de verterse en agua (50 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 30% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,51 g, 65%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 356,1 ([M+H]⁺).

25

b) ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

A una solución agitada de 6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo (1,51 g, 4,25 mmol) en una mezcla de MeOH

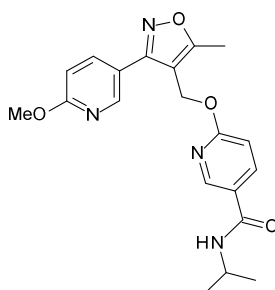
(11 ml) y THF (11 ml) a temperatura ambiente se añadieron agua (3 ml) seguido de NaOH acuoso (1,0 M, 8,5 ml, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se calentó a 50 °C durante 1,5 horas hasta que se formó una solución. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, entonces se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso (1,0 M, 8,5 ml). La suspensión resultante se diluyó con agua (10 ml) y se filtró en un embudo sinterizado. El sólido recogido se enjuagó con agua (40 ml) y heptano (20 ml), entonces se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,39 g, 96%) como sólido de color blanco. EM (IEN): 342,1 ([M+H]⁺).

10 c) 6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico (200 mg, 586 µmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón tetrahidropiran-4-amina (72,8 µl, 0,703 mmol), *N*-etil-diisopropilamina (512 µl, 2,93 mmol) y HATU (267 mg, 0,703 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de verse en agua (20 ml), entonces se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 5% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (230 mg, 92%) como sólido de color blanco. EM (IEN): 425,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 138

***N*-isopropil-6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**

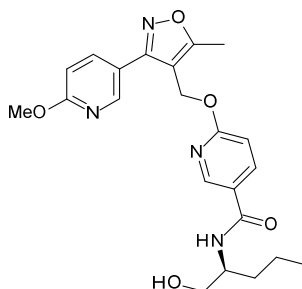


En analogía al experimento del ejemplo 137, ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando isopropilamina en lugar de

tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (218 mg, 97%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 383,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 139

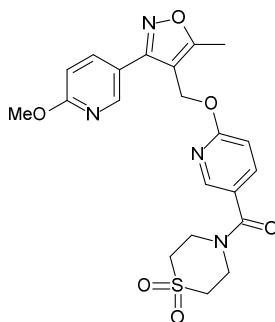
5 **(S)-N-(1-hidroxipentan-2-il)-6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 137, ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (S)-2-aminopentan-1-ol en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (131 mg, 52%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 427,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 140

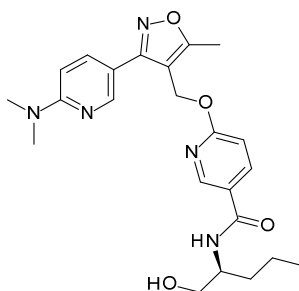
15 **(1,1-dioxidotiormofolino)(6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona**



En analogía al experimento del ejemplo 137, ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando 1,1-dióxido de tiormofolina en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (244 mg, 91%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 459,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 141

(S)-6-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxipentan-2-il)nicotinamida



a) 6-((3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 137a, (3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción N) en lugar de (3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción M) se convirtió en el compuesto del título (843 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 369,2 ([M+H]⁺).

10 b) ácido 6-((3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 137b, 6-((3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (563 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 355,0 ([M+H]⁺).

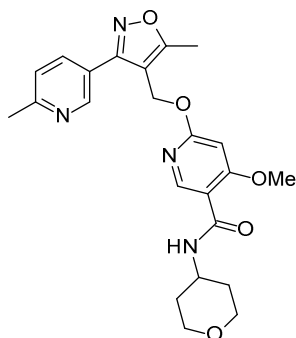
c) (S)-6-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxipentan-2-il)nicotinamida

20 En analogía al experimento del ejemplo 137c, ácido 6-((3-(6-(dimetilamino)-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (S)-2-aminopentan-1-ol en lugar de tetrahidropirán-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (93 mg, 67%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 440,3 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 142

4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropirán-4-il)nicotinamida



a) 4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

En analogía al experimento del ejemplo 137a, (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) en lugar de (3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción M), usando 6-cloro-4-metoxi-piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo, se convirtió en el compuesto del título (67 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 370,1 ([M+H]⁺).

10

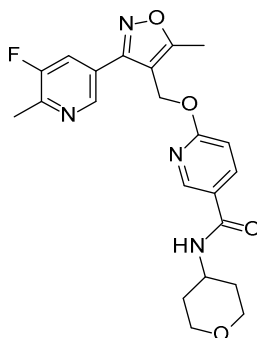
b) ácido 4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 137b, 4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (70 mg, 99%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 356,2 ([M+H]⁺).

c) (S)-6-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-hidroxipentan-2-il)nicotinamida

En analogía al experimento del ejemplo 137c, ácido 4-metoxi-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (29 mg, 46%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 439,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 143**6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida**

5 a) 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo

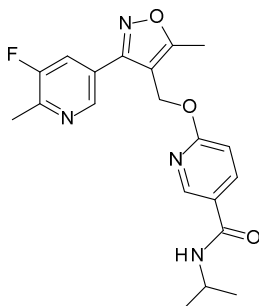
En analogía al experimento del ejemplo 137a, (3-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-1,2-oxazol-4-il)metanol (bloque de construcción O) en lugar de (3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción M), usando 6-fluoropiridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo, se convirtió en el compuesto del título (118 mg, 62%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 358,2 ([M+H]⁺).

15 b) ácido 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 137b, 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (120 mg, 99%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 344,1 ([M+H]⁺).

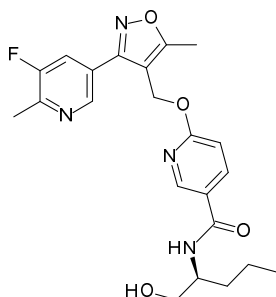
c) 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 137c, ácido 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (28 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 427,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 144**6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-isopropil-piridina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 137c, ácido 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando isopropilamina en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (20 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM (IEN): 385,2 ([M+H]⁺).

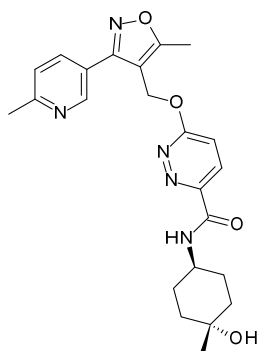
10

Ejemplo 145**6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-((1*S*)-1-(hidroximetil)butil)piridina-3-carboxamida**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 137c, ácido 6-((3-(5-fluoro-6-metil-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxílico, usando (*S*)-2-aminopentan-1-ol en lugar de tetrahidropiran-4-amina, se convirtió en el compuesto del título (27 mg, 54%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 429,2 ([M+H]⁺).

20

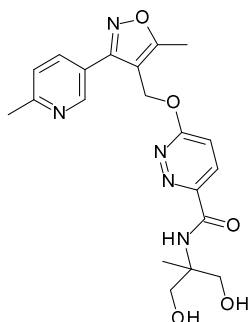
Ejemplo 146***N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando *trans*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (107 mg, 91%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 438,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 147

***N*-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

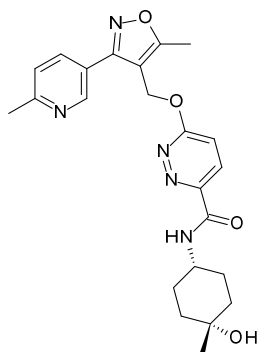


A una suspensión agitada de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida (ejemplo 83, 32,5 mg, 82,2 μ mol) en agua (100 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (1,0 m, 82,2 μ l, 82,2 μ mol). Después de 2 horas, una segunda porción de HCl acuoso (1,0 m, 411 μ l, 411 μ mol) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Finalmente, una tercera porción de HCl acuoso (1,0 m, 3,29 ml, 3,29 mmol) se añadió y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ acuoso (1,0 m, 9 ml), entonces se diluyó con EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: 50% de EtOAc en heptano a 10% de MeOH en EtOAc) proporcionó el

compuesto del título (9 mg, 27%) como un aceite de color marrón claro. EM (IEN): 414,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 148

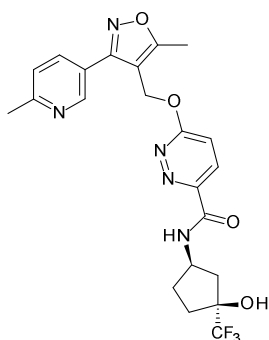
5 ***N*-((1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se
10 convirtió en el compuesto del título (64 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 438,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 149

15 ***N*-((1*R*,3*S*)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida o enantiómero**



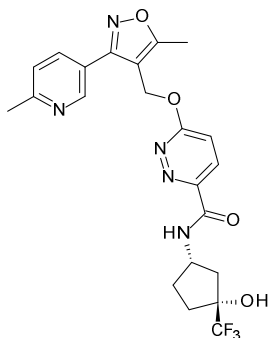
En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico usando, clorhidrato de *cis*-3-amino-1-(trifluorometil)ciclopentanol en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto de título racémico (161 mg, 47%) que se obtuvo
20 como un sólido de color blanco. EM (IEN): 478,2 ([M+H]⁺).

La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak AD) proporcionó el compuesto del título (65 mg) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 478,4 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 150

***N*-((1*S*,3*R*)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida o enantiómero**



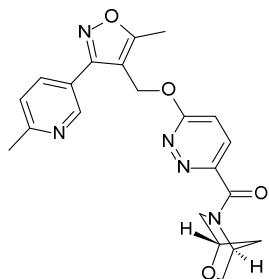
En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de *cis*-3-amino-1-(trifluorometil)ciclopentanol en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto de título racémico (161 mg, 47%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 478,2 ($[M+H]^+$).

La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Chiralpak AD) proporcionó el compuesto del título (82 mg) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 478,4 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 151

(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona



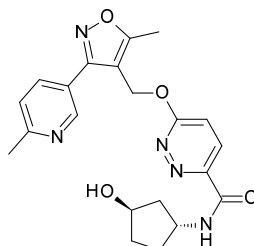
En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-

azabicyclo[2.2.1]heptano en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (26 mg, 69%) que se obtuvo como una espuma de color marrón claro. EM (IEN): 408,2 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 152

***N*-((1*RS*,3*RS*)-3-hidroxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

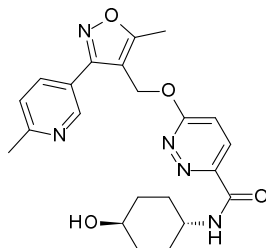


En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de *trans*-(1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentanol racémico en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (21 mg, 56%) que se obtuvo como una espuma de color marrón claro. EM (IEN): 410,2 ([M+H]⁺).

15

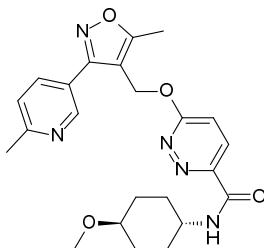
Ejemplo 153

***trans*-N-(4-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



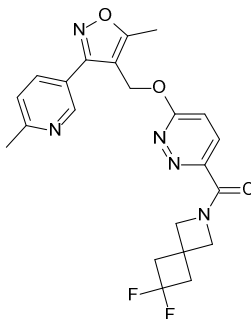
En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando *trans*-4-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (23 mg, 59%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 424,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 154***trans*-N-(4-metoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando clorhidrato de *trans*-4-metoxiciclohexanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (22 mg, 55%) que se obtuvo como una espuma de color marrón claro. EM (IEN): 438,3 ([M+H]⁺).

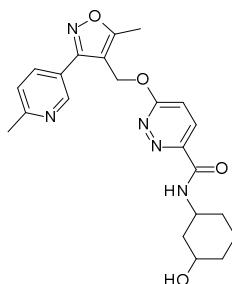
10

Ejemplo 155**(6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona**

- 15 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de 6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptano en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (12 mg, 30%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 442,2 ([M+H]⁺).

20

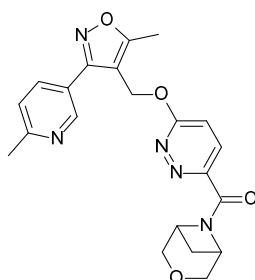
Ejemplo 156***N*-(3-hidroxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 3-aminociclohexanol en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (16 mg, 41%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 424,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 157

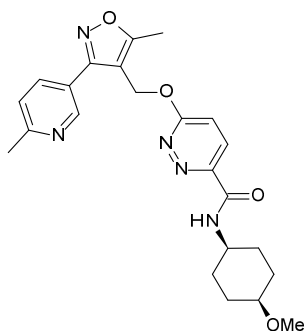
10 **3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il(6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazin-3-il)metanona**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (21 mg, 56%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 408,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 158

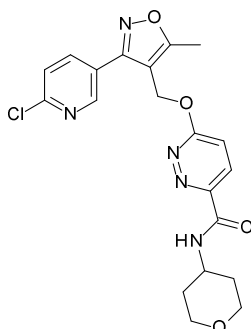
20 ***cis*-N-(4-metoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando *cis*-4-metoxiciclohexanamina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (18 mg, 45%) que se obtuvo como una espuma de color blanco apagado. EM (IEN): 438,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 159

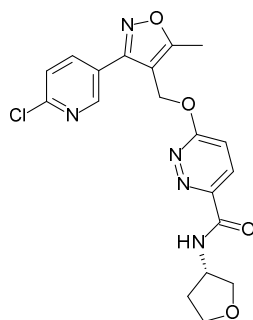
6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción F) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D) se convirtió en el compuesto del título (32 mg, 33%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 430,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 160

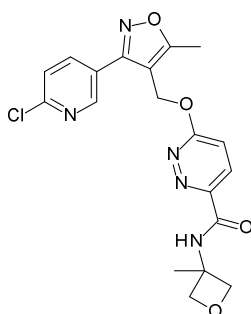
(*S*)-6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción F) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando (S)-6-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (18 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 438,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 161

10 **6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida**

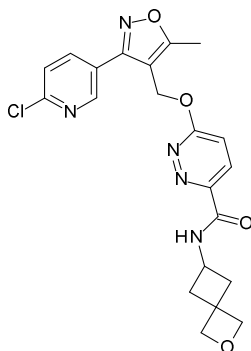


15 En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción F) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-N-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (18 mg, 32%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 416,2 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 162

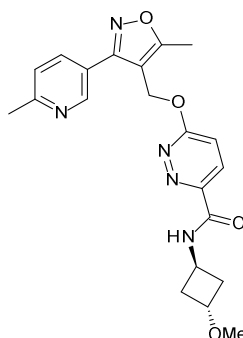
6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-N-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción F) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (17 mg, 29%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 442,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 163

10 ***trans-N*-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo

A una solución agitada de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo (100 mg, 0,534 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 32 mg, 0,801 mmol). Después de 30 min, se añadió yodometano (43,4 µl, 0,694 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. El análisis de CL-EM mostró la ausencia de material de partida pero la presencia de productos monometilados y dimetilados. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del

0% al 15% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 30%) como cristales blancos. EM (IEN): 146,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina

- 5 A una solución agitada de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo (42 mg, 0,209 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C se añadió TFA (130 μ l, 1,69 mmol) y la solución de color amarillo resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, se retiraron todos los compuestos volátiles mediante evaporación rotatoria a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (60 mg, cuantitativo) como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 102,2 ($[M+H]^+$).
- 10

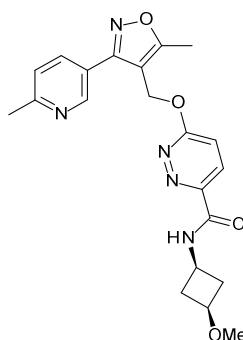
c) *trans*-*N*-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

- A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina (45 mg, 0,209 mmol) en DMF anhidra (0,8 ml) bajo argón se añadió ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico (45 mg, 0,138 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (200 μ l, 1,15 mmol) y TBTU (66,4 mg, 0,207 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna: C-18, eluyente: H_2O y CH_3CN con 0,05 % de HCO_2H) para proporcionar el compuesto del título (18,2 mg, 32,3 %) como un polvo de color naranja. EM (IEN): 410,2 ($[M+H]^+$).
- 15
- 20

Ejemplo 164

cis-*N*-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

25



a) *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (59 mg, 55%) que se obtuvo como cristales de color blanco. EM (IEN): 146,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

5

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-metoxiciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (62 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo

10

c) *cis*-*N*-(3-metoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

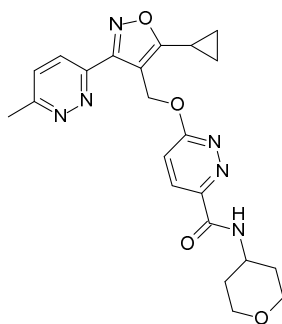
En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-metoxiciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (10,7 mg, 17%) que se obtuvo como un polvo de color naranja. EM (IEN): 410,3 ($[M+H]^+$).

15

20

Ejemplo 165

6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida

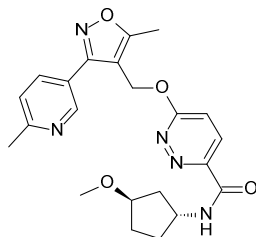


En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-ciclopropil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción L) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D) se convirtió en el compuesto del título (10 mg, 19%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 437,3 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 166

***trans*-N-((1*RS*,3*RS*)-3-metoxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

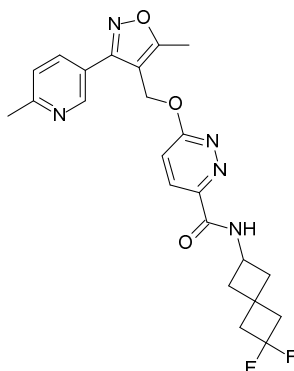


- 5 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando bis-2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-(1*RS*,3*RS*)-3-metoxiciclopentanamina racémico en lugar de clorhidrato (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (33 mg, 51%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 424,2 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 167

***N*-(6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**

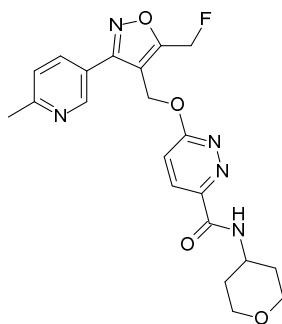


- 15 En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-amina en lugar de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanol, se convirtió en el compuesto del título (20 mg, 47%) que se obtuvo como un sólido amorfo de color marrón claro. EM (IEN): 456,5 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 168

6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



a) 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

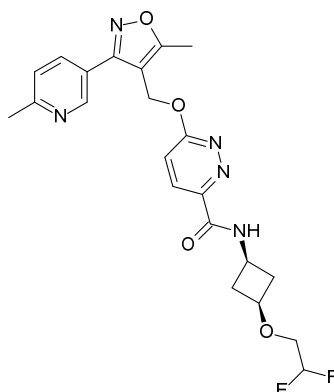
En analogía al experimento del ejemplo 7a, (5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción C) en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (120 mg, 19%) que se obtuvo como un aceite de color naranja. EM (IEN): 359,2 ([M+H]⁺).

10 b) ácido 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 23c, 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (65 mg, 94%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 345,2 ([M+H]⁺).

c) 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida

20 En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando tetrahidropiran-4-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título (81 mg, 50%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 428,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 169***cis*-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**5 a) N-(3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

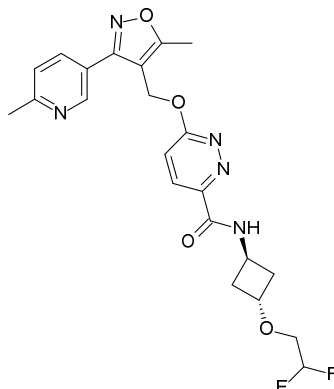
En analogía al experimento del ejemplo 163a, *N*-(3-hidroxiciclobutil) carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo, usando trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (109 mg, 81%) que se obtuvo como cristales de color blanco. EM (IEN): 196,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (81 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 152,2 ([M+H]⁺).

c) *cis*-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (25 mg, 45%) que se obtuvo como un sólido amorfo incoloro. EM (IEN): 460,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 170***trans*-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**5 a) N-(3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, N-(3-hidroxiciclobutil) carbamato de *trans*-terc-butilo, usando trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (95 mg, 71%) que se obtuvo como cristales de color blanco. EM (IEN): 196,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

10

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, N-(3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de N-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (70 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de

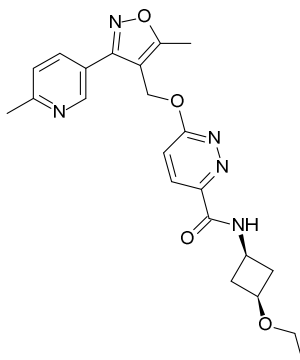
15

c) *trans*-N-3-((2,2-difluoroetoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (34 mg, 60%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 460,2 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 171***cis*-N-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) *N*-(3-etoxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, *N*-(3-hidroxiciclobutil) carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo, usando yodoetano en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (83 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 216,1 ($[M+H]^+$), 160,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-etoxiciclobutanamina

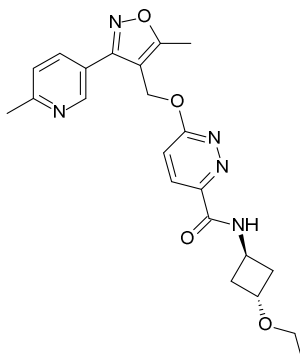
En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-etoxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (90 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 116,1 ($[M+H]^+$).

c) *cis-N*-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-etoxiciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (54 mg, 61%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 172

***trans-N*-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) *N*-(3-etoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, *N*-(3-hidroxiciclobutil) carbamato de *trans*-terc-butilo, usando yodoetano en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del
5 título (72 mg, 63%) que se obtuvo como sólido de color blanco. EM (IEN): 160,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-etoxiciclobutanamina

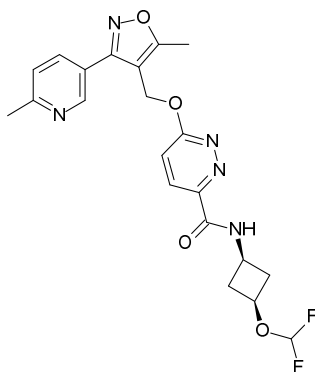
En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-etoxiciclobutil)carbamato de *trans*-
10 terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (88 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 116,1 ($[M+H]^+$).

15 c) *trans*-*N*-(3-etoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-etoxiciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (70 mg, 77%) que se obtuvo como una espuma de
20 color blanco. EM (IEN): 424,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 173

***cis*-*N*-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

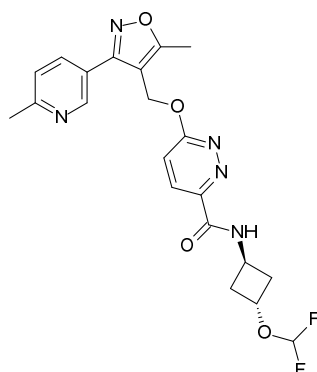
A una solución agitada de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo (100 mg, 0,534 mmol) en acetonitrilo (2 ml) bajo argón se añadió CuI (20,3 mg, 0,107 mmol). La
 5 mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se calentó hasta 45 °C durante 30 min, antes se añadió gota a gota una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (190 mg, 110 µl, 1,07 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) a lo largo de un periodo de 40 min. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió sobre sílice y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida
 10 (sílice, gradiente: del 0% al 10% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (82,5 mg, 65,1%) como un sólido de color blanco. EM (IEN): 182,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-(difluorometoxi)ciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)carbamato
 15 de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (43 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 138,1 ([M+H]⁺).

20 c) *cis*-N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-(difluorometoxi)ciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (41 mg, 66%) que se
 25 obtuvo como un sólido amorfo incoloro. EM (IEN): 446,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 174***trans*-N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**5 **a) *N*-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo**

En analogía al experimento del ejemplo 173a, *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (97 mg, 77%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 182,0 ([M-C₄H₈+H]⁺).

10

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-(difluorometoxi)ciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (42 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 138,1 ([M+H]⁺).

15

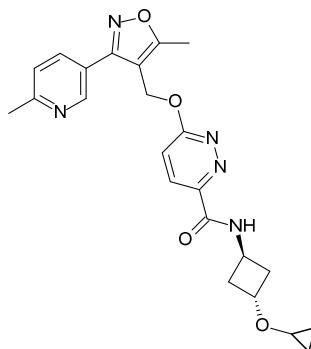
c) *trans*-N-(3-(difluorometoxi)ciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-(difluorometoxi)ciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (37 mg, 60%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 446,3 ([M+H]⁺).

20

25

Ejemplo 175***trans*-N-(3-ciclopropoxiciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) N-(3-(viniloxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo

Un matraz de fondo redondo se cargó con *N*-(3-hidroxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo (150 mg, 0,801 mmol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (2,70 mg, 8,12 μ mol),
 5 Pd(OAc)₂ (3 mg, 13,4 μ mol), trietilamina (112 μ l, 0,801 mmol) y 1-(viniloxi)butano (2,0 ml). La mezcla resultante se desgasificó durante 5 min mediante burbujeo de argón a través del medio de reacción. La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche antes de enfriarse hasta temperatura ambiente, entonces se filtró directamente a través de una almohadilla de dicalite. La torta del filtro se enjuagó con Et₂O y el filtrado se concentró a
 10 vacío. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 7% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título (113 mg, 66%) como un sólido cristalino de color amarillo. EM (IEN): 158,1 ([M-C₄H₈+H]⁺).

15 b) N-(3-ciclopropoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo

A una solución agitada de dietilzinc (solución 1,0 m en heptano, 1,04 ml, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) bajo argón a 0 °C se añadió una solución de TFA (80 μ l, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) a lo largo de un periodo de 20 min. La suspensión de color blanco resultante se agitó durante 20 min a 0 °C, entonces se añadió gota a gota una
 20 solución de diyodometano (279 mg, 84 μ l, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) para formar una solución incolora que se agitó durante 20 min más. Finalmente, se añadió gota a gota una solución de *N*-(3-(viniloxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo (110,5 mg, 0,518 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1,50 ml) y la solución de color rojo claro resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó
 25 durante la noche. La reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C, entonces se interrumpió mediante la adición de Na₂CO₃ acuoso saturado (0,6 ml). Después de 5 min, se añadió trietilamina (144 μ l, 1,04 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (226 mg, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla

de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 9% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (91 mg, 77%) como agujas de color blanco. EM (IEN): 172,1 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$).

c) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-ciclopropoxyciclobutanamina

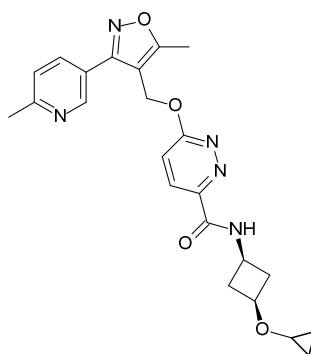
En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxyciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (43 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un color blanco apagado. EM (IEN): 128,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) *trans*-*N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-ciclopropoxyciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxyciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (42 mg, 70%) que se obtuvo como un sólido amorfo incoloro. EM (IEN): 436,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 176

***cis*-*N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) *N*-(3-(viniloxi)ciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 175a, *N*-(3-hidroxyciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-hidroxyciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en

el compuesto del título (107 mg, 63%) que se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo. EM (IEN): 158,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) *N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo

- 5 En analogía al experimento del ejemplo 175b, *N*-(3-(viniloxi)ciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-(viniloxi)ciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (91 mg, 81%) que se obtuvo como agujas de color blanco. EM (IEN): 172,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

10 c) 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-ciclopropoxyciclobutanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)carbamato de *cis*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxyciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (44 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco apagado. EM (IEN): 128,1 ($[M+H]^+$).

15

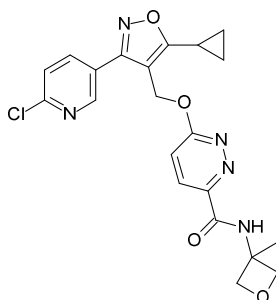
d) *cis*-*N*-(3-ciclopropoxyciclobutil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

- En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *cis*-3-ciclopropoxyciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxyciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (43 mg, 71%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 436,3 ($[M+H]^+$).
- 20

25

Ejemplo 177

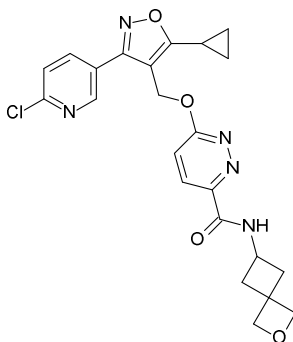
6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción G) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (8,5 mg, 16%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 442,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 178

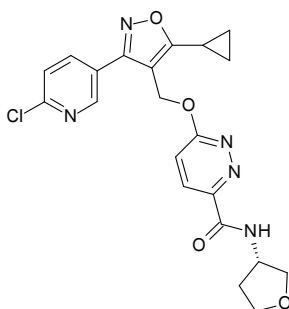
10 **6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción G) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (13 mg, 23%) que se obtuvo como un sólido de color rosa. EM (IEN): 468,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 179

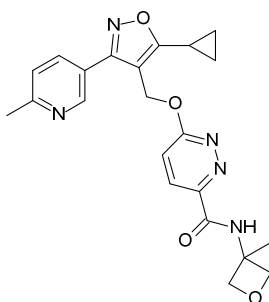
20 **(*S*)-6-((3-(6-cloropiridin-3-il)-5-ciclopropilisoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahydrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 183, (3-(6-cloro-3-piridil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción G) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando (S)-6-cloro-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (14 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 442,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 180

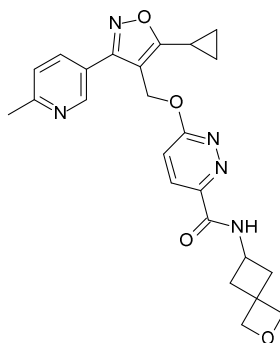
10 **6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (27 mg, 49%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 422,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 181

20 **6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-il)piridazina-3-carboxamida**



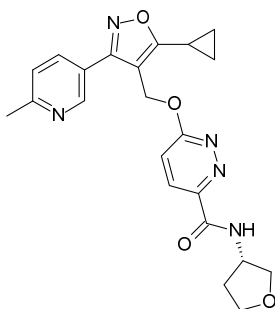
En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-

il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (6,5 mg, 11%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 448,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 182

(*S*)-6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida

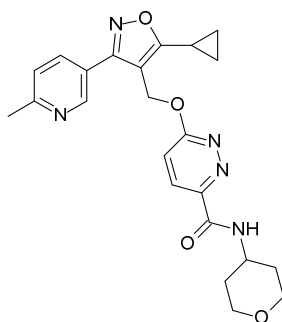


En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D), usando 6-cloro-*N*-((3*S*)-tetrahidrofuran-3-il)piridazina-3-carboxamida en lugar de 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida, se convirtió en el compuesto del título (10 mg, 21%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 422,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 183

6-((5-ciclopropil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida



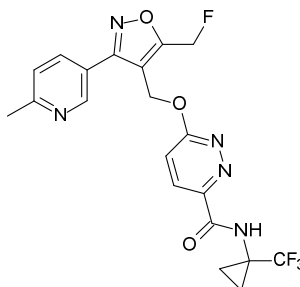
A una solución agitada de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D, 30 mg, 0,130 mmol) y 6-cloro-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida (35 mg, 0,130 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida anhidra (0,60 ml) se añadió Cs₂CO₃ (46,7 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, entonces se filtró y se purificó directamente mediante HPLC preparativa

(columna: C-18, eluyente: H₂O y CH₃CN con 0,05 % de HCO₂H) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (23 mg, 40%). EM (IEN): 436,3 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 184

6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridazina-3-carboxamida

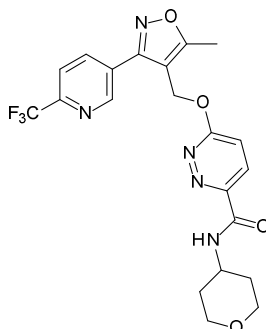


En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-(fluorometil)-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 1-(trifluorometil)ciclopropanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (10 mg, 51%) que se obtuvo como un sólido amorfo incoloro. EM (IEN): 452,3 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 185

6-((5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida

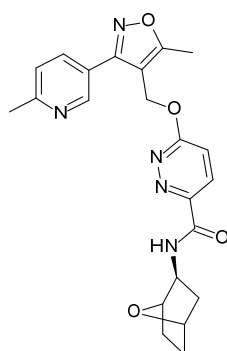


20 A una solución agitada de (5-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción E, 56 mg, 0,217 mmol) y 6-cloro-N-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida (62,9 mg, 260 μmol) en *N,N*-dimetilacetamida anhidra (0,60 ml) a temperatura ambiente se añadió Cs₂CO₃ (141 mg, 0,434 mmol). Después de 17 horas,

la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso (1,0 m, 10 ml), salmuera semisaturada (15 ml) y salmuera (15 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, 5 gradiente: del 15% al 100% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (32 mg, 32%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 464,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 186

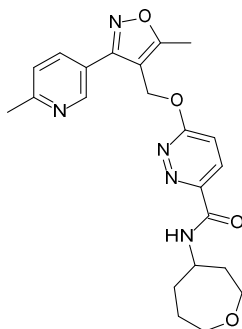
10 ***N*-((2*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título racémico (48 mg, 80%) que se 15 obtuvo como una espuma de color blanco. EM (IEN): 422,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 187

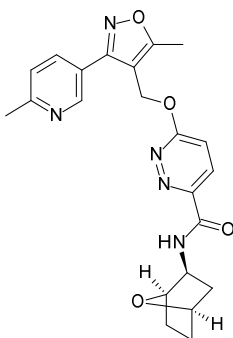
20 ***(RS)*-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(oxepan-4-il)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando (*RS*)-oxepan-4-amina racémica en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina, se convirtió en el compuesto del título racémico (48 mg, 72%) que se obtuvo como una espuma de color
5 blanco. EM (IEN): 424,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 188

6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-((1*R*,3*S*,4*R*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)piridazina-3-carboxamida o enantiómero



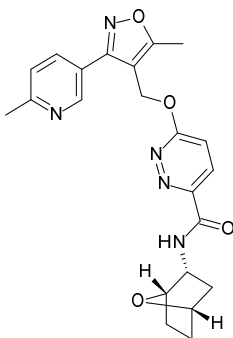
10

En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico usando (1*R**,3*S**,4*R**)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina racémica en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amina se convirtió en el compuesto del título racémico
15 (48 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 422,2 ($[M+H]^+$). La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Reprosil Chiral-NR) proporcionó el compuesto del título (+) enantioméricamente puro (17 mg) que se obtuvo como una goma de color marrón claro. EM (IEN): 422,2 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 189

6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-il)piridazina-3-carboxamida o enantiómero

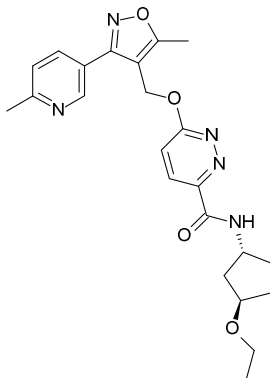


En analogía al experimento del ejemplo 30, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico usando (1*S**,3*R**,4*S**)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-amina racémica en lugar de clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amina se convirtió en el compuesto del título racémico (48 mg, 80%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 422,2 ([*M*+*H*]⁺). La separación de los enantiómeros mediante HPLC quiral (columna: Reprosil Chiral-NR) proporcionó el compuesto del título (–) enantioméricamente puro (16 mg) que se obtuvo como una goma de color marrón claro. EM (IEN): 422,2 ([*M*+*H*]⁺).

10

Ejemplo 190

N-((1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida



15 a) ((1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentil)carbamato de terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, ((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)carbamato de terc-butilo, usando yodoetano en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (35 mg, 31%) que se obtuvo como aceite incoloro. EM (IEN): 174,1 ([*M*-C₄H₈+*H*]⁺).

20 b) 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, ((1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentil)carbamato de terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en

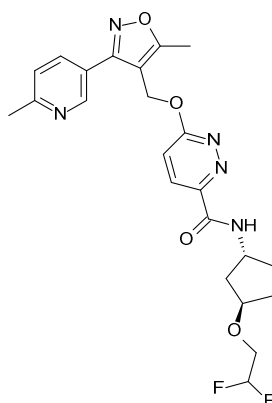
el compuesto del título (33 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 130,1 ($[M+H]^+$).

c) *N*-((1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (39 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido amorfo incoloro. EM (IEN): 438,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 191

***N*-((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) ((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

En analogía al experimento del ejemplo 163a, ((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)carbamato de terc-butilo, usando trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (88 mg, 67%) que se obtuvo como cristales de color blanco. EM (IEN): 210,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentanamina

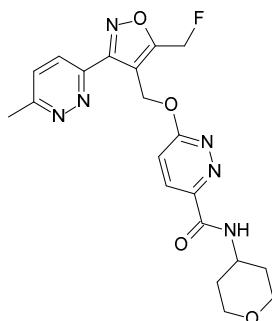
En analogía al experimento del ejemplo 163b, ((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentil)carbamato de terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (38 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 166,2 ($[M+H]^+$).

c) *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,3*R*)-3-(2,2-difluoroetoxi)ciclopentanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (37 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido amorfo incoloro: 474,3 ([*M*+*H*]⁺).

Ejemplo 192

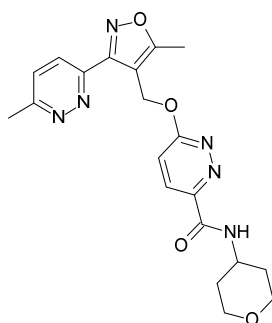
10 **6-((5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida**



En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-(fluorometil)-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción P) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D) se convirtió en el compuesto del título (15 mg, 31%) que se obtuvo como un polvo blanco. EM (IEN): 429,2 ([*M*+*H*]⁺).

Ejemplo 193

20 **6-((5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)-*N*-(tetrahidropiran-4-il)piridazina-3-carboxamida**



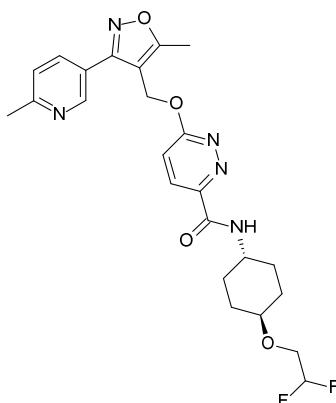
En analogía al experimento del ejemplo 183, (5-metil-3-(6-metilpiridazin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción I) en lugar de (5-ciclopropil-3-(6-metil-3-

piridil)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción D) se convirtió en el compuesto del título (8,8 mg, 15%) que se obtuvo como un polvo de color amarillo claro. EM (IEN): 411,2 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 194

***trans*-N-(4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) N-(4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de *trans*-terc-butilo

10 En analogía al experimento del ejemplo 163a, N-(4-hidroxiciclohexil) carbamato de *trans*-terc-butilo, usando trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (69 mg, 53%) que se obtuvo como cristales de color blanco. EM (IEN): 224,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

15 b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexanamina

En analogía al experimento del ejemplo 163b, N-(4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de N-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (72 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 180,1
20 ($[M+H]^+$).

c) *trans*-N-4-((2,2-difluoroetoxi)ciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

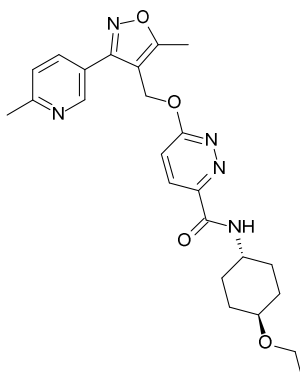
En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-4-(2,2-difluoroetoxi)ciclohexanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-

25

metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (15 mg, 17%) que se obtuvo como un polvo de color blanco. EM (IEN): 488,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 195

5 ***N*-(4-etoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2-oxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida**



a) *N*-(4-etoxiciclohexil)carbamato de *trans*-terc-butilo

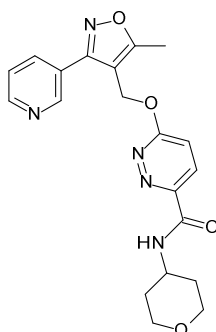
10 En analogía al experimento del ejemplo 163a, *N*-(4-hidroxiciclohexil) carbamato de *trans*-terc-butilo, usando yodoetano en lugar de yodometano, se convirtió en el compuesto del título (20 mg, 18%) que se obtuvo como sólido de color blanco. EM (IEN): 188,1 ($[M-C_4H_8+H]^+$).

b) 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-4-etoxiciclohexanamina

15 En analogía al experimento del ejemplo 163b, *N*-(4-etoxiciclohexil)carbamato de *trans*-terc-butilo en lugar de *N*-(3-metoxiciclobutil)carbamato de *trans*-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título (21 mg, cuantitativo) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 144,1 ($[M+H]^+$).

20 *c) trans-N*-(4-etoxiciclohexil)-6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxamida

25 En analogía al experimento del ejemplo 163c, ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-4-etoxiciclohexanamina en lugar de 2,2,2-trifluoroacetato de *trans*-3-metoxiciclobutanamina, se convirtió en el compuesto del título (15 mg, 55%) que se obtuvo como un polvo de color blanco. EM (IEN): 452,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo de referencia A**6-((5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridazina-3-carboxamida**5 a) Cloruro de (3Z)-N-hidroxi-piridina-3-carboximidoílo

A una solución agitada de (3E)-piridina-3-carbaldehído oxima (25,0 g, 205 mmol) en DMF (205 ml) a temperatura ambiente se añadió en pequeñas porciones (precaución: reacción exotérmica) N-clorosuccinimida (27,34 g, 205 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, entonces se vertió en agua y hielo (200 ml). El precipitado de color marrón claro resultante se recogió a través de filtración en un embudo sinterizado, entonces se lavó con agua (50 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (16,53 g, 52%) como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 157,0 ([M+H]⁺).

15 b) 5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión agitada de cloruro de (3Z)-N-hidroxi-piridina-3-carboximidoílo (18,6 g, 119 mmol) en Et₂O (202 ml) a 0 °C se añadió but-2-inoato de etilo (13,9 ml, 119 mmol) seguido de Et₃N (19,9 ml, 143 mmol). Después de 30 min, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1 : 1 de salmuera y agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se separó por filtración a través de un embudo sinterizado para retirar un precipitado de color marrón insoluble, entonces el filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 20% al 80% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (8,11 g, 29%) como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 233,1 ([M+H]⁺).

c) (5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metanol

En analogía al experimento del bloque de construcción M c, 5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (4,32 mg, 66%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 191,2 ([M+H]⁺).

5

d) 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(3-piridil)isoxazol

En analogía al experimento del ejemplo 23a, (5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metanol en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (2,53 g, 81%) que se obtuvo como un sólido de

10

e) 6-((5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del ejemplo 23b, 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-5-metil-3-(3-piridil)isoxazol en lugar de 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol se convirtió en el compuesto del título (1,91 g, 69%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM (IEN): 341,2 ([M+H]⁺).

15

f) 6-((5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridazina-3-carboxamida

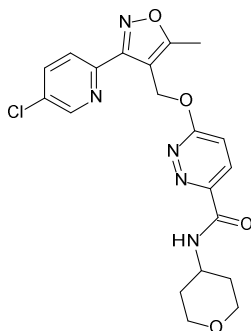
En analogía al experimento del ejemplo 1b, 6-((5-metil-3-(3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metil-3-piridil)isoxazol-4-il)metoxi)piridina-3-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título (122 mg, 77%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 396,2 ([M+H]⁺).

20

25

Ejemplo de referencia RE-B

6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridazina-3-carboxamida



a) (2E)-5-cloropiridina-2-carbaldehído oxima

En analogía al experimento del bloque de construcción I a, 5-cloropiridina-2-carbaldehído se convirtió en el compuesto del título (6,74 g, 89%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 157,0 ($[M+H]^+$).

b) 3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión agitada de (2E)-5-cloropiridina-2-carbaldehído oxima (1,00 g, 6,40 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de N-clorosuccinimida (853 mg, 6,40 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) seguido de una cantidad catalítica de piridina (51 ml, 0,64 mmol). Después de 30 min, la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. La suspensión de color marrón resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente antes de la adición de una solución de 3-(pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-etilo (1,170 g, 6,40 mmol) en $CHCl_3$ (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C seguido de la adición de una solución de Et_3N (0,890 ml, 6,4 mmol) en $CHCl_3$ (0,8 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 min antes de verterse en hielo y agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente: del 0% al 50% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título (1,35 g, 79%) como un aceite de color amarillo claro. EM (IEN): 267,1 ($[M+H]^+$).

c) 3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol

En analogía al experimento del bloque de construcción M c, 3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 3-(6-metoxi-3-piridil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (773 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido de color blanco apagado. EM (IEN): 225,0 ($[M+H]^+$).

d) 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol

En analogía al experimento del ejemplo 23a, (3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metanol en lugar de (5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol (bloque de construcción A) se convirtió en el compuesto del título (2,47 g, 83%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM (IEN): 337,0 ($[M+H]^+$).

e) 6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo

En analogía al experimento del ejemplo 23b, 4-((6-cloropiridazin-3-il)oximetil)-3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol en lugar de 4-((6-cloropiridazin-3-iloxi)metil)-5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol se convirtió en el compuesto del título (1,89 g, 72%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 375,1 ($[M+H]^+$).

f) ácido 6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico

En analogía al experimento del ejemplo 23c, 6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo en lugar de 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxilato de etilo se convirtió en el compuesto del título (1,57 g, 93%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 347,1 ($[M+H]^+$).

g) 6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)-N-tetrahidropiran-4-il-piridazina-3-carboxamida

En analogía al experimento del ejemplo 23d, ácido 6-((3-(5-cloro-2-piridil)-5-metil-isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido 6-((5-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)isoxazol-4-il)metoxi)piridazina-3-carboxílico se convirtió en el compuesto del título (69 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM (IEN): 430,1 ($[M+H]^+$).