

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 819**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2008 E 08868067 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2223926**

54 Título: **Derivado de piridina sustituido con un heterociclo y un grupo fosfonoximetilo, y agente antifúngico que lo contiene**

30 Prioridad:

27.12.2007 JP 2007336977

27.12.2007 US 17053

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

23.04.2014

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

MATSUKURA, MASAYUKI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 456 819 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de piridina sustituido con un heterociclo y un grupo fosfonoximetilo, y agente antifúngico que lo contiene

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina sustituidos con un anillo heterocíclico y un grupo fosfonoximetilo, y a agentes antifúngicos que los contienen.

Antecedentes de la técnica

10 En años recientes, el manejo de infecciones oportunistas se ha hecho más y más significativo más que nunca debido a un incremento en el número de personas ancianas y pacientes inmunocomprometidos como resultado de quimioterapias avanzadas o similares. Como se demuestra por el hecho de que las infecciones oportunistas ocurren una tras otra por diferentes patógenos avirulentos, se ha demostrado que el problema de la enfermedad infecciosa no termina, en tanto que existan enfermedades subyacentes que disminuyan las funciones inmunitarias de los pacientes. En consecuencia, las nuevas estrategias para el control de enfermedades infecciosas, incluyendo el problema de patógenos resistentes a fármacos, será uno de los aspectos importantes en la sociedad envejecida que está por venir.

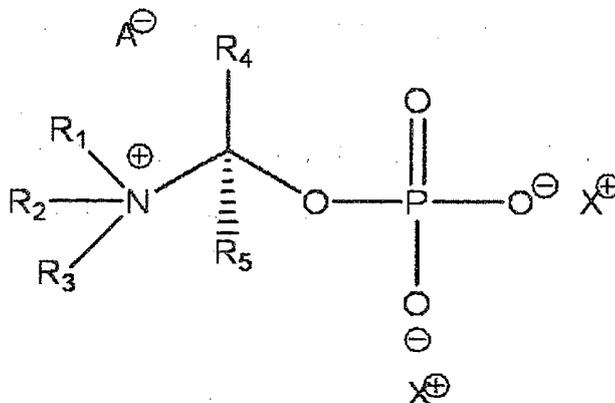
15 En el campo de agentes antifúngicos, hasta ahora, por ejemplo, la anfotericina B, que se basa en un esqueleto de polieno, el fluconazol, el itraconazol y el voriconazol, que se basa en un esqueleto de azólico, o similares, se han desarrollado para el tratamiento de micosis profundamente arraigadas. La mayoría de los fármacos preexistentes ya disponibles comercialmente tienen un mecanismo de acción similar, y actualmente la aparición de hongos o similares resistentes a azoles ha sido un problema.

20 En años recientes, como inhibidor de 1,3-β-glucano sintetasa con un nuevo mecanismo, se han desarrollado los nuevos hexapéptidos cíclicos derivados de compuestos de origen natural caspofungina y micafungina, o similares; sin embargo, a partir del hecho de que estos agentes sólo existen en forma inyectable, no son todavía suficientemente prácticos como agentes antifúngicos.

25 Puesto que ha habido situaciones en las que los agentes antifúngicos preexistentes son insuficientes para el tratamiento de micosis profundamente arraigadas, existe una demanda y necesidad de desarrollo de agentes que se basen en un nuevo mecanismo y sean de elevada seguridad. En cuanto a la técnica relacionada relevante a agentes antifúngicos basados en tal nuevo mecanismo, los documentos de patente 1 y 2 describen derivados de piridina que demuestran efectos contra el comienzo, progresión, y persistencia de infecciones al inhibir la expresión de proteínas de la pared celular, al inhibir el ensamblaje de la pared celular y también la adhesión sobre las células, y evitando que patógenos muestren patogenicidad, inhibiéndose el proceso que transporta proteínas ancladas a GPI (glicosilfosfatidilinositol) a la pared celular.

30 A la luz de esta situación, se ha propuesto en el documento de patente 3 un derivado de piridina sustituido con un heteroanillo como agente antifúngico que tiene excelente acción antifúngica no vista en agentes antifúngicos convencionales, y también es superior en términos de sus propiedades, seguridad, y estabilidad metabólica.

35 Por otro lado, los documentos de patente 4 y 5 describen profármacos N-fosforiloximetílicos que son compuestos representados mediante la siguiente fórmula, como profármacos solubles en agua:



(en la que R₁, R₂, y R₃ representan sustituyentes que incluyen un terciaria o amina secundaria parental, cada uno de R₄ y R₅ representa un resto orgánico o inorgánico, y X representa una sal orgánica o inorgánica catiónica).

40 Sin embargo, los profármacos solubles en agua conocidos hasta ahora no tienen una excelente acción antifúngica basada en la inhibición del proceso de transporte de proteínas ancladas a GPI, ni son excelentes en términos de

solubilidad en agua, estabilidad en una disolución acuosa, así como seguridad y cinética in vivo, y se ha deseado la creación de un mejor agente antifúngico.

Documento de Patente 1: Panfleto de Publicación Internacional WO 02/04626

Documento de patente 2: Panfleto de Publicación Internacional WO 05/033079

5 Documento de patente 3: Panfleto de Publicación Internacional WO 07/052615

Documento de patente 4: Patente U.S. nº 6.235.728 B1

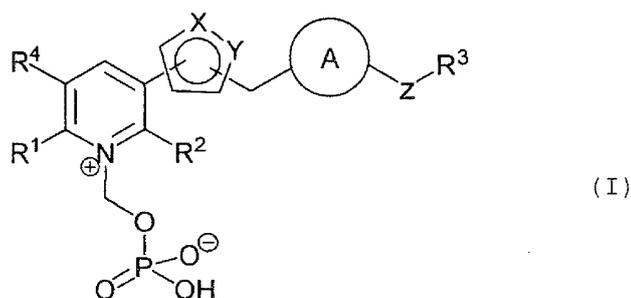
Documento de patente 5: Publicación de Patente Japonesa nº 2001-527083

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

10 A la luz de tales situaciones, es un objeto de la presente invención proporcionar un agente antifúngico que tiene excelente acción antifúngica, y también es excelente en términos de solubilidad en agua, su estabilidad en una disolución acuosa, y su seguridad y cinética in vivo.

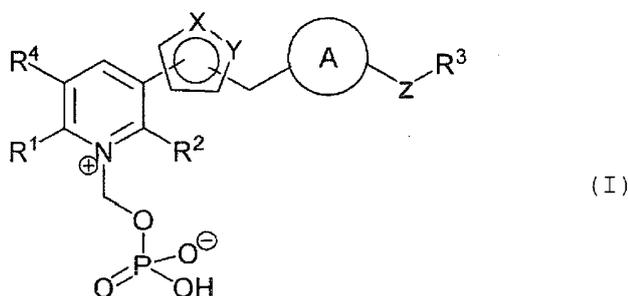
15 Como resultado de la búsqueda diligente realizada a la luz de las situaciones anteriores, los inventores perfeccionaron la presente invención al descubrir que compuestos, que se representan mediante la siguiente fórmula (I):



y tienen un grupo fosfonoximetilo sobre un átomo de nitrógeno en un derivado de piridina, tienen excelente acción antifúngica y también son excelentes en términos de solubilidad en agua, estabilidad en una disolución acuosa, y seguridad y cinética in vivo.

20 Específicamente, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona:

[1] Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I):



(en la que

25 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, R^{11} -NH- (en el que R^{11} representa un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , o un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo de C_{1-6}), R^{12} -(CO)-NH- (en el que R^{12} representa un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6}), un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo cianoalquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} ;

30 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo amino, o un grupo dialquil C_{1-6} -amino;

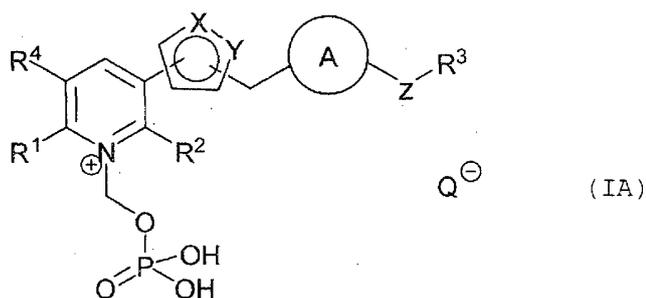
uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno;

el anillo A representa un anillo de piridina o un anillo de benceno;

5

R³-Z representa un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo 2-fluoro-benciloxi, un grupo 3-fluoro-benciloxi, un grupo 4-fluoro-benciloxi, un grupo piridin-2-iloximetilo, un grupo 6-metil-piridin-2-iloximetilo, un grupo piridin-2-ilmetoxi, un grupo 6-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo 4-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo butoximetilo, y un grupo ciclopropilmetoxi, o una sal de los mismos.

[2] El compuesto o la sal del mismo según el apartado [1], en el que la sal del compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I) es una sal representada mediante la siguiente fórmula (IA):

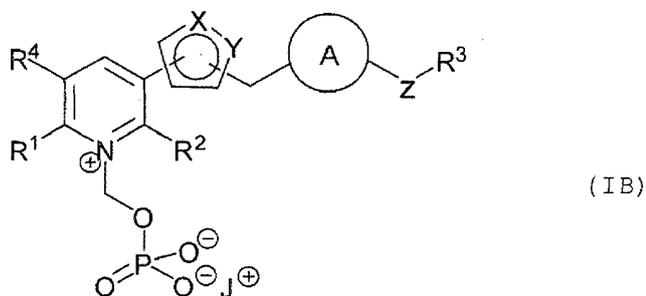


10

en la que

Q⁻ representa un anión farmacéuticamente aceptable.

[3] El compuesto o la sal del mismo según el apartado [1], en el que la sal del compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I) es una sal representada mediante la siguiente fórmula (IB):

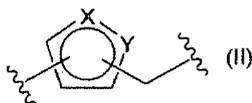


15

en la que

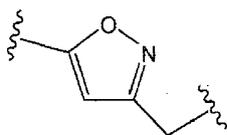
J⁺ representa un catión farmacéuticamente aceptable.

[4] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [3], en el que una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II):

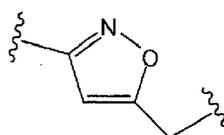


20

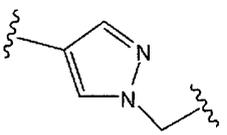
del compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior, representa una estructura parcial seleccionada del siguiente grupo:



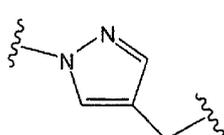
(III)



(IV)



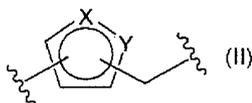
(V)



(VI)

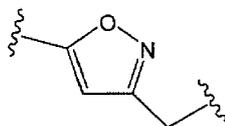
[5] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [4], en el que uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno.

5 [6] El compuesto o la sal del mismo según el apartado [4], en el que la estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II):



(II)

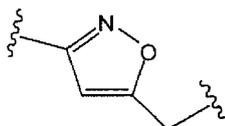
del compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior, representa una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (III):



(III)

10

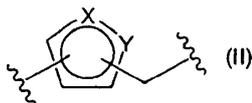
o una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (IV):



(IV)

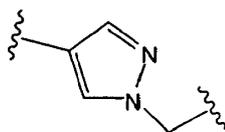
[7] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [6], en el que tanto X como Y representan átomos de nitrógeno.

15 [8] El compuesto o la sal del mismo según el apartado [7], en el que la estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II):



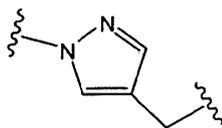
(II)

del compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior, representa una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (V):



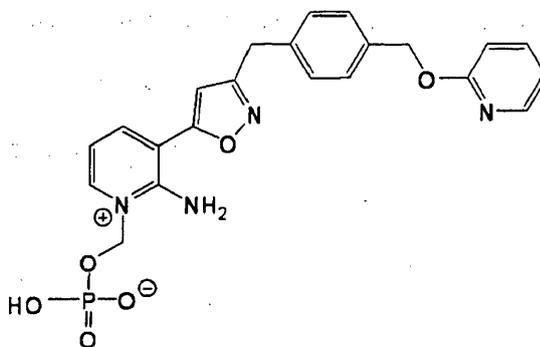
(V)

o una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (VI):



(VI)

- 5 [9] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [8], en el que R² representa un grupo amino.
- [10] El compuesto o la sal del mismo según el apartado [9], en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆.
- [11] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [8], en el que R¹ representa un grupo amino y R² representa un átomo de hidrógeno.
- 10 [12] El compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [11], en el que Z representa un átomo de oxígeno, -CH₂O-, u -OCH₂-.
- [13] El compuesto 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio según la reivindicación 1, que está representado por



- 15 o una sal del mismo.
- [14] Una composición farmacéutica que comprende: el compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [13].
- [15] Un medicamento que comprende: el compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [13].
- 20 [16] Un agente antifúngico que comprende como ingrediente activo el compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [13].
- [17] Un uso del compuesto o la sal del mismo según uno cualquiera de los apartados [1] a [13], para la fabricación de un agente antifúngico.

Efectos ventajosos de la invención

- 25 El compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) (en lo sucesivo denominado simplemente aquí como "el compuesto según la presente invención") 1) actúa contra el comienzo, desarrollo y persistencia de infecciones al

inhibir la biosíntesis de GPI fúngica, inhibiendo de ese modo la expresión de las proteínas de la pared celular y bloqueando el ensamblaje de la pared celular a la vez que evita que el hongo se una a las células de manera que el patógeno no se puede hacer patogénico, y 2) es superior en términos de propiedades físicas, y particularmente su solubilidad en agua, su estabilidad en una disolución acuosa, y su seguridad y cinética in vivo, haciendo a los compuestos anteriores extremadamente útiles como un agente preventivo o terapéutico para infecciones fúngicas.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de la forma anhidra (tipo 1) de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 2 de la presente invención;

la Fig. 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de la forma anhidra (tipo 2) de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 3 de la presente invención;

la Fig. 3 muestra el patrón de difracción de rayos X de la forma anhidra (tipo 3) de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 4 de la presente invención;

la Fig. 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de hidrato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 5 de la presente invención;

la Fig. 5 muestra el patrón de difracción de rayos X de solvato de ácido acético de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 6 de la presente invención;

la Fig. 6 muestra el patrón de difracción de rayos X de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio amorfo obtenido en el Ejemplo 7 de la presente invención;

la Fig. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X de monohidrocloreto de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 8 de la presente invención;

la Fig. 8 muestra el patrón de difracción de rayos X de hemisulfato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 10 de la presente invención;

la Fig. 9 muestra el patrón de difracción de rayos X de mononitrato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 11 de la presente invención;

la Fig. 10 muestra el patrón de difracción de rayos X de monohidrobromuro de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenido en el Ejemplo 12 de la presente invención;

la Fig. 11 muestra el patrón de difracción de rayos X de sal sódica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 13 de la presente invención;

la Fig. 12 muestra el patrón de difracción de rayos X de sal hemicálcica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 14 de la presente invención;

la Fig. 13 muestra el patrón de difracción de rayos X de sal de litio de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 15 de la presente invención;

la Fig. 14 muestra el patrón de difracción de rayos X de sal potásica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio obtenida en el Ejemplo 16 de la presente invención;

la Fig. 15 muestra un dibujo de los resultados de la medición de la concentración plasmática del compuesto del Ejemplo 1 y la forma activa (el compuesto progenitor del compuesto del Ejemplo 1) medida mediante evaluación farmacocinética en ratones, en un aspecto de la presente invención; y

la Fig. 16 muestra un dibujo de los resultados de la medición de la concentración plasmática del compuesto del Ejemplo 1 y la forma activa (el compuesto progenitor del compuesto del Ejemplo 1) medida mediante evaluación farmacocinética en monos, en otro aspecto de la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica más abajo con más detalle mediante referencia a los símbolos y los términos usados aquí que se definen, y los siguientes ejemplos. La presente invención no está limitada a las siguientes realizaciones; sin embargo, se pueden realizar diversas modificaciones sin separarse del punto esencial de la misma.

Aquí, una fórmula estructural de un compuesto representa algunas veces un cierto isómero por conveniencia de descripción. Sin embargo, los compuestos según la presente invención pueden incluir isómeros geométricos estructuralmente posibles, isómeros ópticos generados debido a la presencia de carbonos asimétricos, estereoisómeros, tautómeros, y mezclas de tales isómeros. De este modo, los compuestos según la presente invención pueden ser compuestos ópticamente activos que tienen un átomo de carbono asimétrico en sus moléculas o sus racematos, y no están restringidos a ninguno de ellos pero incluyen a ambos. Además, los compuestos según la presente invención pueden mostrar polimorfismo cristalino, pero igualmente no están restringidos a ninguno de estos, sino que pueden estar en una cualquiera de estas formas cristalinas, o existir como una mezcla de dos o más formas cristalinas. Los compuestos según la presente invención también incluyen formas tanto anhidras como solvatadas, tales como hidratadas.

La expresión "grupo alquilo de C₁₋₆" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, que es un grupo monovalente, inducido por la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático con 1 a 6 átomos de carbono. Específicamente, los ejemplos de "grupo alquilo de C₁₋₆" pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo *sec*-pentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo *n*-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo o similares, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *sec*-butilo o un grupo *terc*-butilo o similares.

La expresión "grupo alcoxi de C₁₋₆" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que un átomo de oxígeno está enlazado al término del "grupo alquilo de C₁₋₆" definido anteriormente. Específicamente, los ejemplos de "grupo alcoxi de C₁₋₆" pueden incluir un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo *n*-pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo *sec*-pentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 1-metilbutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo 1,1-dimetilpropoxi, un grupo 1,2-dimetilpropoxi, un grupo *n*-hexiloxi, un grupo isohexiloxi, un grupo 1-metilpentiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutoxi, un grupo 1,2-dimetilbutoxi, un grupo 2,2-dimetilbutoxi, un grupo 1,3-dimetilbutoxi, un grupo 2,3-dimetilbutoxi, un grupo 3,3-dimetilbutoxi, un grupo 1-etilbutoxi, un grupo 2-etilbutoxi, un grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, un grupo 1,2,2-trimetilpropoxi, un grupo 1-etil-1-metilpropoxi, un grupo 1-etil-2-metilpropoxi o similares, preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo *n*-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo *sec*-butoxi, un grupo *terc*-butoxi o similares.

La expresión "grupo hidroxil-alquilo de C₁₋₆" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que cualquiera de los átomos de hidrógeno en un "grupo alquilo de C₁₋₆" como se define anteriormente se ha sustituido por un grupo hidroxilo. Específicamente, los ejemplos de "grupo hidroxil-alquilo de C₁₋₆" pueden incluir un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidrox*n*-propilo, un grupo 2-hidrox*n*-propilo, un grupo 3-hidrox*n*-propilo, un grupo 1-hidrox*i*-isopropilo, un grupo 2-hidrox*i*-isopropilo, un grupo 3-hidrox*i*-isopropilo, un grupo 1-hidrox*i*-*terc*-butilo o similares, preferiblemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo o similares.

La expresión "grupo ciano-alquilo de C₁ a C₆" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que cualquier átomo de hidrógeno en el "grupo alquilo de C₁₋₆" definido anteriormente se ha sustituido por un grupo ciano. Los ejemplos específicos de "grupo ciano-alquilo de C₁ a C₆" incluyen un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 1-ciano-*n*-propilo, un grupo 2-ciano-*n*-propilo, un grupo 3-ciano-*n*-propilo, un grupo 1-ciano-isopropilo, un grupo 2-ciano-isopropilo, un grupo 3-ciano-isopropilo, y un grupo 1-ciano-*terc*-butilo, preferiblemente un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 2-cianoetilo, o similares.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" usado en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que un grupo carbonilo está enlazado al término del "grupo alcoxi de C₁₋₆" definido anteriormente. Específicamente, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" pueden incluir un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo *n*-propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo o similares.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆" usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que el "grupo alquilo de C₁₋₆" definido anteriormente está enlazado al término del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo" definido anteriormente. Específicamente, los ejemplos del "grupo alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo de C₁₋₆" pueden incluir un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo metoxicarboniletilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarboniletilo o similares.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆" usada en presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que cualquiera de los átomos de hidrógeno en un "grupo alquilo de C₁₋₆" como se define anteriormente está sustituido por un "grupo alcoxi de C₁₋₆" como se define anteriormente. Específicamente, los ejemplos de "grupo

alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆” pueden incluir un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo *n*-propoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo etoxietilo o similares.

La expresión “átomo de halógeno” usada en la presente memoria descriptiva se refiere un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

5 La expresión “grupo dialquil C₁₋₆-amino” usada en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo en el que 2 átomos de hidrógeno del grupo amino están sustituidos por los “grupos alquilo de C₁₋₆” definidos anteriormente, que son iguales o diferentes entre sí. Específicamente, los ejemplos de la expresión “grupo dialquil C₁₋₆-amino” pueden incluir un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, un grupo N,N-di-*n*-propilamino, un grupo N,N-di-isopropilamino, un grupo N,N-di-*n*-butilamino, un grupo N,N-isobutilamino, un grupo N,N-di-*sec*-butilamino, un grupo N,N-di-*tert*-butilamino, un grupo N-*n*-etil-N-metilamino, un grupo N-*n*-propilamino-N-metilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-*n*-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-*sec*-butil-N-metilamino, un grupo N-*tert*-butil-N-metilamino o similares, preferiblemente un grupo N,N-dimetilamino, un grupo N,N-dietilamino, grupo N-*n*-etil-N-metilamino o similares.

15 El término “Q” usado en la presente memoria descriptiva se refiere a un anión farmacéuticamente aceptable, y en tanto que se origina a partir de un ácido orgánico o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, no se limita a los aniones específicos. Los ejemplos de estos ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos pueden incluir los siguientes. Específicamente, los ejemplos de los ácidos orgánicos pueden incluir alifático, aromático, y otros de tales ácidos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similares. Los ejemplos de ácidos inorgánicos pueden incluir ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y similares.

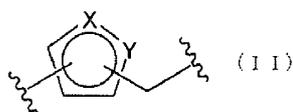
20 El término “J⁺” usado en la presente memoria descriptiva se refiere a un catión farmacéuticamente aceptable, y mientras no se limite a los siguientes cationes. Los ejemplos específicos de los mismos pueden incluir iones de metales alcalinos tales como iones de sodio, iones de potasio, iones de litio, y similares; iones alcalino-térreos tales como iones de calcio, iones de magnesio, y similares; alquilaminas tales como metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares; alquilaminas que se han sustituido con un grupo hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina, tris(hidroximetil)-aminometano y similares; aminoácidos tales como lisina, arginina, histidina, y similares; e iones de amonio derivados de bases orgánicas, tales como piperidina, morfolina, y similares.

30 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-amino, un grupo hidroxialquil C₁₋₆-amino, o un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, siendo particularmente favorable un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, y siendo preferible un grupo metoximetilo como el grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆.

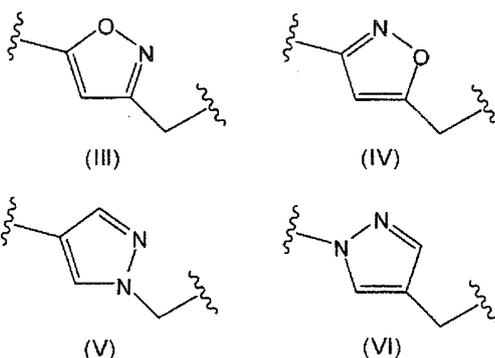
R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo dialquil C₁₋₆-amino, siendo preferible un átomo de hidrógeno o un grupo amino.

35 Uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

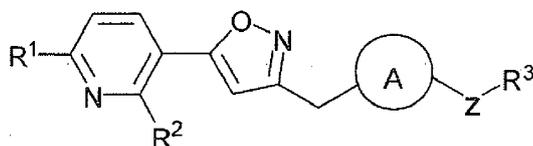
La estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II) que incluye X e Y:



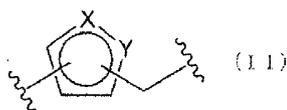
40 tiene preferiblemente la estructura representada más abajo, en la que cada extremo izquierdo está enlazado a la posición 3 de un anillo de piridina vía un enlace sencillo, y el extremo derecho está unido a un anillo A vía un grupo metileno:



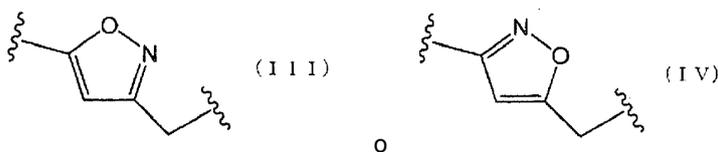
Por ejemplo, en el caso de la estructura parcial de fórmula (III), la estructura del compuesto progenitor del compuesto según la presente invención, esto es, un compuesto antes de introducir un grupo fosfonoximetilo, está representada mediante la siguiente fórmula:



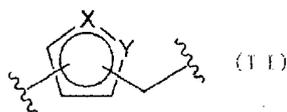
- 5 Es preferible cuando uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno, o cuando tanto X como Y representan átomos de nitrógeno, y cuando uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno, la estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II) que incluye X e Y



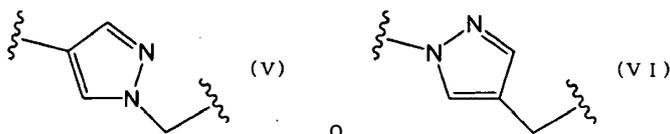
- 10 tiene preferiblemente la estructura representada por la siguiente fórmula (III) o (IV), en la que cada extremo izquierdo está enlazado a la posición 3 de un anillo de piridina vía un enlace sencillo, y el extremo derecho está enlazado a un anillo A vía un grupo metileno:



- 15 Además, cuando tanto X como Y representan átomos de nitrógeno, la estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II) que incluye X e Y,



tiene preferiblemente la estructura representada mediante la siguiente fórmula (V) o (VI), en la que cada extremo izquierdo está enlazado a la posición 3 de un anillo de piridina vía un enlace sencillo, y el extremo derecho está enlazado a un anillo A vía un grupo metileno:



- 20 El anillo A representa un anillo de piridina o un anillo bencénico, R³-Z- representa un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo 2-fluoro-benciloxi, un grupo 3-fluoro-benciloxi, un grupo 4-fluoro-benciloxi, un grupo piridin-2-iloximetilo, un grupo 6-metil-piridin-2-iloximetilo, un grupo piridin-2-ilmetoxi, un grupo 6-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo 4-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo butoximetilo, y un grupo ciclopropilmetoxi.

- 25 El término "sal" usado en la presente memoria descriptiva se refiere a una sal con un compuesto o un átomo capaz de formar un contraión monovalente o un contraion divalente. Los ejemplos de los mismos pueden incluir sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares), y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido trifluoroacético y similares), o sales de bases inorgánicas (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de litio y similares), y sales de bases orgánicas (por ejemplo, sal de metilamina, sal de etilamina, sal de terc-butilamina, sal de ciclohexilamina, sal de N-metil-D-glucamina, sal de lisina, sal de piperidina, sal de morfolina y similares). El término "sal" incluye mono- y bis-sales. La sal del compuesto según la presente invención incluye solvatos de esta sal, tal como la forma anhidra y el hidrato de esta sal.

- 35 La expresión "agente antifúngico", usado en la presente memoria descriptiva, se refiere a un agente preventivo o a un agente terapéutico para infección fúngica.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular en comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos revestidos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalaciones, supositorios, inyecciones, ungüentos, ungüentos oculares, cintas, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas, lociones o similares, mediante los métodos convencionales.

5 Tal formulación se puede lograr usando diluyentes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, saborizantes, y, según sean necesarios, estabilizantes, emulsionantes, absorbentes, tensioactivos, moduladores del pH, conservantes, antioxidantes, o similares, típicos, y materiales usados habitualmente como ingredientes de preparaciones farmacéuticas según métodos convencionales. Por ejemplo, una preparación oral se puede producir combinando un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un diluyente, y, si es necesario, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante, un saborizante o similar, y formulando la mezcla en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas o similares, según métodos convencionales.

15 Los ejemplos de estos materiales pueden incluir aceites animales y vegetales tales como aceite de haba de soja, sebo de res, y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano, y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato *de iso*-propilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; resinas de silicona; aceites de silicona; tensioactivos tales como éster de ácidos grasos polioxietilenados, éster de ácidos grasos con sorbitán, éster de ácidos grasos con polioxietilensorbitán, de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, y copolímero de bloques de polioxietileno y polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, políácido acrílico, polímero carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; alcoholes polihidroxilados tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol, y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvo inorgánico tal como ácido silícico anhidro, silicato de aluminio y magnesio, y silicato de aluminio, y agua pura. Los ejemplos de los diluyentes pueden incluir lactosa, almidón de maíz, azúcar blanca, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina, dióxido de silicio, o similar. Los ejemplos de los aglutinantes pueden incluir polialcohol vinílico, políéster vinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de bloques de polipropilenglicol-polioxietileno, meglumina o similares. Los ejemplos de agentes desintegrantes pueden incluir almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, carboximetilcelulosa cálcica, o similar. Los ejemplos de lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado, o similar. Los ejemplos de colorantes pueden incluir aquellos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de saborizantes pueden incluir polvo de cacao, menta piperita, alcanfor, polvo aromático, aceite de menta piperita, alcanfor de Borneo, polvo de canela, o similar. Los comprimidos y gránulos se pueden revestir con azúcar, o, si se requiere, se pueden realizar otros revestimientos apropiados. Las disoluciones, tales como jarabes o preparaciones inyectables, a administrar se pueden formular combinando un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador del pH, un agente solubilizante, un agente de isotonicidad, o similar, y, si se requiere, con un agente solubilizante auxiliar, un estabilizante, o similar, según métodos convencionales. Los métodos para fabricar preparaciones externas no están limitados, y tales preparaciones se pueden fabricar mediante métodos convencionales. Específicamente, se pueden usar como materiales base para la formulación externa diversos materiales usados típicamente para fabricar sustancias farmacéuticas, cuasi fármacos, cosméticos o similares. Más específicamente, los ejemplos de materiales de base a usar pueden incluir aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, cera, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceite de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla, agua pura, o similares. Además, las preparaciones externas de la presente invención pueden contener, según se requieran, moduladores del pH, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antibacterianos/antifúngicos, colorantes, sustancias olorosas, o similares. Pero esto no limita el tipo de materiales base que se han de usar en las preparaciones externas de la presente invención. Si se requiere, la preparación puede contener inductores de la diferenciación, agentes que mejoran el flujo sanguíneo, agentes antimicrobianos, antiflogísticos, activadores celulares, vitaminas, aminoácidos, humectantes, agentes queratolíticos, o similares. La cantidad de los materiales base enumerados anteriormente se ajusta dentro de un intervalo de concentración usado para producir preparaciones externas típicas.

55 Cuando se administra el compuesto según la presente invención, las formas de los compuestos no están limitadas en particular, y el compuesto se puede administrar oral o parenteralmente mediante el método convencional. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar como una forma de dosificación tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalaciones, supositorios, inyecciones, ungüentos, ungüentos oculares, cintas, colirios, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas y lociones.

La dosis de un medicamento según la presente invención se puede seleccionar apropiadamente según la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo, el peso corporal, las formas de administración, el tipo de sales, el tipo específico de enfermedad, o similar.

60 La dosis varía notablemente dependiendo de la enfermedad del paciente, de la gravedad de los síntomas, de la edad y sexo, de la susceptibilidad al fármaco, o similar. Una preparación oral según la presente invención se puede administrar generalmente una o varias veces a una dosis de 1 a 10000 mg/adulto/día, preferiblemente de 10 a 2000

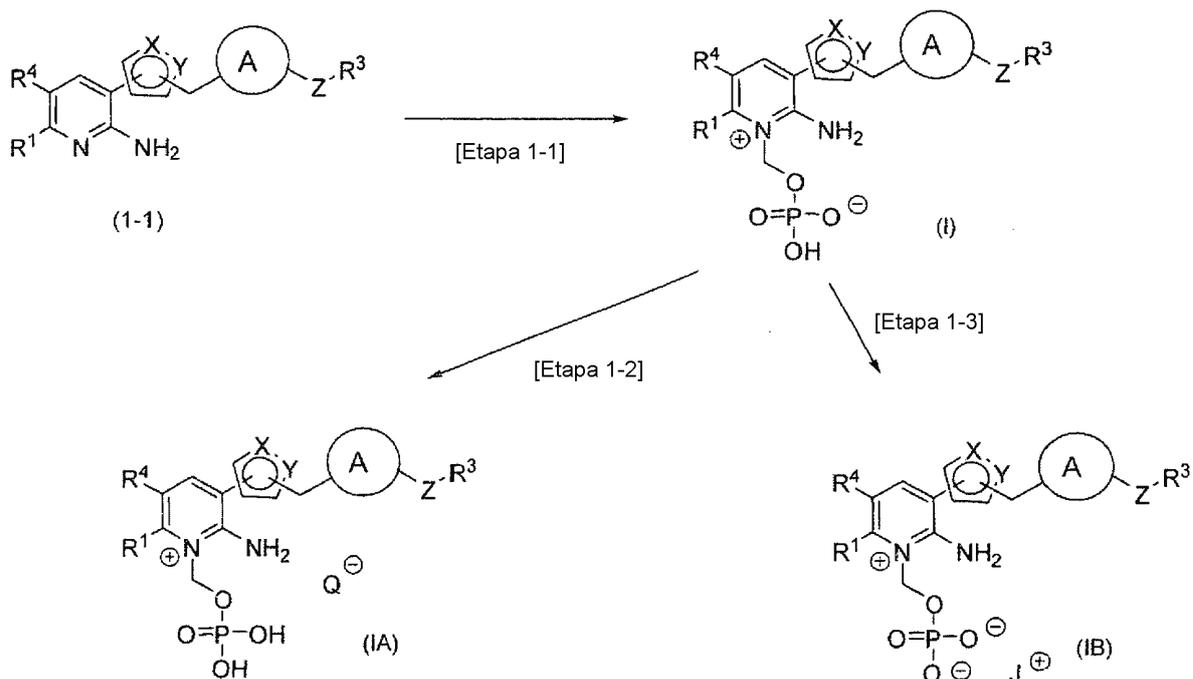
mg/adulto/día. Una inyección según la presente invención se puede administrar generalmente a una dosis de 0,1 a 10000 mg/adulto/día, preferiblemente de 1 a 2000 mg/adulto/día.

Método de fabricación típico

5 Ahora se describirá el método para fabricar los compuestos representados mediante las fórmulas (I), (IA), y (IB) (en lo sucesivo denominados como compuesto (I), compuesto (IA), y compuesto (IB)).

Método típico para fabricar éster fosfórico

Método 1 de Fabricación - Método para fabricar compuestos (I), (IA) y (IB)



en el que el anillo A, R¹, R³, R⁴, X, Y, Z, Q⁻ y J⁺ tienen los mismos significados como se define anteriormente.

10 El compuesto (1-1) se puede fabricar mediante los métodos descritos en los siguientes ejemplos de referencia, etc. El compuesto (1-1) también se puede fabricar mediante el método descrito en la patente U.S. 2007/0105904 (A1).

[Etapa 1-1]

15 Esta etapa es una etapa en la que después de que se hace reaccionar el compuesto (1-1) y éster clorometílico y éster di-*tert*-butílico del ácido fosfórico en presencia de yoduro de sodio, entonces se obtiene el compuesto (I) mediante tratamiento con ácido.

20 No hay restricciones particulares en el disolvente usado cuando el compuesto (1-1) y el éster di-*tert*-butílico y éster clorometílico del ácido fosfórico se hacen reaccionar en presencia de yoduro de sodio, en tanto que se puedan disolver los materiales de partida en cierto grado sin impedir la reacción. Los ejemplos de los disolventes que se pueden usar pueden incluir disolventes a base de hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y similares; disolventes a base de éter, tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, y similares; disolventes a base de ésteres, tales como acetato de etilo y similares; acetonitrilo; tetrametilensulfolano; y mezclas de estos disolventes. Se prefiere el uso de acetato de etilo, tetrahydrofurano o acetonitrilo. El éster clorometílico y éster di-*tert*-butílico del ácido fosfórico se puede usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, basado en el compuesto (1-1). El yoduro de sodio se puede usar en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, basado en el compuesto (1-1). La temperatura de la reacción es de 0 a 60°C, y preferiblemente de 4°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de 4 a 216 horas.

30 El ácido usado en el tratamiento ácido puede ser ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético o similar; o ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o similar, prefiriéndose el uso de ácido clorhídrico, o ácido trifluoroacético. En el tratamiento ácido, el ácido se puede añadir como tal al disolvente de la reacción en una etapa previa, o el disolvente se puede concentrar en primer lugar a presión reducida, y el ácido se añade entonces,

después de cambiar a un disolvente adecuado tal como diclorometano. La temperatura de la reacción es de -10°C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 5 minutos a 2 horas.

[Etapa 1-2]

5 Esta etapa es una etapa en la que el compuesto (I) se hace reaccionar con un ácido para obtener el compuesto (IA). No hay restricciones particulares en el ácido usado en esta reacción, en tanto que sea farmacéuticamente aceptable. Sus ejemplos pueden incluir ácidos monobásicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, y similares; y ácidos dibásicos tales como ácido sulfúrico y similares. No hay restricciones particulares en el disolvente usado en esta reacción, en tanto que pueda disolver los materiales de partida en cierto grado sin impedir la reacción. Los ejemplos de los disolventes que se pueden usar pueden incluir disolventes a base de amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, y similares; disolventes a base de alcoholes, tales como metanol, etanol, y similares; tetrahidrofurano; acetonitrilo; agua; y mezclas de estos disolventes. El ácido monobásico se usa en una cantidad de 1 equivalente basado en el compuesto (I), y un ácido dibásico se usa en una cantidad de 1 ó 0,5 equivalentes basado en el compuesto (I). La temperatura de la reacción es de 0°C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es desde 5 minutos a 4 horas.

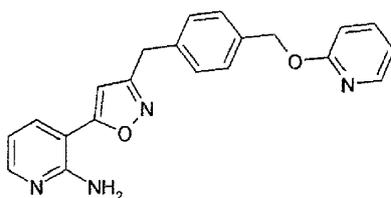
15 [Etapa 1-3]

Esta etapa es una etapa en la que el compuesto (I) y una base se hacen reaccionar para obtener el compuesto (IB). No hay restricciones particulares en la base usada en esta reacción, en tanto que sea farmacéuticamente aceptable. Sus ejemplos pueden incluir bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; y bases orgánicas tales como lisina y similares. No hay restricciones particulares en el disolvente usado en esta reacción, en tanto que pueda disolver los materiales de partida en cierto grado sin impedir la reacción. Los ejemplos de los disolventes que se pueden usar pueden incluir disolventes a base de amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, y similares, disolventes a base de alcoholes tales como metanol, etanol, y similares; tetrahidrofurano; acetonitrilo; agua; y mezclas de estos disolventes. La base monoácida se usa en una cantidad de 1 equivalente basado en el compuesto (I), y una base diácida se usa en una cantidad de 1 ó 0,5 equivalentes basado en el compuesto (I). La temperatura de la reacción es de 0°C a la temperatura ambiente, y el tiempo de reacción es de 5 minutos a 4 horas.

Ejemplos

Los compuestos según la presente invención se pueden fabricar, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos de fabricación. Sin embargo, estos se usan con fines ilustrativos, y los compuestos según la presente invención no están en ningún caso, limitados a los siguientes ejemplos específicos.

[Ejemplo 1 de Referencia] 3-(3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

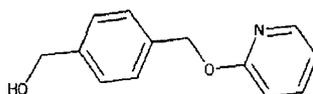


35 A una disolución tetrahidrofuránica (5 ml) de cloruro de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetohidroxiomilo (510 mg, 1,84 mmoles), descrito en el Ejemplo de Fabricación 1-1-5, y 3-etinil-piridin-2-ilamina (150 mg, 1,27 mmoles), descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-2-3 de la Publicación Internacional WO 07/052615, se añadió trietilamina (708 µl, 5,08 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó durante 95 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de la reacción a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó entonces a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (heptano: acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 26%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,45 (2H, brs), 6,79-6,82 (2H, m), 6,88-6,91 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,17 (1 H, m).

45 El material de partida, cloruro de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetohidroxiomilo se sintetizó mediante el siguiente método.

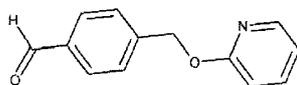
Ejemplo 1-1-1 de Fabricación: (4-(Piridin-2-iloximetil)-fenil)-metanol



A una mezcla de 1,4-bencenodimetanol (5,5 g, 40 mmoles), 2-fluoropiridina (1,3 g, 13 mmoles) y N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió hidruro de sodio (1,4 g, 40 mmoles, 66% en aceite) a 0°C, que se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y durante 1 hora a 70°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución salina saturada, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo:heptano = 1:1), para obtener el compuesto del título (1,9 g, 66%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,71 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,81 (1 H, td, J = 0,9, 8,4 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,9, 5,1, 7,1 Hz), 7,37-7,47 (4H, m), 7,59 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,3 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 0,7, 2,0, 5,1 Hz).

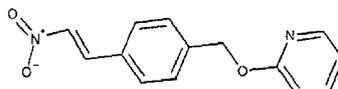
Ejemplo 1-1-2 de Fabricación: 4-(Piridin-2-iloximetil)-benzaldehído



A una mezcla de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-metanol (1,9 g, 8,6 mmoles), descrito en el Ejemplo 1-1-1 de Fabricación, y cloruro de metileno (30 ml) se añadió dióxido de manganeso (15 g, 17 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó toda la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:heptano = 1:4), para obtener el compuesto del título (770 mg, 42%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 5,48 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 1,3, 4,9 Hz), 10,0 (1H, s).

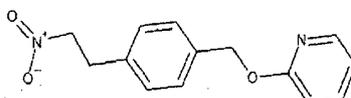
Ejemplo 1-1-3 de Fabricación: 2-(4-((E)-2-Nitro-vinil)-benciloxi)-piridina



Una mezcla de 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldehído (23,4 g, 110 mmoles), descrito en el Ejemplo 1-1-2 de Fabricación, nitrometano (33,6 g, 550 mmoles), acetato de amonio (17,0 g, 220 mmoles), y ácido acético (200 ml) se agitó durante 1 hora y 45 minutos a 100°C. Se le añadió una pequeña cantidad de agua mientras que la disolución de la reacción se agitó con enfriamiento con hielo, y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener el compuesto del título (21,0 g, 74,5%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,41 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 0,8, 8,4 Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,72-7,79 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 10 Hz), 8,15-8,20 (1H, m), 8,23 (1 H, d, J = 10 Hz).

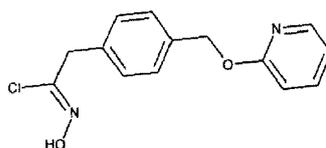
Ejemplo 1-1-4 de Fabricación: 2-(4-(2-Nitro-etil)-benciloxi)-piridina



A una disolución de 2-(4-((E)-2-nitro-vinil)-benciloxi)-piridina (21,0 g, 81,9 mmoles), descrita en el Ejemplo 1-1-3 de Fabricación, ácido acético (21 ml), y dimetilsulfóxido (200 ml) se añadió borohidruro de sodio (4,96 g, 131 mmoles) a temperatura ambiente mientras se enfriaba de forma adecuada. Después de añadir borohidruro de sodio, el baño de hielo se retiró, seguido de agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se separó en agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces y una vez con disolución salina, y este producto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo:heptano = 1:3) para obtener el compuesto del título (16,3 g, 77,1%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,32 (2H, s), 6,82-6,88 (1H, m), 6,96-7,01 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15- 8,19 (1H, m).

Ejemplo 1-1-5 de Fabricación: Cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroxiimilo

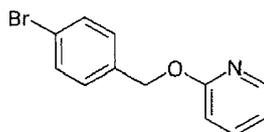


Se añadió a alambre de litio (323 mg, 46,6 mmoles) y se disolvió en metanol (75 ml). A esta disolución se añadió 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (6,0 g, 23,3 mmoles), descrita en el Ejemplo 1-1-4 de Fabricación, y la disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo, y este disolvente se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo resultante en cloruro de metileno (90 ml) y tetrahidrofurano (45 ml) se enfrió hasta -78°C, y se le añadió cloruro de titanio (IV) (8,15 ml, 74,4 mmoles). Tan pronto como la adición del cloruro de titanio (IV) estuvo terminada, la disolución de la reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se puso en un agua con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el sulfato de magnesio se separó mediante filtración. El filtrado se hizo pasar a través de un filtro de vidrio (eluido con acetato de etilo) al que se le extendió gel de sílice neutra. El eluato así obtenido se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una pequeña cantidad de acetato de etilo, y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener el compuesto del título (1,86 g, 28,8%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,82 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,84-6,89 (1H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 11,7 (1H, s).

El compuesto del título del Ejemplo 1-1-5 de Fabricación también se puede sintetizar mediante otro método.

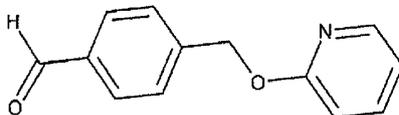
Ejemplo 1-2-1 de Fabricación: 2-(4-Bromo-benciloxi)-piridina



A una disolución N,N-dimetilformamídica (125 ml) de alcohol 4-bromobencílico (25 g, 130 mmoles) se añadió *tert*-butóxido de potasio (15,8 g, 141 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó durante 10 minutos a 54°C. A esta disolución de la reacción se añadió 2-fluoropiridina (15 ml, 154 mmoles) a una temperatura que oscila desde 40°C hasta 58°C, que se agitó durante otros 30 minutos a 65°C. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se le añadieron agua y acetato de etilo, que se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo dos veces. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua tres veces y con disolución salina una vez, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo, y éste se concentró a presión reducida, para obtener un producto bruto del compuesto del título (34 g).

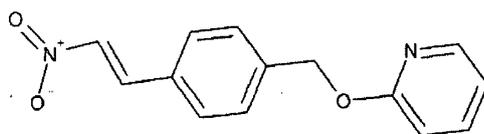
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m)

Ejemplo 1-2-2 de Fabricación: 4-(Piridin-2-iloximetil)-benzaldehído



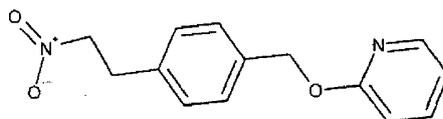
A una disolución tetrahidrofuránica (120 ml) de 2-(4-bromo-benciloxi)piridina (34 g, 128 mmoles), descrita en el Ejemplo 1-2-1 de Fabricación, se añadió gota a gota a -78°C *n*-butil-litio (50 ml, 2,6 M, disolución de hexano 134 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota a -78°C N,N-dimetilformamida (10 ml, 134 mmoles) a la disolución de la reacción, que se agitó a temperatura ambiente. Se le añadieron agua y acetato de etilo, que se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces y con disolución salina una vez. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo así obtenida se lavó con agua dos veces y con disolución salina una vez. La capa de acetato de etilo previamente obtenida y la capa de acetato de etilo obtenida en este momento se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. Este filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (26,8 g).

Ejemplo 1-2-3 de Fabricación: 2-(4-((*E*)-2-Nitro-vinil)-benciloxi)-piridina



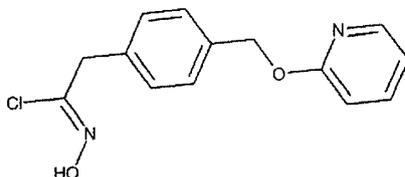
5 Una mezcla de 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldehído (26,8 g, 126 mmoles)), descrito en el Ejemplo 1-2-2 de Fabricación, nitrometano (34 ml, 630 mmoles), acetato de amonio (19 g, 252 mmoles) y ácido acético (90 ml) se agitó durante 1 hora y 30 minutos a 100°C. Se le añadieron acetato de etilo y agua, que se separaron. La capa orgánica se lavó con agua cinco veces y con bicarbonato de sodio saturado acuoso una vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Este filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (31 g).

Ejemplo 1-2-4 de Fabricación: 2-(4-(2-Nitro-etil)-benciloxi)-piridina



10 A una disolución dimetilsulfoxídica (150 ml) de ácido acético (7,4 ml) y 2-(4-((E)-2-nitro-vinil)-benciloxi)-piridina (30,8 g, 120 mmoles)), descrita en el Ejemplo 1-2-3 de Fabricación, se añadió borohidruro de sodio (2,45 g, 64,8 mmoles) a 30°C o menos. La disolución de la reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron, a 30°C o menos, agua, acetato de etilo y éter dietílico a la disolución de la reacción, para separar la disolución de la reacción en agua y en una capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida
15 previamente y la capa de acetato de etilo obtenida en este momento se combinaron, se lavaron con agua tres veces y con disolución salina una vez, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtraron. Este filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo:heptano = 1:4) para obtener el compuesto del título (15,2 g).

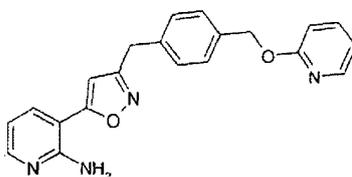
Ejemplo 1-2-5 de Fabricación: Cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroxiimilo



20 A una disolución metanólica (80 ml) de 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (15,2 g, 59 mmoles)) descrita en el Ejemplo 1-2-4 de Fabricación se añadió metóxido de litio (4,49 g, 118 mmoles), que se agitó durante 3 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo, y el disolvente se concentró a presión reducida. Una disolución de cloruro de metileno (100 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) del residuo así obtenido se enfrió hasta -66°C, y se le añadió cloruro de titanio (IV) (20,8 ml, 189 mmoles) mientras se agitaba. La disolución de la reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, y después se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de la reacción se vertió en agua con hielo y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y éter dietílico a la disolución de la reacción, que se separó. La capa orgánica se lavó con
25 agua tres veces y con disolución salina una vez. Las capas acuosas se combinaron, y se extrajeron con acetato de etilo dos veces. Las capas de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con agua tres veces y con disolución salina una vez. La capa orgánica previamente obtenida y la capa de acetato de etilo obtenida en este momento se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y sulfato de sodio, y se filtraron. Este filtrado se concentró a presión reducida, para obtener un producto bruto del compuesto del título (11,5 g).

35 El compuesto del título del Ejemplo 1 de Referencia también se puede sintetizar mediante los siguientes otros métodos 1 a 3.

Otro Método 1 del Ejemplo 1 de Referencia: 3-(3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

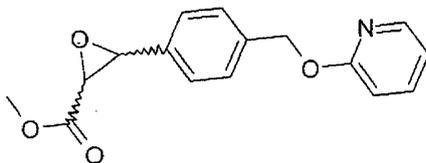


A una mezcla de cloruro de cinc (8,82 g) y tetrahydrofurano (130 ml) se añadieron, a 0°C, 3-etinil-piridin-2-ilamina (3,00 g, 98% de pureza), descrita en el Ejemplo 1-2-3 de Fabricación de la Publicación Internacional WO 07/052615, y cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroximoilo (17,4 g, 94% de pureza), descrito en el Ejemplo 1-2-5 de Fabricación. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se añadió gota a gota trietilamina (9,02 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a 28°C o menos usando un baño de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, y después se agitó durante 1 hora a 35°C. La mezcla de reacción se llevó hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo, y después se añadió una disolución acuosa de amoníaco para ajustar el pH a aproximadamente 8, y llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con disolución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (heptano:acetato de etilo = 3:2), después se llevó a cabo la cristalización usando un disolvente mixto de *tert*-butil metil éter y heptano, para obtener el compuesto del título (5,32 g).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,37 (4H, brs), 6,25 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 4,8, 7,7 Hz), 6,79 - 6,81 (1H, m), 6,89 (1H, ddd, J = 0,8, 5,0, 7,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,8, 7,7 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz), 8,17-8,18 (1H, m).

En el Otro Método 1 del Ejemplo 1 de Referencia, el material de partida, cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroximoilo, se sintetizó mediante el siguiente método.

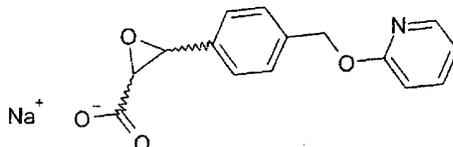
Ejemplo 1-3-1 de Fabricación: 3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-fenil)-oxiran-2-carboxilato de metilo



A una mezcla de 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldehído (24,8 g), descrito en el Ejemplo 1-1-2 de Fabricación, y tetrahydrofurano (160 ml) se añadió cloroacetato de metilo (10,2 ml) a -15°C, y después se le añadió, a la misma temperatura, metóxido de sodio (23,7 ml, disolución metanólica al 28%). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a 800 ml de agua con hielo que contenía ácido acético (6 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para la extracción, y después la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (30,2 g).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,51 (1H, d, J = 1,8 Hz), 3,83 (3H, s), 4,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,38 (2H, s), 6,81 (1H, td, J = 0,9, 8,4 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,9, 5,1, 7,1 Hz), 7,29 a 7,31 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,4 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 0,8, 2,0, 5,1 Hz).

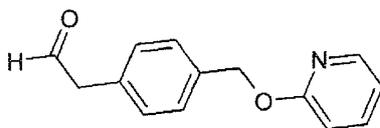
Ejemplo 1-3-2 de Fabricación: 3-(4-(Piridin-2-iloximetil)-fenil)-oxiran-2-carboxilato de sodio



A una mezcla de 3-(4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-oxiran-2-carboxilato de metilo (19,9 g), descrito en el Ejemplo 1-3-1 de Fabricación, y etanol (300 ml) se añadió a 0°C metóxido de sodio (14,2 ml, disolución metanólica al 28%), agua (1,3 ml) y tetrahydrofurano (100 ml) en ese orden, que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (200 ml) a la mezcla de reacción, y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, para obtener el compuesto del título (14,3 g).

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 3,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 3,88 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,33 (2H, s), 6,84 (1H, td, J = 0,9, 8,2 Hz), 6,94 (1H, ddd, J = 0,9, 5,1, 7,1 Hz), 7,29-7,31 (2H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,4 Hz), 8,12 (1H, ddd, J = 0,7, 2,0, 5,1 Hz).

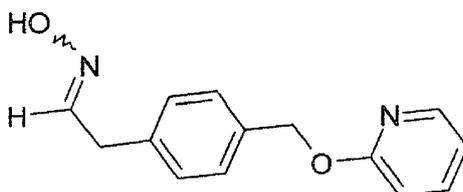
Ejemplo 1-3-3 de Fabricación: 4-(Piridin-2-iloximetil)-fenil-acetaldehído



5 Una mezcla de 3-(4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-oxiran-2-carboxilato de sodio (9,95 g), descrito en el Ejemplo de Fabricación 1-3-2, tolueno (200 ml), agua (120 ml) y ácido acético (16 ml) se agitó durante 90 minutos a 73°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para la extracción, y la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,82 g).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,70 (2H, d, J = 2,2 Hz), 5,38 (2H, s), 6,81 (1H, td, J = 0,8, 8,2 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,9, 5,1, 7,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 2,0, 7,1, 8,4 Hz), 8,18 (1H, ddd, J = 0,6, 2,0, 5,0 Hz), 9,75 (1H, t, J = 2,4).

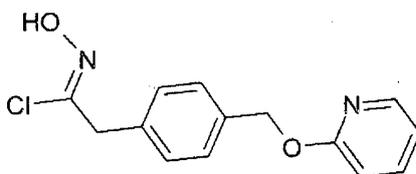
10 Ejemplo 1-3-4 de Fabricación: Oxima de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetaldehído (mezcla E/Z)



15 A una mezcla de sulfato de hidroxilamina (19,7 g) y agua (250 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (240 ml) a 0°C, que se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se añadió entonces gota a gota una mezcla de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetaldehído (27,3 g), descrito en el Ejemplo 1-3-3 de Fabricación, y metanol (250 ml), que se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración para obtener el compuesto del título (20,3 g) como una mezcla de isómeros E y Z.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,54 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,74 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,36 (2H+2H, s), 6,79-6,81 (1H+1H, m), 6,87-6,90 (1H+2H, m), 7,22-7,24 (2H+2H, m), 7,42-7,44 (2H+2H, m), 7,53 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,56-7,61 (1H+1H, m), 8,17-8,18 (1H+1H, m) (subrayado = E o Z).

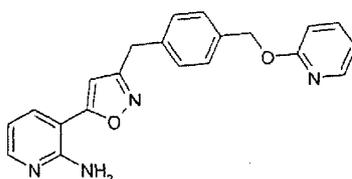
20 Ejemplo 1-3-5 de Fabricación: Cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroximoilo



25 A una mezcla de oxima de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetaldehído (mezcla E/Z) (132 mg), descrita en el Ejemplo 1-3-4 de Fabricación, y N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió N-clorosuccinimida (72,8 mg) a temperatura ambiente. Después, se sopló ácido clorhídrico gaseoso en la mezcla de reacción a la misma temperatura, que se agitó durante 90 minutos a la misma temperatura. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para la extracción, y después la capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de éter dietílico y heptano, para obtener el compuesto del título (123 mg).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,81 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,88-6,91 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,1), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m).

Otro Método 2 del Ejemplo 1 de Referencia: 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)isoxazol-5-il)piridin-2-ilamina



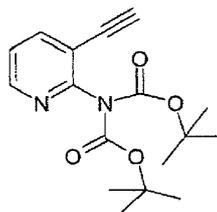
A una disolución diclorometánica (120 ml) de (3-(3-(4-(piridin-2-iloxi)metil)bencil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,8 g, aproximadamente 70% de pureza), descrito en el Ejemplo 1-4-2 de Fabricación,

se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (40 ml), que se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadió a 20°C o menos a la disolución de la reacción bicarbonato de sodio saturado acuoso, la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y después este producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice NH (heptano:acetato de etilo = 1:1). El disolvente se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió *tert*-butil metil éter, seguido de la filtración de los sólidos, y se obtuvo el compuesto del título (7,29 g).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,04 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,26 (2H, brs), 6,69 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,83-6,87 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,15 a 8,17 (1H, m).

El material de partida, (3-(3-(4-(piridin-2-iloxi)metil)encil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo, se sintetizó mediante el método siguiente.

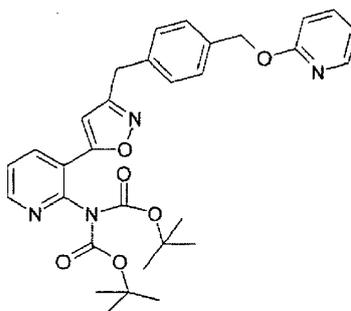
Ejemplo 1-4-1 de Fabricación: (3-Etilpiridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo



Se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente 3-etinil-piridin-2-ilamina (6,34 g), descrita en el Ejemplo 1-2-3 de Fabricación de la Publicación Internacional WO 07/052615, dicarbonato de di-*tert*-butilo (58,5 g), trietilamina (27,1 g), 4-dimetilaminopiridina (655 mg) y tetrahidrofurano (254 ml). Se añadió gel de sílice a la disolución de la reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. El gel de sílice así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano: acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (15 g) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,32 (18H, s), 4,59 (1H, s), 7,39-7,44 (1H, m), 7,99-8,03 (1H, m), 8,46-8,48 (1H, m).

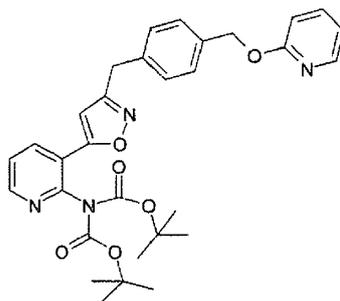
Ejemplo 1-4-2 de Fabricación: (3-(3-(4-((piridin-2-iloxi)metil)encil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo



A una disolución tetrahidrofuránica (200 ml) de (3-etinilpiridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo (12 g), descrito en el Ejemplo 1-4-1 de Fabricación, 2-(4-(2-nitro-etil)-enciloxi)-piridina (19,4 g), descrita en el Ejemplo 1-1-4 de Fabricación, y 4-dimetilaminopiridina (230 mg) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (28,8 g) durante un período de 8 horas y en cuatro lotes, a temperatura ambiente mientras se agitaba. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 22 horas a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice a la disolución de la reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. El gel de sílice así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 3:1, y después 2:1) para obtener una sustancia oleosa (11,8 g que contiene aproximadamente 70% de la sustancia diana) que contiene el compuesto del título.

(3-(3-(4-((piridin-2-iloxi)metil)encil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo del Ejemplo 1-4-2 de Fabricación también se puede sintetizar mediante el siguiente Otro Método 1 ó 2.

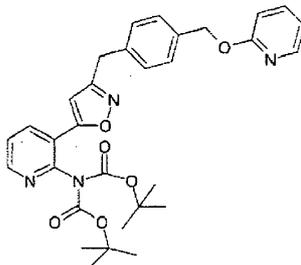
Ejemplo 1-5-1 de Fabricación: (3-(3-(4-((piridin-2-iloxi)metil)encil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*tert*-butilo (Otro Método 1 del Ejemplo 1-4-2 de Fabricación)



5 A una disolución tetrahidrofuránica (20 ml) de (3-etilpiridin-2-il)imida dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,0 g), descrito en el Ejemplo 1-4-1 de Fabricación, 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (2,44 g), descrita en el Ejemplo 1-1-4 de Fabricación, y trietilamina (0,086 μ l) se añadió isocianato de fenilo (2,8 ml) durante un período de 5,5 horas y en cuatro lotes, a 50°C mientras se agitaba. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a 50°C. Se añadió gel de sílice NH a la disolución de la reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. El gel de sílice NH así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice NH (heptano:acetato de etilo = 3:1). La disolución así obtenida se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 3:1, y después 2:1) para obtener el compuesto del título (2,2 g) como una sustancia oleosa.

10 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,18 (18H, s), 4,07 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,83-6,86 (1H, m), 6,96-7,01 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,34 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz).

15 **Ejemplo 1-6-1 de Fabricación: (3-(3-(4-((Piridin-2-iloxi)metil)bencil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)imida dicarbonato de di-*terc*-butilo (Otro Método 2 del Ejemplo 1-4-2 de Fabricación)**

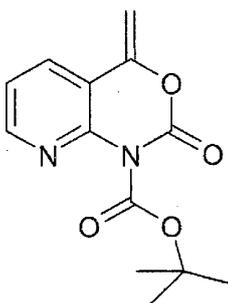


20 Se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente éster *terc*-butílico del ácido 4-metilen-2-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-1-carboxílico (1,48 g), descrito en el Ejemplo 1-6-2 de Fabricación, 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (2,9 g), descrita en el Ejemplo 1-1-4 de Fabricación, dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,14 g), 4-dimetilaminopiridina (68,6 mg) y tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió gel de sílice a la disolución de la reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. El gel de sílice así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 3:1, después 1:1, y después 1:2) para obtener el compuesto del título (2,1 g) como una sustancia oleosa.

25 Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,18 (18H, s), 4,07 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,83-6,86 (1H, m), 6,96-7,01 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,34 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz).

El material de partida, éster *terc*-butílico del ácido 4-metilen-2-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-1-carboxílico, se sintetizó mediante el siguiente método.

30 **Ejemplo de Fabricación 1-6-2: Éster *terc*-butílico del ácido 4-metilen-2-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-1-carboxílico**

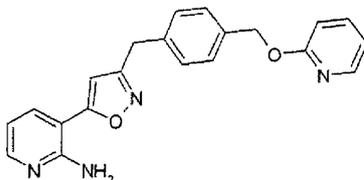


5

Se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente 1-(2-amino-piridin-3-il)-etanona (990 mg), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,92 g), 4-dimetilaminopiridina (88,8 mg), trietilamina (4,95 ml) y tetrahidrofurano (16,5 ml). Se añadió gel de sílice a la disolución de la reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. El gel de sílice así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (1,48 g) como una sustancia oleosa.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,56 (9H, s), 5,01 (1H, d, J = 3,6 Hz), 5,45 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz).

Otro Método 3 del Ejemplo 1 de Referencia: 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



10

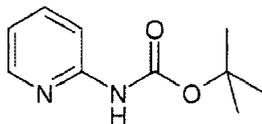
15

Una mezcla de 2-(4-(5-yodo-isoxazol-3-ilmetil)-benciloxi)-piridina (200 mg), descrita en el Ejemplo 1-8-2 de Fabricación, ácido 2-N-butoxicarbonil-3-piridinborónico (134 mg), descrito en el Ejemplo 1-7-2 de Fabricación, carbonato de sodio (82 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (59 mg), 1,2-dimetoxietano (6 ml) y agua (1 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 80°C. Esta mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Después de que el filtrado se adsorbió a gel de sílice, se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 4:1 hasta 1:1 hasta acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (116 mg).

El material de partida, ácido 2-N-butoxicarbonil-3-piridinborónico, se sintetizó mediante el método siguiente.

20

Ejemplo de Fabricación 1-7-1: Éster *terc*-butílico del ácido piridin-2-il-carbámico

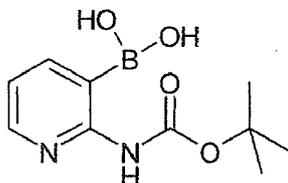


25

A una disolución de alcohol *terc*-butílico (650 ml) y carbonato de di-*terc*-butilo (24 g) se añadió lentamente 2-aminopiridina (9,4 g). Esta mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Esta disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (18 g).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,23 hasta 8,24 (1H, m), 9,72 (1H, brs).

Ejemplo de Fabricación 1-7-2: Ácido 2-N-butoxicarbonil-3-piridinborónico



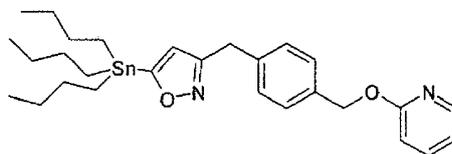
30

Una disolución tetrahidrofuránica (400 ml) de éster *terc*-butílico de ácido piridin-2-il-carbámico (16 g) descrito en el Ejemplo 1-7-1 de Fabricación y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (25 g) se enfrió hasta -70°C, después se añadió gota a gota durante un período de 1 hora n-butil-litio (78 ml, disolución heptánica 2,64M), que se agitó durante 10 minutos. Esta mezcla se calentó hasta una temperatura entre -10°C y -6°C, que se agitó durante 2 horas a esa temperatura. La disolución se enfrió de nuevo hasta -70°C, y se añadió gota a gota durante un período de 1 hora borato de triisobutilo (58 g). Esta mezcla se calentó hasta 0°C, y después se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se añadió éter al sólido amarillo así producido, que se agitó, y después el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con éter y agua. Este sólido se secó a presión reducida, para obtener el compuesto del título (14 g).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,32-1,41 (9H, m), 6,80-6,84 (1H, m), 7,95-8,13 (2H, m).

En el Otro Método 3 del Ejemplo 1 de Referencia, el material de partida, 2-(4-(5-yodo-isoxazol-3-ilmetil)-benciloxi)-piridina, se sintetizó mediante el método siguiente.

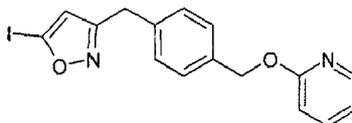
Ejemplo 1-8-1 de Fabricación: 2-(4-(5-Tri-n-butilestannil-isoxazol-3-ilmetil)-benciloxi)-piridina



A una disolución tetrahidrofuránica (90 ml) de tri-n-butiletinilestano (3 g), 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (4,9 g) descrita en el Ejemplo 1-1-4 de Fabricación, y 4-dimetilaminopiridina (116 mg) se añadió una disolución tetrahidrofuránica (30 ml) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,3 g), que se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. A esta mezcla se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se adsorbió a gel de sílice, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (5,3 g).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,81-0,85 (9H, m), 1,08-1,12 (6H, m), 1,23-1,30 (6H, m), 1,46-1,54 (6H, m), 4,00 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,83-6,86 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,25 a 7,26 (2H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,17 (1 H, m).

Ejemplo 1-8-2 de Fabricación: 2-(4-(5-yodo-isoxazol-3-ilmetil)-benciloxi)-piridina

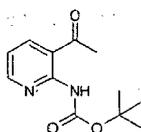


A una disolución tetrahidrofuránica (15 ml) de 2-(4-(5-tri-n-butilestannil-isoxazol-3-ilmetil)-benciloxi)-piridina (5,1 g) descrita en el Ejemplo 1-8-1 de Fabricación se añadió a 0°C yodo (2,5 g). Esta mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadieron a esta mezcla una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (heptano:acetato de etilo = 10:1 hasta 4:1) para obtener el compuesto del título (2,4 g).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,99 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,66 (1H, s), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 8,16-8,17 (1 H, m).

Ahora se describirá otro método para el ejemplo de fabricación de 3-(3-(4(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina descrita en el Ejemplo 1 de Referencia.

[Ejemplo 2 de Referencia] Síntesis de (3-acetilpiridin-2-il)carbamato *terc*-butilo

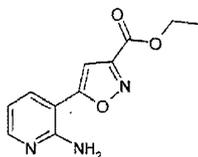


Una mezcla de 1-(2-aminopiridin-3-il)etanona (50 g, 368 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (120 g, 552 mmoles) y *terc*-butanol (200 ml) se agitó a 90°C durante tres horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, el

disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió n-heptano (500 ml) al residuo, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (77 g) como un sólido amarillo.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,54 (9H, s), 2,64 (3H, s), 7,03 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 10,82 (1H, brs).

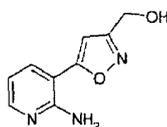
5 [Ejemplo 3 de Referencia] Síntesis de 5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo



10 A una disolución de (3-acetil-piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 2,29 mmoles) y oxalato de dietilo (669 mg, 4,58 mmoles) en tolueno (5,0 ml) se añadió de *tert*-butóxido de potasio (514 mg, 4,58 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, que se agitó durante dos horas. Después de la adición de tolueno (5,0 ml) y de agitar durante una hora, se le añadió *tert*-butóxido de potasio (257 mg, 2,29 mmoles), y la disolución se agitó durante dos horas. Se añadieron a la mezcla de reacción hidrocloreto de hidroxilamina (477 mg, 6,87 mmoles) y etanol (10 ml), que se agitó durante una hora, se le añadió agua (1,0 ml), y la disolución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se le añadió agua (30 ml), y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, la disolución se concentró. El residuo concentrado se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió trietilamina (192 mg), y la disolución se agitó a 80°C durante seis horas. Después de enfriar, se le añadió agua, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (443 mg) como un sólido blanco.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,40 (2H, s), 6,79 (1H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 6,91 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 2,0, 5,2 Hz).

[Ejemplo 4 de Referencia] Síntesis de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol

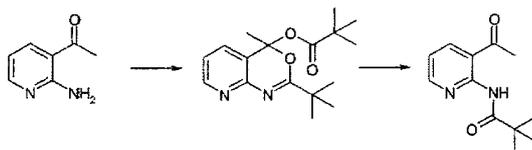


25 A una suspensión de 5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-carboxilato de metilo (381 mg, 1,63 mmoles) en tetrahidrofurano (3,8 ml) y etanol (3,8 ml) se añadió borohidruro de sodio (201 mg, 4,89 mmoles) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, que se agitó a 0°C durante una hora y a 20°C durante 21 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota, con enfriamiento en un baño de agua con hielo, ácido clorhídrico 2N (2,46 ml, 4,89 mmoles), que se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se añadió gota a gota, con enfriamiento en un baño de agua con hielo, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% para hacerla básica, la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (1,4 ml), a la mezcla de reacción se añadió a 0°C borohidruro de sodio (67 mg, 1,63 mmoles), que se lavó con metanol (1,4 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante una hora, la disolución se agitó a 60°C durante cinco horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota, con enfriamiento en un baño de agua con hielo, ácido clorhídrico 1N (1,63 ml, 1,63 mmoles), que se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir gota a gota, con enfriamiento en un baño de agua con hielo, hidróxido de sodio acuoso 1 N para hacerla básica, la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (258 mg) como un sólido amarillo pálido.

40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,27 (2H, s), 6,72 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 6,90 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

Los Ejemplos 5 a 10 de Referencia son otros métodos de síntesis para los Ejemplos 3 y 4 de Referencia.

[Ejemplo 5 de Referencia] Síntesis de N-(3-acetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida

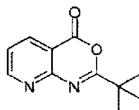


- 5 A una mezcla de 1-(2-aminopiridin-3-il)etanona (272 mg, 2 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,2 mmoles), trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmoles) y tolueno (2 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de pivaloilo (0,52 ml, 4,2 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a 60°C durante cinco horas. Después de que se confirmó la formación de pivalato de 2-*tert*-butil-4-metil-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ilo*, a la mezcla de reacción se añadieron agua (2 ml) y ácido clorhídrico 5N (0,8 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se separó, se añadió a la capa acuosa hidróxido de sodio acuoso 5N (1 ml) y se extrajo con tolueno. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (415 mg).
- 10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (9H, s), 2,64 (3H, s), 7,10 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

* pivalato de 2-*tert*-butil-4-metil-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ilo

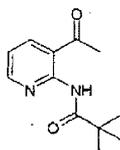
- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,09 (9H, s), 1,32 (9H, s), 2,05 (3H, s), 7,14 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).
- 15 Los Ejemplos 6 y 7 de Referencia son otros métodos de síntesis para el Ejemplo 5 de Referencia.

[Ejemplo 6 de Referencia] Síntesis de 2-*tert*-butil-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona



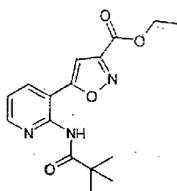
- 20 A una mezcla de ácido 2-aminonicotínico (13,8 g, 100 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (1,2 g, 10 mmoles), trietilamina (55,8 ml, 400 mmoles) y N-metilpirrolidona (140 ml, 42 mmoles) se añadió gota a gota a 0°C cloruro de pivaloilo (24,1 g, 200 mmoles), y después de que la adición gota a gota se terminó, se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo con tolueno, y la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Después de que la disolución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo, que se suspendió y se agitó a 0°C, que se filtró para obtener el compuesto del título (16,6 g).
- 25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,45 (9H, s), 7,48 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,97 (1 H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

[Ejemplo 7 de Referencia] Síntesis de N-(3-acetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida



- 30 A una mezcla de 2-*tert*-butil-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (10,2 g, 50 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota a -78°C bromuro de metilmagnesio (disolución tetrahidrofuránica 0,97M, 100 ml, 97 mmoles), y después de que la adición gota a gota se terminó, se agitó a -78°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, que se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de cloruro de amonio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (9,1 g).
- 35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (9H, s), 2,64 (3H, s), 7,10 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

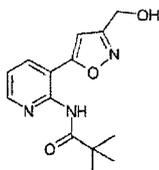
[Ejemplo 8 de Referencia] Síntesis de 5-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo



5 A una mezcla de N-(3-acetil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (8,08 g, 36,7 mmoles), oxalato de dietilo (10,0 ml, 73,4 mmoles) y etanol (36 ml) se añadió a -25°C *tert*-butóxido de potasio (8,23 g, 73,4 mmoles), que se agitó a -25°C durante una hora. Se añadió agua (72 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a la temperatura ambiente, se
10 añadió tolueno (36 ml), se separó, y la capa acuosa obtenida se lavó adicionalmente con tolueno (36 ml). A la disolución se añadió ácido clorhídrico 5N (14 ml) e hidrocloreto de hidroxilamina (5,10 g, 73,4 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de sodio acuoso 5N (14 ml), que se extrajo con tolueno, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron etanol (35 ml) y trietilamina (5 ml) al residuo obtenido, que se agitó a 80°C hasta 85°C durante seis horas. Se añadió n-heptano (105 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (6,90 g).

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,19 (9H, s), 1,32 (3H, t), 4,37 (4H, q), 7,12 (1 H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,58 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz), 10,03 (1H, s).

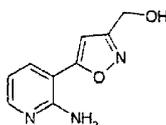
[Ejemplo 9 de Referencia] Síntesis de N-{3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}-2,2 dimetilpropanamida



15 A una mezcla de 5-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo (111 g, 350 mmoles), etanol (110 ml) y tetrahidrofurano (350 ml) se añadió a temperatura ambiente borohidruro de sodio (13,2 g, 350 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua (350 ml) y ácido clorhídrico 5N (90 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió hidróxido de
20 sodio acuoso 5N (110 ml), la disolución se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano, y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (83,8 g) como un sólido amarillo, contaminado parcialmente con [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,20 (9H, s), 4,52 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,53 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,70 (1 H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,19 (1H, dd, $J = 5,6, 7,6$ Hz), 8,53 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz), 9,89 (1H, brs).

25 [Ejemplo 10 de Referencia] Síntesis de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol

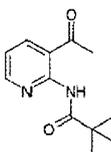


30 A una mezcla de N-{3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida (82,8 g) obtenida en el Ejemplo 9 de Referencia y metanol (350 ml) se añadió a temperatura ambiente hidróxido de sodio acuoso 5N (350 ml), que se agitó a 57°C hasta 60°C durante 14 horas. Se añadió ácido acético (100 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (42,2 g) como un sólido blanco grisáceo.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,54 (2H, s), 5,57 (1H, brs), 6,25 (2H, brs), 6,71 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 6,90 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz).

Los Ejemplos 11 a 13 de Referencia son otros métodos de síntesis de los Ejemplos 5 a 10 de Referencia.

[Ejemplo 11 de Referencia] Síntesis de N-(3-acetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida



Después de que se añadió a un reactor de 1500 l 1-(2-aminopiridin-3-il)etanona (40,0 kg, 294 moles), se lavó con tolueno (aproximadamente 15 kg). Entonces, después de que se añadió tolueno hasta que hubo 347 kg de tolueno en total, se le añadió cloruro de pivaloilo (53,1 kg, 1,5 M/M). Se le añadió gota a gota a una temperatura interna de 30°C o menos trietilamina (23,8 kg, 0,8 M/M), y la disolución se agitó a una temperatura interna de 20 hasta 30°C durante una hora o más. Después de que se añadió nuevamente gota a gota a una temperatura interna de 30°C o menos trietilamina (23,8 kg, 0,8 M/M), la disolución se agitó a una temperatura interna de 20 hasta 30°C durante dos horas o más, se confirmó mediante HPLC que la reacción había terminado.

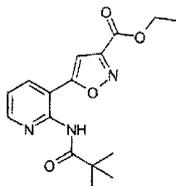
Con enfriamiento en salmuera, se añadió gota a gota, a una temperatura interna de 30°C o menos, agua (100 l), después se le añadió gota a gota a una temperatura interna de 30°C o menos ácido clorhídrico al 35% (49,0 kg, 1,6 M/M). Después de que la disolución de la reacción se agitó durante cinco minutos, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos o más, y la capa inferior (a) se separó en un recipiente de poly. Después de que se le añadió agua (100 l) y la disolución se agitó durante cinco minutos, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos o más. Después de que la capa inferior (c) se separó en un recipiente de poly y se eliminó la capa superior (d), la capa inferior (a) y la capa inferior (c) se devolvieron al reactor de 1500 l. Con enfriamiento con salmuera, se le añadió acetato de etilo (289 kg), entonces, después de que se añadió gota a gota a una temperatura interna de 30°C o menos una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48,7% (43,4 kg, 1,8 M/M) y la disolución se agitó durante cinco minutos, se confirmó con un papel de ensayo UNIV que el pH de la capa inferior era de 8 a 9. Después de dejar reposar durante 15 minutos o más, la capa inferior (e) y la capa superior (f) se separaron una de la otra, y la capa inferior (e) se devolvió al reactor de 1500 l. Después de que se le añadió acetato de etilo (144 kg) y la disolución se agitó durante cinco minutos, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos o más, y la capa inferior (g) y la capa superior (h) se separaron la una de la otra. Después de que la capa inferior (g) se devolvió al reactor de 1500 l, se le añadió acetato de etilo (144 kg) y la disolución se agitó durante cinco minutos, la disolución se dejó reposar durante 15 minutos o más. Tras eliminar la capa inferior (i), la capa superior (f) y la capa superior (h) se devolvieron al reactor de 1500 l, que se lavó con acetato de etilo (aproximadamente 15 kg).

La capa orgánica devuelta al reactor de 1500 l se concentró a presión reducida (agua caliente a 50°C), y la concentración se detuvo una vez que estuvo en el punto de tiempo en el que el concentrado alcanzó aproximadamente 200 l. El concentrado se eliminó en recipientes SUS, y el interior del reactor se lavó con tolueno (17 kg). Aproximadamente la mitad de la cantidad del concentrado eliminado se colocó en un reactor de 300 l, y se lavó con tolueno (9 kg). El concentrado se concentró adicionalmente a presión reducida (agua caliente a 50°C), y cuando disminuyó la cantidad de la destilación del condensador, el concentrado restante se colocó en el reactor de 300 l, y se lavó con tolueno (9 kg). Se volvió a comenzar la concentración a presión reducida (agua caliente a 50°C hasta 70°C). En el punto de tiempo en que casi no había destilación, se comenzó el enfriamiento con agua, y se le añadió tolueno (52 kg) a una temperatura interna de 50°C o menos. Se volvió a comenzar la concentración a presión reducida (agua caliente a 50 hasta 80°C). La concentración se detuvo en el punto de tiempo en el que ya no se observó destilación a una temperatura externa de 80°C, y a un nivel de presión reducida de -0,090 MPa o mayor, y se añadió etanol (61 kg) a una temperatura interna de 20 hasta 30°C.

En una atmósfera de nitrógeno, la disolución etanólica dentro del bote se eliminó en un recipiente SUS, y el bote se lavó con etanol (13 kg). Después de que la disolución eliminada se añadió al reactor de 1500 l, se lavó con etanol (13 kg) para obtener una disolución etanólica del compuesto del título (que contiene 69,4 kg del compuesto diana; rendimiento: 107,3%).

Condiciones de HPLC: Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 µm, 150 x 4,6 mm.I.D., YMC), fase móvil: acetonitrilo/agua/acetato de amonio = 300/700/1 hasta 900/100/1 (v/v/p).

[Ejemplo 12 de Referencia] Síntesis de 5-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo



En una corriente de gas nitrógeno, se añadió oxalato de dietilo (64,4 kg, 1,5 M/M) a la disolución etanólica de N-(3-acetil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropanamida (294 moles, suponiendo que el rendimiento de la etapa anterior era 100%) en el reactor de 1500 l. Se comenzó la circulación de salmuera, y se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 10°C o menos, una disolución etanólica preenfriada de *tert*-butóxido de potasio al 22% (212,5 kg, 1,45 M/M). Después de agitar a una temperatura interna de -5 a 10°C durante 30 minutos o más, se confirmó mediante HPLC que la reacción había terminado.

A continuación, se le añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (40,8 kg, 2,0 M/M) a una temperatura interna de 10°C o menos, y la disolución se agitó a una temperatura interna de 10°C o menos durante una hora o más. A continuación,

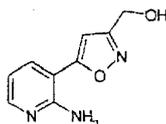
se le añadió gota a gota a una temperatura interna de 20°C o menos, etanol hidratado preparado y enfriado de antemano (etanol (15,3 kg)/agua (5,2 kg)), mientras se observaba el calentamiento, y se añadió agua (582 l) gota a gota a una temperatura interna de 30°C o menos. Cambiando a circulación de agua caliente (28°C), se le añadió, a una temperatura interna de 20 hasta 30°C, 4-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}-2-(hidroxiimino)-4-oxobutanoato de etilo (aproximadamente 10 g). Después de confirmar visualmente la precipitación de sólidos, la suspensión se agitó toda la noche a una temperatura interna de 15 a 25°C. Después se confirmó mediante HPLC que la reacción había terminado, y se le añadió gota a gota a una temperatura interna de 10 a 25°C una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48,7% hasta que el pH de la disolución fue de 6,50 a 7,00 (18,1 kg usados). Después de agitar a una temperatura interna de 10 hasta 20°C durante tres horas o más, se llevó a cabo la separación sólido-líquido con una centrifuga dividida en seis veces. En cada centrifugación, después de lavar la torta con etanol hidratado (etanol (2,4 kg)/agua (12 kg)) preparado de antemano, la torta se lavó con agua hasta que el color del lavado fue incoloro transparente (aproximadamente 200 l). Después, la separación centrífuga se continuó adicionalmente durante 30 minutos o más, y se retiró un sólido húmedo en una bolsa de polybag. A continuación, en un secador de estantería, bajo circulación de agua caliente a 45 a 50°C, el sólido húmedo se secó a presión reducida para obtener un sólido (71,52 kg).

A continuación, el sólido obtenido anteriormente (71,45 kg) se añadió al reactor de 1500 l y se lavó con etanol (aproximadamente 7 kg). Después, se le añadió etanol hasta 226 kg en total y trietilamina (21,6 kg, 1 M/M). Se comenzó la circulación de agua caliente (75°C), la disolución se agitó a una temperatura interna de 70 a 75°C durante 14 a 16 horas, y se confirmó mediante HPLC que la reacción había terminado. A continuación, se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 55 a 75°C, n-heptano (488,7 kg). Después, se le añadió a una temperatura interna de 50 a 53°C 5-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo (aproximadamente 5 g), y se confirmó visualmente que precipitó un sólido a una temperatura interna de 45 a 50°C. Entonces, después de que la temperatura del agua caliente se disminuyó gradualmente, enfriando hasta una temperatura interna de 15°C o menor, adicionalmente, mediante enfriamiento con salmuera o con agua fría, la disolución se agitó toda la noche a una temperatura interna de 0 a 10°C. Usando un aparato de filtración, la suspensión se filtró y se lavó con una disolución mixta de n-heptano / etanol (n-heptano (70 kg)/etanol (10 kg)), seguido de n-heptano (80 kg). Tras de que se llevó a cabo el secado en nitrógeno durante 15 minutos o más subsiguientes, se retiró un sólido húmedo a un recipiente SUS. En un secador de estantería bajo circulación de agua caliente a 45 a 50°C, el sólido húmedo se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (54,55 kg, rendimiento: 58,6%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,19 (9H, s), 1,32 (3H, t), 4,37 (4H, q), 7,12 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 10,03 (1H, s).

Condiciones de HPLC: Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150 × 4,6 mmI.D., YMC), fase móvil: acetonitrilo/agua/acetato de de amonio = 300/700/1 hasta 900/100/1 (v/v/p).

[Ejemplo 13 de Referencia] Síntesis de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol



Bajo una corriente de gas nitrógeno, se añadió a un reactor de 1500 l 5-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de metilo (54,5 kg, 172 moles), y se lavó con metanol (4,9 kg). Después, se le añadió metanol hasta que hubo 108 kg de metanol en total, y se añadió consecutivamente trietilamina (8,7 kg, 0,5 M/M). Después de que se comenzó la circulación con agua caliente (60°C), la disolución se agitó a una temperatura interna de 50 a 60°C durante dos horas o más, y se confirmó mediante HPLC (Condición 1) que la reacción había terminado.

A continuación, se comenzó el enfriamiento con agua, y se le añadió, a una temperatura interna de 30°C o menos, tetrahidrofurano (121 kg). Cambiando a enfriamiento con salmuera, bajo una corriente de gas nitrógeno, a una temperatura interna de 0 a 10°C, se le añadió borohidruro de sodio (7,15 kg, 1,1 M/M), repartido durante 5 horas o más. Después de que se terminó la adición de borohidruro de sodio, la camisa se cambió a circulación con agua fría (4,0°C), y la disolución se agitó toda la noche a una temperatura interna de 0 a 10°C. Al día siguiente, a una temperatura interna de 0 a 10°C, se le añadió borohidruro de sodio (1,30 kg, 0,2 M/M), repartido durante una hora o más. La camisa se cambió a agua fría, la temperatura interna se calentó hasta 20 a 30°C durante tres horas o más, y posteriormente, se llevó a cabo la agitación toda la noche a una temperatura interna de 20 a 30°C. Al día siguiente, se comprobó mediante HPLC cómo transcurría la reacción, y puesto que la reacción casi no transcurrió, la disolución se enfrió nuevamente y se añadió de forma repartida, a una temperatura interna de 0 a 10°C, borohidruro de sodio (1,30 kg, 0,2 M/M). Después de agitar a una temperatura interna de 0 a 10°C durante una hora o más, la camisa se cambió a circulación de agua fría y se calentó hasta una temperatura interna de 15 a 25°C durante dos horas o más. Después de agitar durante una hora o más, se confirmó mediante HPLC (Condición 1) que la reacción había terminado, y la disolución se agitó toda la noche.

Al día siguiente, después de que se le añadió gota a gota a una temperatura interna de 50°C o menos una disolución acuosa de 48,7% de hidróxido de sodio (71 kg, 5M/M), a continuación se le añadió, gota a gota a una temperatura interna de 50°C o menos, agua (133 l). Se comenzó la circulación de agua caliente (50 a 80°C), y después de agitar a una temperatura interna de 50 a 60°C durante 20 horas o más, se confirmó mediante HPLC (Condición 2) que la reacción había terminado.

A continuación, bajo enfriamiento con agua, se añadió gota a gota agua (73 l). Después de cambiar a enfriamiento con agua fría (15°C), se le añadió [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol a una temperatura interna de 15 a 30°C, y se confirmó la precipitación de un sólido, se le añadió gota a gota agua (218 l), después, bajo enfriamiento con salmuera, se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 15 a 30°C, ácido clorhídrico al 35% (115 kg) que se lavó con agua (3 l). Después de agitar a una temperatura interna de 15 a 30°C durante cinco minutos o más, se confirmó con un peachímetro que el pH de la disolución de la reacción era de 4,00 a 5,00, y la disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante una hora o más. Después, se le añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48,7% (17,1 kg empleados) hasta que el pH de la disolución fue de 7,00 a 8,00, y la disolución se dejó reposar toda la noche. Al día siguiente, después de que se comenzó la agitación y la reducción de la presión y se confirmó la destilación desde el condensador, se comenzó la circulación de agua caliente (40°C). La concentración se llevó a cabo durante una hora o más en las condiciones de agua caliente (35 a 45°C), 68 cm Hg o más de nivel de presión reducida, y temperatura interna de 30°C o más. La presión reducida se liberó bajo nitrógeno, y el sólido pegado a la pared del reactor se lavó a conciencia con agua (aproximadamente 20 l). La disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante tres horas o más y se dejó reposar toda la noche. Al día siguiente, se confirmó que la temperatura interna estaba en un intervalo de 15 a 25°C, la disolución en suspensión se separó sólido-líquido con una centrifuga, dividida en dos etapas. En cada centrifugación, el sólido se lavó con agua (aproximadamente 200 l), después de drenar, la separación centrífuga se llevó a cabo durante una hora, y después el sólido húmedo se recogió en una bolsa de polybag. Entonces, en un secador de estantería, bajo circulación de agua caliente a 45 hasta 50°C, el sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (26,57 kg, rendimiento: 80,9%).

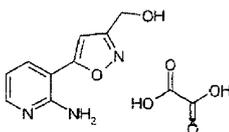
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,54 (2H, s), 5,57 (1H, brs), 6,25 (2H, brs), 6,71 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,90 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 1,6, 7,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz).

Condición 1 de HPLC: columna: YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150 x 4,6 mm.I.D., YMC), fase móvil: acetonitrilo/agua/acetato de de amonio = 300/700/1 hasta 900/100/1 (v/v/p).

Condición 2 de HPLC: Columna: YMC-Pack ODS-AQ (5 μm, 150 x 4,6 mm.I.D., YMC), fase móvil: acetonitrilo/agua/ácido fosfórico al 85%/1-octano-sulfonato de sodio = 161,3/838,7/1/1,1 hasta 900/100/1/1,1 (v/v/v/p).

Los Ejemplos 14 a 15 de Referencia son otros métodos de síntesis para el Ejemplo 10 de Referencia.

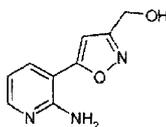
[Ejemplo 14 de Referencia] Síntesis de oxalato de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol



A una mezcla de 5-{2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,17 g, 10 mmoles), etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,38 g, 10 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó toda la noche bajo un enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en cinco partes iguales, de las que una se añadió a hidróxido de sodio acuoso 5N (2 ml), que se agitó toda la noche a 55°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, que se extrajo con una mezcla de metil-*tert*-butil-éter y tetrahidrofurano, y se añadió ácido oxálico (0,18 g, 2 mmoles) a la capa orgánica. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (0,39 g) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,54 (2H, s), 6,31 (2H, brs), 6,72 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 6,89 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

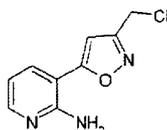
[Ejemplo 15 de Referencia] Síntesis de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol



A una mezcla de oxalato de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol (0,39 g) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 5N (0,5 ml) a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (0,18 g) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,54 (2H, s), 5,57 (1H, brs), 6,25 (2H, brs), 6,71 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 6,90 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz).

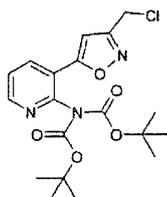
[Ejemplo 16 de Referencia] Síntesis de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina



5 A una mezcla de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol (0,19 g, 1 mmol) y N,N-dimetilacetamida (1 ml) se añadió una mezcla de cloruro de tionilo (0,15 ml, 2 mmoles), benzotriazol (0,26 g, 2,2 mmoles) y tetrahidrofurano (1 ml) bajo un enfriamiento con hielo, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua e hidróxido de sodio acuoso 5N para hacerla básica, después se extrajo con acetato de etilo, y la
10 capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,21 g) como un sólido amarillo pálido.

Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,84 (2H, s), 6,31 (2H, brs), 6,72 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 7,04 (1H, s), 7,91 (1H, dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz).

[Ejemplo 17 de Referencia] Síntesis de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo

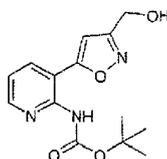


15 A una mezcla de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina (420 mg, 2,01 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (26,8 mg, 0,220 mmoles), y tetrahidrofurano (2,1 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (924 mg, 4,24 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó. Después de 25 horas, a la disolución de la reacción se añadió agua y se extrajo con tolueno, después la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5%, y el disolvente se evaporó a
20 presión reducida para obtener el compuesto del título (880 mg) como un producto oleoso amarillo pálido.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (18H, s), 4,63 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,62 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz).

Los Ejemplos 18 a 21 de Referencia son otros métodos de síntesis para los Ejemplos 9 a 10 de Referencia y los Ejemplos 16 a 17 de Referencia.

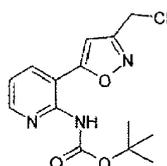
25 **[Ejemplo 18 de Referencia] Síntesis de {3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo**



30 A una mezcla de 5-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]piridin-3-il]isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,59 g, 5 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,31 g, 6 mmoles) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 4-dimetilaminopiridina (61 mg, 0,5 mmoles) a temperatura ambiente, que se agitó a la temperatura ambiente durante una hora y después se agitó a 60°C durante seis horas. A la mezcla de reacción se añadieron etanol (2,5 ml) y borohidruro de sodio (0,57 g, 15 mmoles), que se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,60 g).

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 4,83 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,51 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz).

[Ejemplo 19 de Referencia] Síntesis de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo

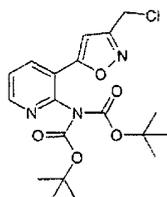


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió benzotriazol (3,55 g, 29,5 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (10 ml), y se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,06 ml, 26,8 mmoles) bajo enfriamiento con agua con hielo para preparar una disolución de cloruro de tionilo-benzotriazol (1:1,1) en N,N-dimetilacetamida.

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió {3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}carbamato de *tert*-butilo (781 mg, 2,68 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2,7 ml). A la disolución se añadió gota a gota, bajo enfriamiento con agua con hielo, la disolución anterior de cloruro de tionilo-benzotriazol (1:1,1) en N,N-dimetilacetamida (6 ml, 14,4 mmoles), que se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora y 20 minutos, bajo enfriamiento con agua con hielo, se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de tionilo-benzotriazol (1:1,1) en N,N-dimetilacetamida (2,2 ml, 5,12 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Bajo enfriamiento con agua con hielo, a la disolución de la reacción se añadieron hidróxido de sodio acuoso 1 N y *tert*-butilmetiléter para hacerla básica, y después se extrajo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 0,5 N y cloruro de sodio acuoso al 5%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un cuerpo
10
15

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 4,65 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,44 (1H, brs), 8,01 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

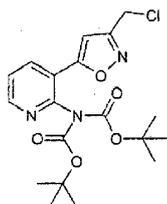
[Ejemplo 20 de Referencia] Síntesis de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo



20 Una materia bruta de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}carbamato de *tert*-butilo (1,13 g, 3,17 mmoles) se disolvió en tetrahydrofurano (7,0 ml), se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (761 mg, 3,49 mmoles) bajo enfriamiento con agua con hielo, y se lavó con THF (3,0 ml). Entonces, después de que se le añadió 4-dimetilaminopiridina (39,1 mg, 0,317 mmoles), la disolución se agitó a temperatura ambiente. Después de cinco
25 horas bajo enfriamiento con agua con hielo, a la disolución de la reacción se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso al 5% y se extrajo. Después de que la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5% y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,14 g) como un sólido amarillo pálido.

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (18H, s), 4,63 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

[Ejemplo 21 de Referencia] Síntesis de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo



35 Bajo una corriente de gas nitrógeno, se añadieron a un reactor 1 de 500 l [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol (26,00 kg, 136,0 moles) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (143 kg, 5,5 p/p, se reservó una porción para el lavado a conciencia), y se comenzó la agitación. La disolución se agitó a una temperatura interna de 35 a 45°C durante una hora o más, y se enfrió después de la disolución de [5-(2-aminopiridin-3-il)isoxazol-3-il]metanol. Se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 5 a 25°C, cloruro de tionilo (19,40 kg, 163,1 moles, 1,2 M/M). Después de que se

terminó la adición gota a gota, el cloruro de tionilo se lavó a conciencia con la 1,3-dimetil-2-imidazolidinona reservada, la disolución se agitó a una temperatura interna de 5 a 25°C durante 12 horas o más. Después de que el final de la reacción se confirmó mediante análisis mediante HPLC, se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 0 a 25°C, una disolución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al 36% (disolución mixta entre una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (15,9 kg; 190,8 moles, 1,4 M/M como hidróxido de sodio) y agua (5,3 kg, 0,2 p/p)) y después se añadieron, gota a gota a una temperatura interna de 15 a 35°C, acetato de etilo (164 kg, 6,31 p/p) y agua (74,2 kg, 2,85 p/p). Además, después de que se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 0 a 25°C, una disolución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al 8% (disolución mixta entre una disolución de hidróxido de sodio al 48% (13,6 kg; 163,2 moles, 1,20 M/M como hidróxido de sodio) y agua (68,0 kg, 2,6 p/p)), y la temperatura interna se ajustó a 15 a 30°C, la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante 30 minutos o más, y se dejó reposar durante 30 minutos o más. La capa inferior y la capa superior se eliminaron por separado, cada uno de los 1/2 pesos respectivos se añadió al reactor 1 de 500 l y a un reactor 2 de 500 l.

El post-procesamiento del reactor 1 de 500 l se llevó a cabo como se describe a continuación. Después de que se comenzó la agitación y se le añadió agua (52 kg, 2 p/p), se añadió gota a gota, poco a poco, a una temperatura interna de 0 a 25°C, una disolución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al 8% (disolución mixta entre una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (11,3 kg; 135,6 moles, 1,0 M/M como hidróxido de sodio) y agua (56,5 kg, 2,17 p/p)), para ajustar el pH de la capa inferior a 7,00 hasta 8,50 (valor real: pH 7,84). En este momento, se usaron 35,55 kg de la disolución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al 8%. Entonces, después de que la temperatura interna se ajustó a 15 a 30°C, y la disolución se agitó durante 30 minutos o más, la disolución se dejó reposar toda la noche. Al día siguiente, después de que el pH se confirmó nuevamente que era pH 7,59, la capa superior y la capa inferior se separaron respectivamente, sólo la capa inferior se devolvió al reactor 1 de 500 l, y después se le añadió acetato de etilo (82 kg, 3,15 p/p). Después de agitar a una temperatura interna de 15 a 30°C durante cinco minutos, la disolución se dejó reposar durante 30 minutos o más, y se eliminó la capa inferior (pH 7,55). A la capa superior que se dejó en el reactor se añadieron la capa superior separada y cloruro de sodio acuoso al 5% (disolución mixta entre cloruro de sodio (3,3 kg, 0,13 p/p) y agua (618 kg, 2,38 p/p)), que se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante cinco minutos, después se dejó reposar durante 30 minutos o más, y se eliminó la capa inferior (pH 8,23). Además, se le añadió agua (65 kg, 2,5 p/p), la disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante cinco minutos y después se dejó reposar toda la noche, y se eliminó la capa inferior (pH 7,04).

El post-procesamiento del reactor 2 de 500 l se llevó a cabo simultáneamente con las operaciones para el reactor 1 de 500 l, y se llevó a cabo el mismo procedimiento.

A continuación, la capa superior del reactor 2 de 500 l se transfirió al reactor 1 de 500 l, y la disolución se concentró a presión reducida a agua caliente a 45 a 55°C y nivel de presión reducida -0,070 a -0,085 MPa, hasta que el contenido de la disolución fue de aproximadamente 200 l. Se le añadió acetato de etilo (141 kg, 5,42 p/p), y la disolución se concentró nuevamente a presión reducida con las mismas condiciones. Después de que esta operación se repitió otras dos veces, antes y después del momento de la 4ª adición de acetato de etilo (141 kg, 5,42 p/p), la 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina contenida en la disolución se comprobó mediante análisis de HPLC, se calculó el contenido de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina (23,35 kg, 111,4 moles) en la disolución y el rendimiento de la misma (81,9%). Después, se llevó a cabo una vez más la concentración a presión reducida con las mismas condiciones hasta que el contenido de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina fue 10,0 a 13,0%, para obtener una disolución de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina en acetato de etilo.

Bajo una corriente de gas nitrógeno, se agitó la disolución de 3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-amina en acetato de etilo (que contiene la cantidad total obtenida en la etapa previa, 23,35 kg (111,4 moles)) dentro del reactor 1 de 500 l, se le añadió a una temperatura interna de 15 a 25°C dicarbonato de di-*terc*-butilo (53,47 kg, 245,0 moles, 2,2 M/M) que se lavó con acetato de etilo (2 kg). Se le añadió una disolución de 4-dimetilaminopiridina en acetato de etilo (disolución mixta de 4-dimetilaminopiridina (0,409 kg, 3,35 moles, 0,03 M/M) y acetato de etilo (8 kg)) preparada de antemano, y después de lavar con acetato de etilo (1 kg), la disolución se agitó a una temperatura interna de 10 a 30°C durante 22 horas o más. Después de comprobar el final de la reacción por análisis de HPLC, se le añadió 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (50 kg, 2,12 p/p). La disolución se concentró a presión reducida a una circulación de agua caliente de 45 a 55°C, hasta un nivel de la presión reducida de -0,092 MPa o mayor, y destilación líquida se debilitó, y después de comprobar mediante análisis de GC que el contenido de acetato de etilo fue 7,0%, el reactor se enfrió hasta una temperatura interna de 30°C o menos, y la disolución se dejó reposar toda la noche. Al día siguiente, al residuo de la concentración se añadió metanol (111 kg, 4,74 p/p), que se agitó durante 10 minutos o más, y se confirmó que no había precipitado ningún sólido, la disolución se dividió en dos fracciones. A continuación, las disoluciones divididas en dos fracciones se añadieron, respectivamente, a los reactores 1 y 2 de 500 l, y se lavaron respectivamente con metanol (9 kg cada uno, 0,4 p/p cada una). Al hacerlo, como resultado de analizar mediante HPLC la disolución antes de la división de las dos fracciones (225,65 kg), el contenido de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo diana fue 19,37%, y el peso de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo contenido fue 43,71 kg (106,6 moles, rendimiento: 95,7 %).

Para el reactor 1 de 500 l, el procesamiento fue como se describe a continuación. Después de que se comenzó la agitación, a una temperatura interna de 35 a 45°C, se añadió gota a gota, durante 30 minutos o más, agua (35 kg,

1,5 p/p), y se le añadió, a una temperatura interna de 35 a 40°C, {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (0,010 kg). Después de agitar a una temperatura interna de 35 a 40°C durante 30 minutos o más, se comprobó la precipitación del sólido, y la disolución se agitó posteriormente al mismo intervalo de temperatura durante una hora o más. Entonces, después de que se añadió gota a gota, durante 30 minutos o más, a una temperatura interna de 35 a 45 °C, agua (tres veces 35 kg, 1,5 p/p cada vez), el reactor se enfrió hasta una temperatura interna de 5 a 15°C durante 3 horas o más, y la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante 12 horas o más. Se llevó a cabo la separación sólido-líquido con una centrifuga dividiendo en dos veces, y la torta se lavó con metanol anhidro (disolución mixta de metanol (7 kg cada vez, 0,3 p/p) y agua (27 kg cada vez, 1,14 p/p)). Después de que se terminó el lavado, se llevó a cabo la separación centrífuga durante 30 minutos o más, para obtener un sólido húmedo del compuesto del título (25,80 kg). Este sólido húmedo se cargó en un secador de mezclamiento de tipo vacío y se secó a vacío a una temperatura externa de 45 a 55°C durante 24 horas o más, para obtener el compuesto del título (21,09 kg) como un sólido amarillo pálido.

La operación para el reactor 2 de 500 l se llevó a cabo concurrentemente con lo anterior, se llevaron a cabo las mismas operaciones para obtener el compuesto del título (21,22 kg) como un sólido amarillo pálido.

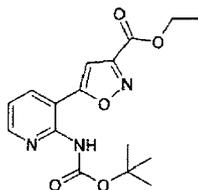
En consecuencia, se obtuvo el compuesto del título (42,31 kg, rendimiento: 92,7%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,33 (18H, s), 4,63 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

Condiciones de HPLC: Columna: YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150 x 4,6 mm.I.D., YMC), fase móvil: acetonitrilo/agua/acetato de amonio = 300/700/1 hasta 900/100/1 (v/v/p).

Condiciones de GC: columna: DB-624 (30 m, 0,53 mm.I.D, película 3 μm, Agilent).

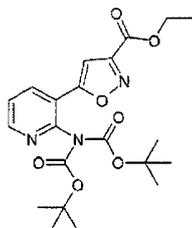
[Ejemplo 22 de Referencia] 5-{2-[(2,2-dimetilpropoxycarbonil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo



A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-metilen-2-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]oxazin-1-carboxílico (2,71 g, 10,37 mmoles), que se sintetizó según los métodos descritos en el panfleto de la Publicación Internacional WO 08/136279, Especificaciones, Ejemplo 3-3-1 de Preparación, trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles) y tetrahidrofurano (30 ml), se añadió 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (4,5 g, 30 mmoles) a 0°C durante dos horas, y después se agitó a la temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió y se lavó con una mezcla 1:1 de *n*-hexano y acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (1,56 g).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,46 (9H, s), 4,47 (4H, q, J = 7,2 Hz), 6,95 (1 H, s), 7,22 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,42 (1H, brs), 8,05 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz).

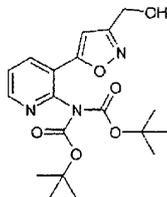
[Ejemplo 23 de Referencia] 5-{2-[bis(2,2-dimetilpropoxi-carbonil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo



A una mezcla de 5-{2-[(2,2-dimetilpropoxycarbonil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de metilo (1,46 g, 4,38 mmoles), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,46 g, 6,69 mmoles) y tetrahidrofurano (25 ml) se añadió a temperatura ambiente 4-dimetilaminopiridina (30 mg, 0,25 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 3:1 y después 1:1), para obtener el compuesto del título (1,96 g).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,36 (18H, s), 1,46 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,47 (4H, q, $J = 6,8$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 4,8$ Hz).

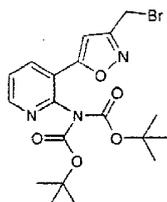
[Ejemplo 24 de Referencia] {3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo



5 A una mezcla de 5-{2-[bis(2,2-dimetilpropoxycarbonil)amino]piridin-3-il}isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,73 g, 4 mmoles), etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a 0°C borohidruro de sodio (0,15 g, 4 mmoles), que se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se le añadió más borohidruro de sodio (0,15 g, 4 mmoles), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió con una
10 mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo (1:1), se suspendió y se agitó, y después se filtró para obtener el compuesto del título (1,02 g).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (18H, s), 4,81 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,27 (1 H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz).

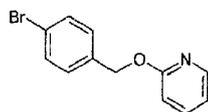
15 **[Ejemplo 25 de Referencia] {3-[3-(bromometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo**



A una mezcla de {3-[3-(hidroximetil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (0,78 g, 2 mmoles), trietilamina (1,95 ml, 14 mmoles) y 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió gota a gota, a 0°C , tribromuro de fósforo (0,37 ml, 4 mmoles), que se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas, y después se agitó a 50°C durante
20 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C , después se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,14 g).

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,33 (18H, s), 4,45 (2H, s), 6,63 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz), 8,28 (1H, dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 8,61 (1H, dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz).

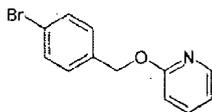
[Ejemplo 26 de Referencia] Síntesis de 2-[(4-bromobencil)oxi]piridina



A una disolución de alcohol 4-bromobencílico (18 g, 94,3 mmoles) en dimetilsulfóxido (85 ml) se añadió poco a poco, bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, *tert*-butóxido de potasio (11,5 g, 99 mmoles), que se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió gota a gota, durante 30 minutos, bajo enfriamiento en un baño de agua, 2-fluoropiridina (12,3 g, 123 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso al 5%, y se extrajeron. Después de que la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y cloruro de sodio acuoso al 5%, el disolvente se evaporó a presión reducida para
30 obtener el compuesto del título (24,3 g) como un producto oleoso amarillo.

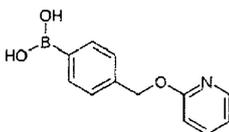
35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 6,87-6,70 (1H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m).

El Ejemplo 27 de Referencia es otro método de síntesis para el Ejemplo 26 de Referencia.

[Ejemplo 27 de Referencia] Síntesis de 2-[(4-bromobencil)oxi]piridina

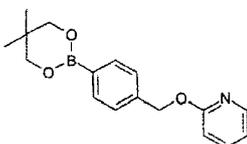
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de alcohol 4-bromobencílico (600 g, 3,21 moles) y 2-fluoropiridina (343 g, 3,53 moles) en tetrahidrofurano (1069 ml) se añadió gota a gota, bajo un enfriamiento a 7°C, una disolución de *tert*-butóxido de potasio (396 g, 3,53 moles) en tetrahidrofurano (3208 ml) (63 min., 9,2 hasta 20,5°C). Después de agitar a 22°C durante tres horas, se le añadió gota a gota (20 min., 21,0 hasta 23,9°C) una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (preparada a partir de bicarbonato de sodio: 160 g y agua 3208 ml). Después, se le añadió heptano (3220 ml) y se extrajo, la capa orgánica se lavó con agua (800 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida (hasta aproximadamente 3200 ml), se le añadió etanol (1604 ml) y se concentró a presión reducida (hasta aproximadamente 3200 ml). Entonces, se añadió heptano (3200 ml) a la capa, se concentró a presión reducida, se le añadió más heptano (3200 ml), y se concentró a presión reducida para obtener una disolución del compuesto del título en heptano (2603 g, que contiene 789 g del producto diana) como un producto oleoso marrón (rendimiento: 93,2%).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 6,87-6,70 (1H, m), 6,98-7,02 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,55-7,60 (2H, m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m).

[Ejemplo 28 de Referencia] Síntesis de ácido {4-[(piridin-2-iloxi)metil]fenil}borónico

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -78°C una disolución de 2-[(4-bromobencil)oxi]piridina (50 g, 190 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml), y se le añadió gota a gota una disolución hexánica 2,6M de *n*-butil-litio (88 ml, 228 mmoles). Después de agitar durante 45 minutos, se le añadió gota a gota, a la misma temperatura, trimetoxiborano (29,6 g, 285 mmoles). Después de 30 minutos, se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua para paralizarla, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica se lavó con una mezcla de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (200 ml) al residuo, seguido de la suspensión y la agitación a 70°C durante 30 minutos, después se enfrió, y se agitó toda la noche a 4°C. El sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (11,2 g) como un sólido blanco.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,62 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,16-8,19 (1H, m).

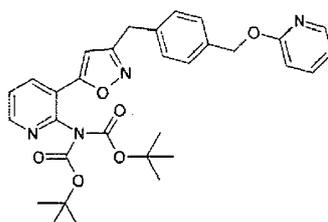
[Ejemplo 29 de Referencia] Síntesis de 2-[[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)bencil]oxi]piridina

A una disolución de 2-[(4-bromobencil)oxi]piridina (789 g, 2,99 moles) en heptano (2603 g) se añadieron heptano (939 ml) y tetrahidrofurano (1199 ml), que se enfrió lentamente con baño de hielo seco / etanol bajo una atmósfera de nitrógeno, mientras se agitaba. Después de 45 minutos, se detuvo el enfriamiento y se le añadió 2-[(4-bromobencil)oxi]piridina (0,9 g) a una temperatura interna de -12°C. El enfriamiento se reanudó, con enfriamiento a -20°C/h. Aproximadamente 3 horas más tarde, se le añadió gota a gota (80 minutos, -67,0 hasta 61,4°C) una disolución hexánica 1,66M de *n*-butil-litio (1980 ml, 3,29 moles). Después de agitar durante 0,5 horas a la misma temperatura, se le añadió gota a gota (134 min., -68,2 a 60,3°C) triisopropoxiborano (674 g, 3,56 moles). Después de agitar durante 0,5 horas a la misma temperatura, cambiando a un enfriamiento con un baño de agua con hielo, la disolución se agitó toda la noche (temperatura externa: 0°C). Al día siguiente, se le añadió gota a gota agua (5600 ml), la disolución se transfirió a una vasija de separación y se extrajo en la capa acuosa (pH: 11,2). Se le añadió acetato de etilo (4800 ml), y se le añadió gota a gota (a una temperatura interna de 20°C o menos) ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 280 ml) mientras se agitaba, para ajustar la disolución hasta pH: 7,1. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5% (aproximadamente 900 g), y después se concentró a presión reducida. Se añadió alcohol isopropílico (3300 ml) al residuo, se concentró a presión reducida, se le añadió más alcohol isopropílico (3300 ml) y se concentró a presión reducida para obtener una disolución de ácido {4-

5 [(piridin-2-iloxi)metil]fenil}borónico (646 g) en alcohol isopropílico (2671 g) (rendimiento: 94,4%). La disolución obtenida se calentó hasta 60°C, que se añadió a un recipiente que contiene 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (354 g, 3,41 moles) mientras se elimina la materia insoluble mediante filtración por succión, y después se lavó con alcohol isopropílico (685 ml). Después de confirmar la disolución, la disolución se agitó a una temperatura del baño de 20°C, y se observó precipitación de cristales a una temperatura interna de 28,8°C. Después de 1,5 horas, la temperatura del baño se ajustó a -20°C, y la disolución se agitó toda la noche. El cristal precipitado se filtró, y el cristal se lavó con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico enfriado hasta 0°C. El cristal se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (779 g) como un cristal blanco (rendimiento: 92,2%).

10 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,94 (6H, s), 3,74 (4H, s), 5,35 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 -7,00 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,67-7,74 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m).

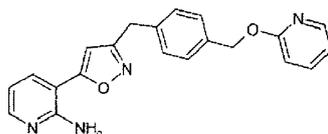
[Ejemplo 30 de Referencia] Síntesis de [3-(3-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]bencil}isoxazol-5-il)piridin-2-il]imidodicarbonato de di-*tert*-butilo



15 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (164 mg, 0,40 mmoles), ácido {4-[(piridin-2-iloxi)metil]fenil}borónico (138 mg, 0,60 mmoles), carbonato de cesio (391 mg, 1,20 mmoles), yoduro de cobre (I) (3,9 mg, 5% en moles) y 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (16,4 mg, 5% en moles), que se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se le añadió ácido {4-[(piridin-2-iloxi)metil]fenil}borónico (46 mg, 0,20 mmoles), y la disolución se agitó adicionalmente durante 4,5 horas. Después de enfriar, se le añadieron acetato de etilo y una disolución de cloruro de sodio al 5%, la materia insoluble se separó mediante filtración, después el filtrado se transfirió a un embudo de separación y se separó. Después de que la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5% y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (173 mg) como un producto oleoso amarillo pálido.

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,23 (9H, s), 4,05 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,76-6,79 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,38-7,43 (3H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,27 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz).

[Ejemplo 31 de Referencia] 3-(3-{4-(piridin-2-iloximetil)-bencil}-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina

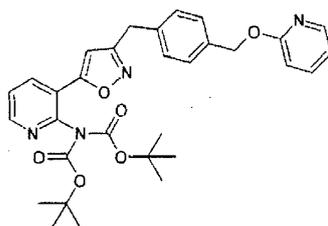


30 Se disolvió [3-(3-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]bencil}isoxazol-5-il)piridin-2-il]imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (28,8 mg, 51,6 μmoles) en acetonitrilo (0,6 ml), se le añadió gota a gota bajo enfriamiento con agua con hielo ácido clorhídrico concentrado (60 μl, 690 μmoles), que se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se le añadió adicionalmente gota a gota ácido clorhídrico concentrado (140 μl, 1,61 mmoles), y la disolución se agitó a la misma temperatura durante una hora, y a 20°C durante 3,5 horas. Bajo un enfriamiento con agua con hielo, a la disolución de la reacción se añadieron hidróxido de sodio acuoso 0,5 N y acetato de etilo, y se extrajo. Después de que la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 5% y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,3 mg) como un producto oleoso amarillo pálido.

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,37 (2H, brs), 5,42 (2H, s), 6,25 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,56-7,61 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 8,16-8,19 (1H, m).

Los Ejemplos 32 a 33 de Referencia son otros métodos de síntesis para los Ejemplos 30 a 31 de Referencia.

[Ejemplo 32 de Referencia] Síntesis de [3-(3-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]bencil}isoxazol-5-il)piridin-2-il]imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

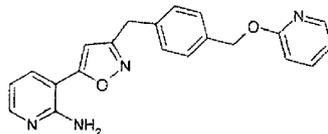


La operación del primer lote se llevó a cabo como se describe a continuación. Bajo una corriente de gas nitrógeno, después de que se añadieron {3-[3-(clorometil)isoxazol-5-il]piridin-2-il}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (20,80 kg, 50,75 moles), 2-[[4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzil]oxi]piridina (19,61 kg, 66,00 moles, 1,30 M/M), (oxidi-2,1-fenil)bis(difenilfosfina) (1,367 kg, 2,54 moles, 0,05 M/M), carbonato de potasio (9,11 kg, 65,91 moles, 1,30 M/M) a un reactor 2 de 500 l que se sustituyó con nitrógeno de antemano, el interior del reactor se sustituyó nuevamente con nitrógeno, se le añadió N,N-dimetilformamida (147 kg, 7,08 p/p), y se comenzó la agitación. Entonces, después de mantener a una temperatura interna de 15 a 25°C y un nivel de presión reducida de -0,090 MPa o mayor durante tres a cinco minutos de mantenimiento, la presión reducida se liberó con nitrógeno. Esta operación se repitió cinco veces para desgasificar la disolución. Después de que la desgasificación se terminó, se le añadió disolución de acetato de paladio en N,N-dimetilformamida (disolución mixta de acetato de paladio (0,570 kg, 2,54 moles, 0,05 M/M) y N,N-dimetilformamida desgasificada (9,8 kg, 0,5 p/p, una porción de la cual se reservó para lavarla a conciencia)), y se lavó con la N,N-dimetilformamida desgasificada reservada. A continuación, después de agitar durante 10 minutos, se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de 20 a 30°C, agua inmediatamente desgasificada (10,4 kg, 0,5 p/p), y la operación de reducción de la presión hasta un nivel de presión reducida de -0,087MPa y de liberación de la presión reducida con nitrógeno se repitió tres veces. Después, se hizo circular rápidamente agua caliente a aproximadamente 60°C para ajustar la temperatura interna desde 55 hasta 65°C, y la disolución se agitó durante tres horas desde el inicio del calentamiento. Después de que el final de la reacción se confirmó mediante análisis de HPLC, se le añadió tolueno (90 kg, 4,34 p/p) a una temperatura interna de 0 a 25°C, y se le añadió gota a gota agua (156 kg, 7,5 p/p) al mismo intervalo de temperatura. Entonces, después de agitar a una temperatura interna de 15 a 30°C durante 30 minutos, la disolución se dejó reposar durante 30 minutos o más, y la capa inferior se eliminó. Se añadió agua (104 kg, 5,0 p/p) a la capa superior dentro del reactor, que se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante cinco minutos, después se dejó reposar toda la noche, y sólo se eliminó la capa inferior que no contiene materia insoluble. La capa superior y la capa inferior que contiene materia insoluble se filtraron con Celite 503 RV (2,8 kg, 0,135 p/p) a presión mediante un dispositivo de filtración, y el reactor y el dispositivo de filtración se lavaron con tolueno (18,0 kg, 0,867 p/p, una parte se reservó para la inundación y el lavado a conciencia). El filtrado obtenido y los lavados se devolvieron al reactor 2 de 500 l, y se lavaron con el tolueno reservado previamente. Subsiguientemente, después de que la temperatura interna se ajustó a 15 hasta 30°C, la disolución se dejó reposar durante 30 minutos o más, y se eliminó la capa inferior. Después de que la velocidad de agitación se ajustó a aproximadamente el máximo y se le añadió gota a gota, durante una hora o más a una temperatura interna de 15 hasta 30°C, n-heptano (152 kg, 7,32 p/p), la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante dos horas o más. Entonces, después de que se le añadió ácido tiocianúrico (0,90 kg, 5,08 moles, 0,1 M/M) en fracciones divididas durante 30 minutos o más, a una temperatura interna de 15 a 30°C, la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante una hora o más. Una vez más, se le añadió ácido tiocianúrico (0,90 kg, 5,08 moles, 0,1 M/M) en fracciones divididas durante 30 minutos o más, a una temperatura interna de 15 a 30°C, y la disolución se agitó toda la noche al mismo intervalo de temperatura. Después de agitar toda la noche, la disolución en el reactor se filtró con carbón activado mediante un dispositivo de filtración que se preparó de antemano, y el reactor y el dispositivo de filtración se lavaron a conciencia con una disolución mixta de n-heptano-tolueno (disolución mixta de n-heptano (130 kg) y tolueno (83 kg), una porción de la cual se reservó para humedecer el carbón activado (Seisei Shirasagi)). Tras añadirle una vez más ácido tiocianúrico (1,80 kg, 10,16 moles, 0,2 M/M), se llevó a cabo la filtración con carbón activado usando la misma cantidad de Celite 503 de RV, carbón activado (Seisei Shirasagi) y disolución mixta de n-heptano-tolueno. El filtrado obtenido y los lavados se añadieron al reactor 1 de 500 l, que se concentró a presión reducida, y la circulación de agua caliente a 40 a 70°C hasta que la disolución contenida fue aproximadamente 100 l visualmente. El residuo se dejó reposar bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura interna de 30°C o menos, hasta que se terminó la filtración con carbono activado del segundo lote.

Como un segundo lote, se llevó a cabo la misma operación como se describe anteriormente. El filtrado y los lavados del segundo lote se añadieron al reactor 1 de 500 l para agruparlos con el residuo del primer lote, y se comenzó la concentración a presión reducida. Bajo circulación con agua caliente a 60 hasta 70°C, cuando el flujo de salida del destilado se hubo debilitado, se le añadió tolueno (144 kg), después, nuevamente, bajo circulación de agua caliente a 60 hasta 70°C, se llevó a cabo una concentración a presión reducida hasta que el flujo de salida del destilado se debilitó. En este momento, el residuo se analizó, y se calculó la relación de tolueno/producto diana (0,167 p/p) a partir del contenido de [3-(3-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]benzil}isoxazol-5-il)piridin-2-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo y el contenido de tolueno en el residuo de la concentración. Se le añadieron tolueno (29,66 kg, correspondiente a una relación tolueno/producto diana de 0,700 p/p), la disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 30°C durante 30 minutos o más para obtener una disolución toluénica del compuesto del título (que contiene 42,37 kg del producto diana; rendimiento: 74,7%).

Condiciones de HPLC: columna: CAPCELL PAK C18 MGII (5 μ m, 150 x 4,6 mmI.D., SHISEIDO), fase móvil: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 180/820/1 hasta 900/100 1 (v/v/v).

[Ejemplo 33 de Referencia] 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



5 A una disolución toluénica de [3-(3-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]bencil}isoxazol-5-il)piridin-2-il]imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (que contiene 42,37 kg (75,85 moles)) se añadió gota a gota, a una temperatura interna de -5 a 20°C, ácido fórmico (181 kg, 4,27 p/p), que se agitó a una temperatura interna de 22 a 32°C durante 19 a 20 horas. Después de que el final de la reacción se confirmó mediante análisis de HPLC, la temperatura interna se enfrió hasta -5 a 10°C, y el contenido de la disolución se dividió en dos fracciones y se añadió a los reactores 1 y 2 de 500 l, respectivamente.

10 Para el reactor 1 de 500 l, el post-procesamiento se llevó a cabo como se describe a continuación. Bajo agitación, se le añadió gota a gota, a una temperatura interna de -5 a 20°C, agua (74 kg, 1,75 p/p), y además se le añadieron a una temperatura interna de 0 a 25°C *terc*-butilmetiléter (31,4 kg, 0,74 p/p) y n-heptano (29,0 kg, 0,684 p/p). La disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 25°C durante cinco minutos, se dejó reposar durante 30 minutos o más para separar la capa inferior. La capa inferior se devolvió al reactor, se le añadieron nuevamente, a
15 una temperatura interna de 0 hasta 25°C, *terc*-butilmetiléter (31,4 kg, 0,74 p/p) y n-heptano (29,0 kg, 0,684 p/p), la disolución se agitó a una temperatura interna de 15 a 25°C durante cinco minutos, y después se dejó reposar durante 30 minutos o más, y la capa inferior se separó nuevamente. La capa inferior se devolvió al reactor y, en primer lugar, se añadió gota a gota, a una temperatura interna de 0 a 25°C, una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (116 kg; 1392,0 moles, 18,35 M/M como hidróxido de sodio). A continuación, en el mismo intervalo de
20 temperatura, se le añadió acetato de etilo (96 kg, 2,26 p/p), y se le añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (20,5 kg; 246,0 moles, 3,24 M/M como hidróxido de sodio). Además, aquí, se le añadió gota a gota, al mismo intervalo de temperatura, una disolución acuosa de hidróxido de sodio aproximadamente al 8% (disolución mixta de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 48% (12,7 kg; 152,4 moles, 2,00 M/M como hidróxido de sodio) y agua (64 kg, 1,5 p/p)), hasta que el pH de la capa inferior fue pH 8,00 a 9,00, (valor real: pH
25 8,58) (0,75 kg usados). Después, la disolución se agitó durante una hora o más a una temperatura interna de 20 a 30°C, y se dejó reposar toda la noche, y después, el pH de la capa inferior se comprobó nuevamente (valor real: pH 8,29), y la capa inferior se eliminó. A la capa superior que queda en el reactor se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio aproximadamente al 5% (disolución mixta de bicarbonato de sodio (5,3 kg, 63,09 moles) y agua (101 kg, 2,375 p/p)), que se agitó a una temperatura interna de 20 a 30°C durante una hora o más, y después
30 se dejó reposar durante 30 minutos o más. Después de que se eliminó la capa inferior (pH 8,60), a la capa superior se añadió agua (106 kg, 2,5 p/p), que se agitó a una temperatura interna de 20 a 30°C durante una hora o más, y después, se dejó reposar durante 30 minutos o más, y la capa inferior (pH 7,17) se eliminó nuevamente.

Para el reactor 2 de 500 l, se llevó a cabo el mismo post-procesamiento simultáneamente con el reactor 1 de 500 l.

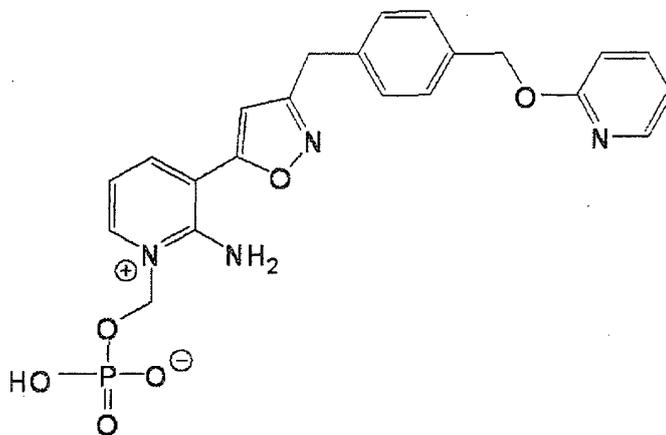
35 La disolución contenida del reactor 1 de 500 l se transfirió al reactor 2 de 500 l y se concentró a presión reducida bajo circulación de agua caliente a 55 hasta 65°C hasta que la disolución del contenido fue aproximadamente 100 l. A continuación, al residuo de la concentración se añadió etanol (42 kg, 1,0 p/p) y acetato de etilo (96 kg, 2,26 p/p), que se agitó durante cinco minutos, y después se concentró a presión reducida bajo circulación de agua caliente a 55 hasta 65°C hasta un nivel de presión reducida de -0,092 MPa o mayor y casi no se observó flujo de salida del destilado. En este momento, como se observó precipitación de cristales, se añadió poco a poco de acetato de etilo
40 hasta que los cristales se disolvieron completamente (13,85 kg usados). Después se añadieron adicionalmente etanol (18,3 kg) y acetato de etilo (6,7 kg), la temperatura interna se ajustó a 50 hasta 55°C, y después de confirmar visualmente que los cristales se habían disuelto, se le añadió n-heptano (33,5 kg, 0,79 p/p) durante 30 minutos o más, a una temperatura interna de 45 hasta 55°C. Entonces, después de que se le añadió, a una temperatura
45 interna de 45 a 50°C, 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (0,011 kg), que se puede sintetizar según los métodos descritos en el panfleto de la Publicación Internacional WO 08/136279, Especificaciones, Ejemplo 18, y se observó precipitación de cristales, la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante una hora o más. Después de que se añadió gota a gota, durante una hora o más a una temperatura interna de 45 a 55°C, n-heptano (66,9 kg, 1,58 p/p), la temperatura interna se enfrió hasta 0 a 10°C durante cuatro horas o más, y la disolución se agitó al mismo intervalo de temperatura durante cinco horas o más.
50 Después de que la disolución contenida se muestreó y se confirmó que la velocidad de cristalización del producto diana fue 94%, la suspensión se filtró a presión, el cristal se lavó en orden con una disolución mixta de etanol-acetato de etilo-n-heptano (disolución mixta de etanol (3,60 kg, 0,085 p/p), acetato de etilo (4,15 kg, 0,098 p/p) y n-heptano (18,81 kg, 0,444 p/p)), y disolución mixta de etanol-n-heptano (disolución mixta de etanol (7,25 kg, 0,171 p/p) y n-heptano (18,81 kg, 0,444 p/p)) para obtener un cristal bruto húmedo del compuesto del título (36,52 kg)
55 como un cristal ligeramente amarillo.

El cristal bruto húmedo obtenido de 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (36,52 kg) y etanol (57,9 kg, 2,37 p/p) se añadieron secuencialmente a un bote de disolución de 500 l, que se sustituyó de antemano con nitrógeno, y se calentó hasta una temperatura interna de 70 a 75°C para disolver el cristal. Mientras se mantiene la temperatura, esta disolución de disolución se transfirió a través de un filtro SUS a un bote de cristalización de 500 l, y el bote de la disolución de 500 l y el filtro SUS se lavaron a conciencia con etanol (19,3 kg, 0,8 p/p) que se mantuvo calentado a una temperatura externa de aproximadamente 65°C. A continuación, el filtrado se ajustó hasta una temperatura interna de 55 a 60°C, y se confirmó que la disolución dentro del bote era homogénea. Después, cuando la temperatura interna se enfrió lentamente a 48 hasta 51°C, el cristal precipitó. Después de calentar nuevamente hasta una temperatura interna de 55 a 60°C para disolver el cristal, inmediatamente la temperatura interna se enfrió hasta 48 a 51°C, y se añadió inmediatamente 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (0,011 kg), que se puede sintetizar según los métodos descritos en el panfleto de la Publicación Internacional WO 08/136279, Especificaciones, Ejemplo 18. Entonces, después de que la precipitación del cristal se confirmó visualmente a una temperatura interna de 45 a 50°C, la suspensión se agitó a una temperatura interna de 43 a 47°C durante una hora hasta una hora y 30 minutos, y la temperatura interna se enfrió a 0 hasta 10°C durante cuatro horas o más. En este momento, después de que se muestreó un cristal precipitado, y la forma cristalina del mismo se confirmó que era idéntica a la muestra de referencia, la suspensión se agitó toda la noche al mismo intervalo de temperatura. Al día siguiente, después de que se confirmó que la forma cristalina era idéntica a la muestra de referencia, el cristal se separó sólido-líquido con una centrifuga dividida en dos veces, y respectivamente se lavó con aproximadamente la mitad de la cantidad de 19,3 kg de etanol para obtener un cristal húmedo del producto diana (24,23 kg). Este cristal húmedo se colocó en una secadora de vacío de tipo mixto y se secó a presión reducida a una temperatura externa de 20 a 30°C durante 6 horas o más y una temperatura externa de 35 a 45°C durante 12 horas o más para obtener el compuesto del título (23,52 kg, 65,63 moles, rendimiento: 86,8%) como un cristal amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,37 (2H, s), 5,42 (2H, brs), 6,25 (1 H, s), 6,71 (1H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,56-7,61 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 2,0, 4,8 Hz), 8,16-8,19 (1H, m).

Condiciones de HPLC: columna: CAPCELL PAK C18 MGII (5 μm, 150 x 4,6 mmI.D., SHISEIDO), fase móvil: acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 180/820/1 hasta 900/100/1 (v/v/v).

Ejemplo 1: 2-Amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio



A una mezcla de éster clorometílico éster di-*tert*-butílico del ácido fosfórico (1,5 g, 5,6 mmoles), yoduro de sodio (420 mg, 2,8 mmoles), y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió 3-(3-(4-(2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridin-2-ilamina (1,0 g, 2,8 mmoles) descrita en el Ejemplo 1 de Referencia, que se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se le añadió gota a gota, a la misma temperatura, ácido trifluoroacético (17 ml). La mezcla de reacción se dejó a la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se obtuvo mediante filtración en gel (CHP20P, Mitsubishi Kasei), se eluyó con agua, y después con metanol. El eluyente se concentró a presión reducida, después el residuo se purificó en una columna ODS (agua:acetonitrilo:ácido trifluoroacético = 1000:10:1, después 1000:200:1,2, después 1000:250:1,25, y después 1500:500:2). El eluyente se concentró a presión reducida, se añadieron pequeñas cantidades de metanol y éter al residuo, y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración. Estos se secaron con aire forzado durante 2,5 horas a 60°C, para obtener el compuesto del título (380 mg, 29%).

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD:D₂O = 1:1) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,75 (2H, d, J = 10 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96-7,40 (3H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,26 (1H, dd, J = 1,2, 7,2 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 1,2, 6,8 Hz).

Ejemplo 2: 2-Amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio forma anhidra (tipo 1)

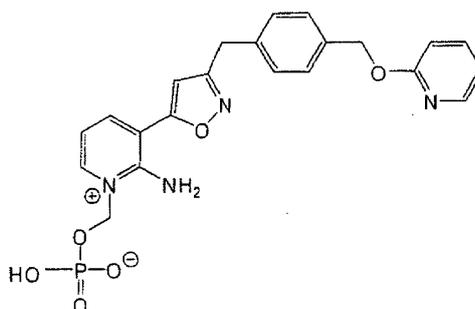
Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (30 mg) en dimetilsulfóxido a 80°C, y después, mientras se agitaba, se añadieron agua y ácido acético para volver la disolución transparente. Luego, la disolución se devolvió a la temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el compuesto del título (15 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,72 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,20 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,6,7,2 Hz), 8,33-8,37 (1H, m).

Ejemplo 3: 2-Amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio forma anhidra (tipo 2)

A una mezcla de éster clorometílico éster di-*tert*-butílico del ácido fosfórico (541 mg, 2,1 mmoles) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron a 4°C 3-(3-(4-(piridin-2-il-oximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina descrita en el Ejemplo 1 de Referencia (300 mg, 0,84 mmoles) y yoduro de sodio (251 mg, 1,7 mmoles), que se agitó a 4°C durante 66 horas. A la mezcla de reacción, bajo enfriamiento con hielo, se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (10 ml), que se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), y después se extrajo. La capa acuosa se separó, se añadió acetato de etilo (10 ml) a la capa acuosa, y después se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 2, que se extrajo. La capa acuosa se separó, se añadió acetato de etilo (10 ml) a la capa acuosa, y después se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 2,5, que se extrajo. La capa acuosa se separó, se añadió acetato de etilo (10 ml) a la capa acuosa, y después se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 3, que se extrajo. La capa acuosa se separó, se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 4, y la capa acuosa se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. El cristal precipitado se filtró y se lavó secuencialmente con agua a pH = 4 (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) para obtener el compuesto del título (68 mg, 17%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,73 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,04 (3H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz), 8,34-8,36 (1H, m).

Ejemplo 4: 2-Amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio forma anhidra (tipo 3)

A una mezcla de di-*tert*-butilfosfato de clorometilo (6,73 g, 26 mmoles) y tetrahidrofurano (22 ml), se añadieron yoduro de sodio (6,03 g, 40 mmoles) y cobre en polvo (127 mg, 2 mmoles), que se agitó a la temperatura ambiente. Después de 5 horas, se le añadieron 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (7,17 g, 20 mmoles) descrita en el Ejemplo 1, tolueno (20 ml) e hidróxido de sodio acuoso 5N (22 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 23 horas, se le añadió una mezcla de di-*tert*-butilfosfato de clorometilo (3,63 g, 14 mmoles), yoduro de sodio (3,25 g, 21,5 mmoles), cobre en polvo (68 mg, 1,08 mmoles), y tetrahidrofurano (12 ml), que se preparó como se describe anteriormente, que se agitó a la temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se filtró para eliminar la materia insoluble, y la capa orgánica se separó. A la capa orgánica resultante se añadió gota a gota, con un baño de enfriamiento de agua con hielo, ácido clorhídrico 5N (22 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió acetato de etilo (35 ml) a la mezcla de reacción, y se añadió gota a gota, con un baño de enfriamiento de agua con hielo, hidróxido de sodio acuoso 5N, a fin de ajustar el pH para que sea 10,5 hasta 11,0. La capa acuosa se separó, seguido de lavado con acetato de etilo (35 ml), y el mismo procedimiento se repitió dos veces. A la capa acuosa resultante, se añadió acetonitrilo (70 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora, a fin de eliminar las materias insolubles mediante filtración. La capa acuosa se separó, se le añadió acetonitrilo (70 ml), seguido de agitación durante 30 minutos con un baño de enfriamiento de agua con hielo. Después, la disolución se almacenó en un frigorífico toda la noche. Al día siguiente, las materias insolubles se eliminaron mediante filtración. A la capa acuosa resultante, se

añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 N, a fin de ajustar el pH para que sea 3,5. Se añadió a la disolución una pequeña cantidad de sólido de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio, seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. Después de 18 horas, el sólido precipitado se filtró, seguido del lavado con agua (8 ml), agua-acetonitrilo (1:1,8 ml), y acetonitrilo (8 ml) en este orden, y se secó a presión reducida para obtener el sólido bruto (3,39 g) como un sólido marrón pálido.

Al sólido bruto resultante (3,39 g) se añadieron sulfito de sodio (3,39 g) y agua (67,7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de que se confirmó que no se observaban materias insolubles, se le añadió acetonitrilo (13,5 ml). La adición gota a gota de ácido clorhídrico 5N dio como resultado la formación gradual de cristal. Después de ajustar el pH para que sea 3,5, la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente toda la noche. Después de 17 horas, el cristal precipitado se filtró, después se lavó con acetonitrilo-agua (1:1; 14 ml) y acetonitrilo (21 ml) en este orden, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,98 g) como un cristal amarillo pálido.

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,73 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,04 (3H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz), 8,34-8,36 (1H, m).

Ejemplo 5: Hidrato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

A una mezcla de éster clorometílico éster di-*terc*-butílico del ácido fosfórico (43 mg, 0,17 mmoles) y acetona (1 ml), se añadieron a temperatura ambiente 3-(3-(4-(piridin-2-il-oximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina, descrita en el Ejemplo 1 de Referencia (30 mg, 0,084 mmoles), y yoduro de sodio (25 mg, 0,17 mmoles), que se agitó a 4°C durante 17 horas, y después se agitó a la temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron a la temperatura ambiente tetrahidrofurano (1 ml) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (1 ml), que se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo bajo enfriamiento con hielo, y después se añadió a la misma temperatura hidróxido de sodio acuoso 5N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 7,5. La capa acuosa se separó, y se añadió a temperatura ambiente una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N hasta que el pH de la capa acuosa alcanzó 5. La capa acuosa se añadió con acetato de etilo a la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche a la misma temperatura. El cristal precipitado se filtró y se lavó secuencialmente con agua a pH = 4 (2 ml) e isopropanol (2 ml) para obtener el compuesto del título (9,7 mg, 23%).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,07 (2H, s), 5,32 (2H, s), 5,69 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,84-6,89 (2H, m), 6,97-7,00 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,16-8,19 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 6: Solvato de ácido acético de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (30 mg) en etanol a 80°C, y después, mientras se agitaba, se añadió ácido acético para obtener una disolución transparente. Después, la disolución se devolvió a la temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el compuesto del título (22 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,91 (3H, s), 4,08 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,73 (2H, d, J = 9,6 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,30 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,69-7,74 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,25 (1H, dd, J = 1,6, 7,6 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 1,6, 6,4 Hz).

Ejemplo 7: 2-Amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio amorfo

Se disolvió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en amoniaco acuoso al 0,023% (25 ml), después se liofilizó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 8: Monohidrocloruro de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (100 mg) en agua (1 ml) y metanol (1 ml), y después, mientras se agitaba, se añadió ácido clorhídrico 2N (0,5 ml), para obtener una disolución transparente. Después se le añadió acetona (13 ml), y el sólido, precipitado sometiéndolo a tratamiento de ultrasonidos, se recuperó mediante filtración para obtener un sólido blanco (97 mg). El sólido resultante (97 mg) se disolvió en agua (1 ml), se añadió acetona (19 ml), y el sólido, precipitado sometiéndolo a tratamiento de ultrasonidos, se recuperó mediante filtración para obtener el compuesto del título (92 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,96 (2H, d, J = 12,8 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,31 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 9: Monohidrocloreto de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en agua (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), y después, mientras se agitaba, se añadió ácido clorhídrico 2N (214 μl) para obtener una disolución transparente. Después se añadió acetona hasta que la disolución se volvió ligeramente turbia, que se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el cristal del título (33 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,98 (2H, d, J = 12,8 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,01 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,07-7,11 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,28-8,33 (2H, m).

Ejemplo 10: Hemisulfato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se disolvió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en agua (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y ácido sulfúrico 2N (52,5 mg). Se añadió acetona (aproximadamente 0,5 ml) para enturbiar la disolución, que se agitó brevemente a temperatura ambiente. La disolución turbia se sometió a tratamiento con ultrasonido, y después el sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el cristal del título (38 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,94 (2H, d, J = 12,4 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,28-8,32 (2H, m).

Ejemplo 11: Mononitrato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Una disolución acuosa de ácido nítrico al 9% se añadió a temperatura ambiente a 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridina (50 mg) hasta que se obtuvo una disolución transparente. Después de la concentración, se añadió agua al residuo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró, y se añadieron al residuo pequeñas cantidades de metanol y acetona. Después de la concentración, la adición de una pequeña cantidad de etanol al residuo, seguido del sometimiento a tratamiento con ultrasonido, la mezcla se puso a reflujo durante dos minutos. Después de volver a la temperatura ambiente, el sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el cristal del título (35 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,98 (2H, d, J = 13,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,26-8,34 (2H, m).

Ejemplo 12: Monohidrobromuro de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se disolvió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en agua (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y ácido bromhídrico 2N (0,3 ml). Se añadió una pequeña cantidad de acetona para enturbiar la disolución, que se dejó reposar durante un tiempo. El sólido precipitado se recuperó mediante filtración para obtener el cristal del título (44 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,10 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,98 (2H, d, J = 13,2 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,98-7,01 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,27-8,33 (2H, m).

Ejemplo 13: Sal sódica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en metanol (3 ml), y se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (0,107 ml). Esta disolución se agitó durante dos horas a la temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Se añadió una cantidad apropiada de acetona a este residuo para dejar un precipitado de cristal amarillo. El cristal amarillo precipitado se recuperó mediante filtración y se secó a presión reducida a la temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (26 mg).

Espectro de RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 5,12 (2H, s), 5,62 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,60 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,27-7,59 (1H, m), 7,90-7,98 (3H, m).

Ejemplo 14: Sal hemicálcica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

- 5 Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (30 mg) en agua (0,5 ml), se añadió a la temperatura ambiente hidróxido de sodio acuoso 1N (0,064 ml), seguido de la adición de acetato de calcio monohidratado (5,6 mg) en agua (0,32 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. El cristal precipitado se centrifugó para separarlo del sobrenadante. El cristal se lavó dos veces con agua (2 ml) y después se lavó una vez con acetona (2 ml) para obtener el compuesto del título (12 mg).
- 10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD/D₂O = 1/1) δ (ppm): 4,13 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 6,88-6,90 (1H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74- 7,78 (1H, m), 8,09-8,11 (1H, m), 8,17-8,19 (1H, m), 8,23 (1H, dd, J = 1,6,7,6 Hz).

Ejemplo 15: Sal lítica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

- 15 Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg) en metanol (3 ml), y se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 4M (0,027 ml). Esta mezcla se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. Se añadió una cantidad apropiada de acetona a este residuo para dejar un precipitado de cristal amarillo. El cristal amarillo precipitado se recuperó mediante filtración y se secó a presión reducida a la temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (35 mg).
- 20 Espectro de RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,59 (2H, d, J = 2,2 Hz), 6,59 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,79 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,85-6,88 (1H, m), 7,21 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,88-7,94 (3H, m).

Ejemplo 16: Sal potásica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

- 25 Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (65 mg) en metanol (3 ml), y se le añadió hidróxido de potasio 1M (0,107 ml). Esta mezcla se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió una cantidad apropiada de acetona a este residuo para dejar un precipitado de cristal amarillo. El cristal amarillo precipitado se recuperó mediante filtración y se secó a presión reducida a la temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (23 mg).
- 30 Espectro de RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 3,96 (2H, s), 5,12 (2H, s), 5,62 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,60 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,85-6,88 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,55-7,60 (1H, m), 7,90-7,92 (2H, m), 7,93-7,97 (1H, m).

Ejemplo 17: Fosfato de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

- 35 Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (30 mg) en metanol (0,50 ml) y agua (0,50 ml), y se le añadió a la temperatura ambiente ácido fosfórico (85%, 0,11 ml) para la disolución. Se añadió gota a gota acetona (3,0 ml) a la mezcla de reacción, que se volvió una suspensión incolora. El disolvente se eliminó por decantación para obtener el compuesto del título (27 mg).
- 40 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,16 (2H, s), 5,38 (2H, s), 5,92 (2H, d, J = 12,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 7,0, 8,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 1,5, 6,0, 7,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, ddd, J = 1,5, 7,0, 9,0 Hz), 8,17-8,20 (2H, m), 8,29 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz).

Ejemplo 18: Sal N-metil-D-glucamínica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio

- 45 Se suspendió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (30 mg) en agua (1,0 ml), y se le añadieron N-metil-D-glucamina (99%, 15,1 mg) y agua (0,12 ml) para disolución. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió añadiendo metanol (1,0 ml). La disolución se concentró a presión reducida, y después se le añadió acetona (4,0 ml), el disolvente se eliminó por decantación para obtener el compuesto del título (69%, 27 mg).
- 50 Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,76 (3H, s), 3,15 (1H, dd, J = 9,5, 13,0 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 3,5, 13,0 Hz), 3,62-3,67 (3H, m), 3,71-3,76 (2H, m), 3,79-3,82 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 4,12 (2H, s), 5,28 (2H, s), 5,79 (2H,

d, J = 9,0 Hz), 6,83 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,72-7,78 (1H, m), 8,09 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,5, 6,5 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz).

Ejemplo 19: Sal lisínica de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio 1

5 Se disolvió 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio (50 mg), L-lisina (15,6 mg) en etanol (2 ml) y agua (1 ml), y después el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (1 ml) al residuo para suspender y recuperar el sólido mediante filtración. El sólido resultante se disolvió en metanol y después se concentró. Se añadió una pequeña cantidad de metanol al residuo, que se calentó hasta 60 a 70°C.
10 Una vez que el sólido se disolvió, el cristal comenzó a precipitar, que se recuperó mediante filtración para obtener el cristal del título (25 mg).

Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,25-1,42 (4H, m), 1,53-1,62 (2H, m), 1,72-1,80 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,59 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,95 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,62 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,82-6,88 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,2 Hz).

15 (Medida de difracción de rayos X en polvo)

Para cada cristal y cada forma amorfa obtenida en los Ejemplos, se molieron aproximadamente 5 mg de muestra con un mortero, después se colocaron en una bandeja de medida de aluminio y se midieron en las siguientes condiciones:

Aparatos usado: Sistema de Rayos X DSC: TTR-III (fabricado por Rigaku Corporation)

20 Rayos X usados: haz de CuK alfa

Goniómetro: goniómetro horizontal TTR-III

Contador: contador de centelleo

Placa de muestras: aluminio

Diana: Cu

25 Voltaje del tubo: 50 kV

Corriente del tubo: 300 mA

Velocidad de barrido: 2,000°/min.

Eje de barrido: 2θ/θ

Intervalo de barrido: 2θ = 2,000 ~ 35,000°

30 Ranura de divergencia: 0,5 mm

Ranura limitante de la divergencia vertical: 2 mm

Ranura de dispersión: abierta

Ranura del sensor: abierta

Anchura de muestreo: 0,02°

35 Tiempo de integración: 1

Los patrones de difracción de rayos X de los polvos para cada cristal y cada forma amorfa obtenidos en cada uno de los Ejemplos se muestran respectivamente en la Fig. 1 a Fig. 14, y los picos representativos y las intensidades relativas para el ángulo de difracción (2θ) de cada cristal descrito anteriormente se muestran en la Tabla 1.

ES 2 456 819 T3

Tabla 1

Cristal de ejemplo	Forma anhidra libre tipo 1		Forma amorfa libre tipo 2		Forma amorfa libre tipo 3		Forma anhidra libre	
	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa
	4,08	100	3,74	100	3,860	100	4,46	100
	8,24	31	9,98	34	17,800	57	7,18	54
	9,20	14	17,38	71	18,240	23	7,86	52
	16,54	95	18,22	52			18,52	99
	17,06	100						

Cristal de ejemplo	Compuesto al que se añade ácido acético libre		Amorfa libre	
	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa
	2,72	100		
	16,60	13		
	18,10	25		

Cristal de ejemplo	Monohidrocloreuro		Hemisulfato		Nitrato		Hidrobromuro	
	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa
	6,26	67	7,84	52	11,88	83	12,40	29
	12,54	56	19,42	100	12,22	69	17,82	16
	20,38	100	20,24	59	16,7	75	20,20	100
			21,14	62	19,72	100		
			21,52	62	21,5	75		
Cristal de ejemplo	Sal sódica		1/2 Ca		Litio		Potasio	

	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa	Ángulo de difracción del pico (2θ)	Intensidad relativa
	2,32	100	3,78	56	2,10	100	2,10	100
	4,60	6	14,36	32	4,36	15	4,30	12
			15,78	34	10,88	7	10,98	6
			18,22	100				
			18,44	60				

Los compuestos según la presente invención representados mediante las fórmula (I), (IA), o (IB) se usaron en un experimento de infección sistémica de *Candida* con ratones, que mostró que hubo una mejora pronunciada en el número promedio de días de supervivencia, y que las propiedades fueron excelentes, especialmente en términos de solubilidad en agua y estabilidad en disoluciones acuosas, así como seguridad y cinética in vivo, demostrando que estos compuestos son extremadamente útiles para la prevención o tratamiento de infecciones fúngicas.

1. Ejemplo de ensayo comparativo de solubilidad en agua

3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina descrita en el Ejemplo 1 de Referencia, que es el compuesto progenitor, y el compuesto del Ejemplo 1 se compararon para determinar la solubilidad en tampón de Britton-Robinson (fuerza iónica: 0,3) a 25°C. La Tabla 2 muestra los resultados.

Tabla 2

	Solubilidad (mg/ml)			
	pH 5	pH 7	pH 8	pH 9
Compuesto progenitor	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Compuesto del Ejemplo 1	1,9	10,5	16,4	> 21,1

Como puede estar claro a partir de los resultados en la Tabla 2, el compuesto del Ejemplo 1 tiene una solubilidad notablemente mayor en agua que la que tiene el compuesto progenitor a lo largo de diversas regiones de pH.

Ejemplos de ensayos farmacológicos

2. Modelo experimental de infección de *Candida* sistémica en ratones

(1) Preparación de inoculante fúngico

Se llevó a cabo un cultivo en reposo de la cepa E81022 de *C. Albicans* durante 24 horas a 35°C en medio de agar con dextrosa sabouraud (Difco), y las células fúngicas recuperadas se suspendieron en disolución salina fisiológica estéril (Otsuka Pharmaceutical). Contando el número fúngico en placa de citometría, la suspensión se diluyó hasta 2×10^7 células/ml con disolución salina fisiológica esterilizada para servir como inóculo fúngico.

(2) Infección

El inóculo fúngico se usó en una cantidad de 0,2 ml para inocular los ratones en la vena de la cola (4×10^6 células/ratón).

(3) Preparación de disolución de agente, y tratamiento

El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en concentraciones de 13 mg/ml y 3,25 mg/ml con 50 mM de tampón de glicina con un pH de 10 (Wako Pure Chemicals), y estas disoluciones se diluyeron entonces 10 veces con al glucosa

5% (Otsuka Pharmaceutical). A 0,5 y 9 horas después de la infección, se administraron 0,2 ml de la disolución del agente en una vena de la cola de los ratones. Las concentraciones del agente fueron 2,5 y 10 mg/kg (calculadas como forma activa). El número de animales en un grupo fue 5 animales.

(4) Evaluación del efecto

5 El efecto protector se determinó observando la vida/muerte hasta 14 días después de la infección y calculando los días medios de supervivencia. El efecto protector en la infección sistémica de *Candida* se midió para el compuesto del Ejemplo 1 mediante el método descrito en la sección 2. Como resultado, como se muestra en la Tabla 3, los ratones administrados con el compuesto del Ejemplo 1 sobrevivieron un tiempo más largo en comparación con el grupo sin tratar, y se ha encontrado que el compuesto del Ejemplo 1 demuestra un efecto protector *in vivo*.

10 Tabla 3 Número promedio de días de supervivencia en experimento de Infección con *Candida*

Grupo de administración	Días medios de supervivencia
Control	2,4
Compuesto del Ejemplo 1: 3,25 mg/kg (calculado como forma activa: 2,5 mg/kg)	7,4
Compuesto del Ejemplo 1: 13 mg/kg (calculado como forma activa: 10 mg/kg)	12,8
Obsérvese que, <i>in vitro</i> , el compuesto del Ejemplo 1 demostró una actividad de sólo 1/100 o menos con respecto al compuesto progenitor (Ejemplo 1 de Referencia). A partir de estos resultados, se muestra que el compuesto del Ejemplo 1 actúa como un profármaco <i>in vivo</i> .	

3. Evaluación farmacocinética en ratones

(1) Preparación de disolución para administración

15 El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en una concentración de 0,45 mg/ml con 50 mM de tampón de glicina con un pH de 9 (Wako Pure Chemicals), y la forma activa se disolvió en una concentración de 0,45 mg/ml en una disolución de ácido clorhídrico 10 mM (Wako Pure Chemicals) que contiene glucosa al 5% (Otsuka Pharmaceutical).

(2) Administración, y toma de muestras de sangre y plasma

20 Usando ratones ICR hembras de cinco semanas (Charles River Japan), siendo el número de ratones en un grupo de 2 ratones, se administraron el compuesto según la presente invención y una forma activa del mismo en la vena de la cola en una dosis de 3 mg/kg. La vena de la cola se pinchó 0,25, 0,5, 1,5, 3, 5, y 8 horas después de la administración, y se recogió sangre con una pipeta tratada con heparina. Las muestras de sangre se colocaron en tubos de muestreo y se almacenaron en enfriamiento con hielo. Después, se centrifugaron durante 5 minutos a 10.500 x g y a 4°C. El plasma así obtenido se dividió exactamente en cantidades de 5 µl y se almacenaron a -20°C hasta que se analizaron.

(3) Método de medida de la concentración plasmática

25 Las concentraciones plasmáticas del compuesto del Ejemplo 1 y su forma activa se midieron usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos (LC-MS), y se cuantificaron mediante un método estándar interno. Se disolvió hidrocloreto de imipramina (Sigma) en una disolución mixta de acetonitrilo y metanol (1:1) de manera que la concentración fuese 0,5 µmoles/l, para preparar una disolución de sustancia estándar interna (disolución IS). El plasma se fundió, entonces se le añadieron 50 µl de disolución IS y se mezcló, y se centrifugó (desproteínó) durante 10 minutos a 1500 x g y a 4°C, y el sobrenadante se analizó entonces mediante LC-MS (Waters). En el cromatograma así obtenido, el área superficial de los picos para el compuesto del Ejemplo 1 y su forma activa (el compuesto progenitor del compuesto del Ejemplo 1), y del pico correspondiente a la sustancia estándar interna, se analizaron mediante MassLynx (Waters), y la concentración del compuesto incluido en el plasma se calculó mediante un método estándar interno.

30

35

La concentración plasmática se midió para el compuesto del Ejemplo 1 y la forma activa mediante el método descrito en la sección 3. Como resultado, como se muestra en la Figura 15, la concentración plasmática del compuesto del Ejemplo 1 disminuyó rápidamente tras la administración, y la concentración plasmática de la forma activa aumentó rápidamente inmediatamente después de la administración del compuesto del Ejemplo 1, mostrando un cambio en la concentración plasmática que fue similar a aquel en el momento de la administración de la forma activa. Lo anterior sugiere que el compuesto del Ejemplo 1 se convierte rápidamente en la forma activa en los cuerpos de los ratones.

4. Evaluación farmacocinética en monos

(1) Preparación de disolución para administración

El compuesto del Ejemplo 1 se disolvió en una concentración de 1,5 mg/ml con 50 mM de tampón de glicina con un pH de 9 (Wako Pure Chemicals), y la forma activa (su compuesto progenitor) se disolvió en una concentración de 1 mg/ml en una disolución de ácido clorhídrico 10 mM (Wako Pure Chemicals) que contiene glucosa al 5% (Otsuka Pharmaceutical).

(2) Administración, y toma de muestras de sangre y plasma

Usando macacos machos de cinco años comedores de cangrejos (GFD), siendo el número de monos en un grupo de 2 monos, se administró el compuesto del Ejemplo 1 y su forma activa en una vena cutánea radial en una dosis de 0,4 mg/kg. Se recogió sangre de la vena cutánea radial 0,25, 0,5, 1, 2, 4, y 6 horas después de la administración usando una jeringuilla tratada con heparina. Las muestras de sangre se colocaron en tubos de muestreo y se almacenaron bajo enfriamiento con hielo, y entonces se centrifugaron durante 5 minutos a 10.500 x g y a 4°C. El plasma así obtenido se dividió exactamente en cantidades de 5 µl y se almacenaron a -20°C hasta que se analizaron.

(3) Método de medida de la concentración plasmática

Las concentraciones plasmáticas del compuesto del Ejemplo 1 y su forma activa se midieron usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos (LC-MS), y se cuantificaron mediante un método estándar interno. Se disolvió hidrocloreuro de imipramina (Sigma) en una disolución mixta de acetonitrilo y metanol (1:1) de manera que la concentración fuese 0,5 µmoles/l, para preparar una disolución de sustancia estándar interna (disolución IS). El plasma se fundió, entonces se le añadieron 200 µl de disolución IS y se mezcló, y se centrifugó (desproteinó) durante 10 minutos a 1500 x g y a 4°C, y el sobrenadante se analizó entonces mediante LC-MS (Waters). En el cromatograma así obtenido, el área superficial de los picos para el compuesto del Ejemplo 1 y el compuesto de la forma activa, y del pico correspondiente a la sustancia estándar interna, se analizaron mediante MassLynx (Waters), y la concentración del compuesto incluido en el plasma se calculó mediante método estándar interno.

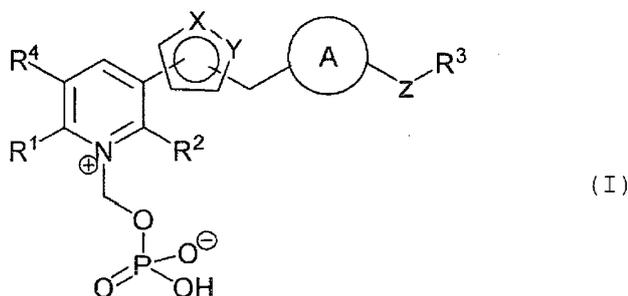
La concentración plasmática de la forma activa tras la administración del compuesto del Ejemplo 1 se midió mediante el método descrito en la sección 4. Como resultado, como se muestra en la Figura 16, la concentración plasmática de la forma activa inmediatamente tras la administración del compuesto del Ejemplo 1 se elevó rápidamente, mostrando un cambio en la concentración plasmática similar a aquel en el momento de la administración de la forma activa. La concentración plasmática del compuesto del Ejemplo 1 estaba por debajo del límite de detección. Lo anterior sugiere que el compuesto del Ejemplo 1 se convierte rápidamente en la forma activa dentro de los cuerpos de los monos.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, el compuesto según la presente invención representado mediante la Fórmula (I), (IA), o (IB): 1) actúa frente al comienzo, desarrollo y persistencia de infecciones al inhibir la biosíntesis de GPI fúngica, inhibiendo de ese modo la expresión de las proteínas de la pared celular y bloqueando el ensamblaje de la pared celular, a la vez que evita que el hongo se adhiera a las células de manera que el patógeno no se haga patogénico, y 2) es superior en términos de propiedades físicas, y particularmente su solubilidad en agua, su estabilidad en una disolución acuosa, y su seguridad y cinética in vivo, haciendo a los compuestos anteriores extremadamente útiles como agente preventivo o terapéutico para infecciones fúngicas.

REIVINDICACIONES

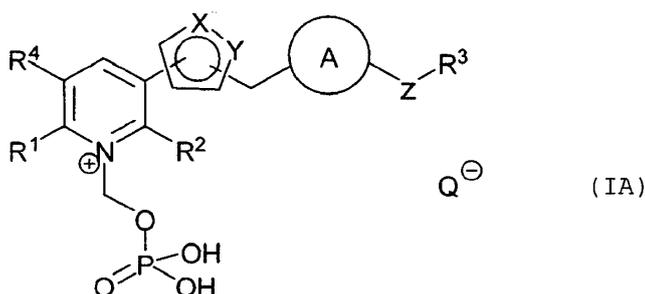
1. Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I):



(en la que

- 5 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, R^{11} -NH- (en el que R^{11} representa un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , o un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonil-alquilo de C_{1-6}), R^{12} -(CO)-NH- (en el que R^{12} representa un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6}), un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo hidroxialquilo de C_{1-6} , un grupo cianoalquilo de C_{1-6} , un grupo alcoxi de C_{1-6} , o un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} ;
- 10 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo amino, o un grupo dialquil C_{1-6} -amino;
- uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno, y el otro representa un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno;
- el anillo A representa un anillo de piridina o un anillo de benceno;
- 15 R^3 -Z representa un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo 2-fluoro-benciloxi, un grupo 3-fluoro-benciloxi, un grupo 4-fluoro-benciloxi, un grupo piridin-2-iloximetilo, un grupo 6-metil-piridin-2-iloximetilo, un grupo piridin-2-ilmetoxi, un grupo 6-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo 4-metil-piridin-2-ilmetoxi, un grupo butoximetilo, y un grupo ciclopropilmetoxi, y
- R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- o una sal del mismo.

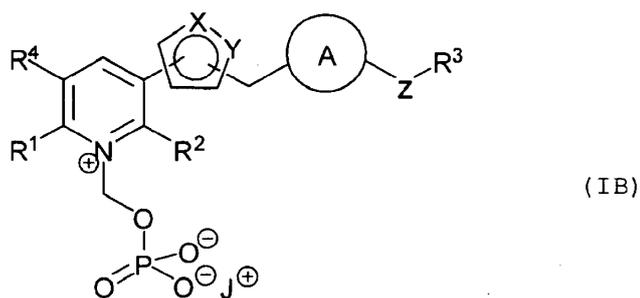
- 20 2. El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 1, en el que la sal del compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I) es una sal representada mediante la siguiente fórmula (IA):



en la que

Q^- representa un anión farmacéuticamente aceptable.

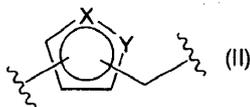
- 25 3. El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 1, en el que la sal del compuesto representado mediante la siguiente fórmula (I) es una sal representada mediante la siguiente fórmula (IB):



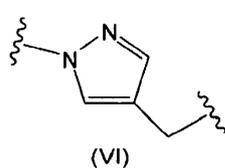
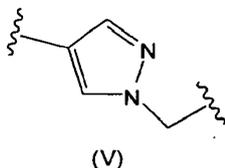
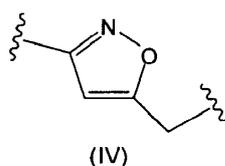
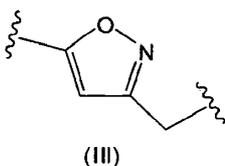
en la que

J^+ representa un catión farmacéuticamente aceptable

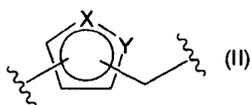
- 5 4. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II):



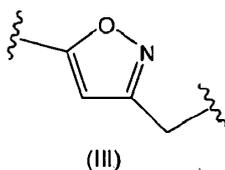
del compuesto representado mediante la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior representa una estructura parcial seleccionada del siguiente grupo:



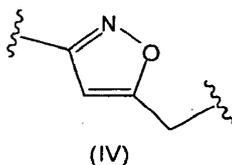
- 10 5. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que uno de X e Y representa un átomo de nitrógeno y el otro representa un átomo de oxígeno.
6. El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 4, en el que la estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (II):



- 15 del compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula (III):

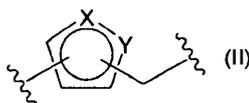


o una estructura parcial representada por la siguiente fórmula (IV):

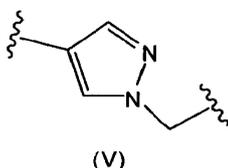


7. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que ambos X e Y representan átomos de nitrógeno.

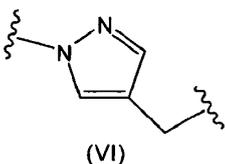
5 8. El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 7, en el que la estructura parcial representada por la siguiente fórmula (II):



del compuesto representado por la fórmula (I), (IA), o (IB) anterior representa una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (V):



10 o una estructura parcial representada mediante la siguiente fórmula (VI):



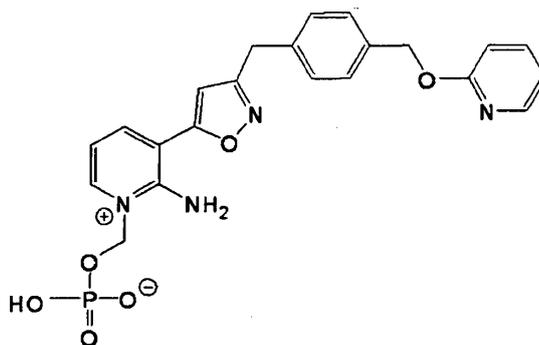
9. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² representa un grupo amino.

15 10. El compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 9, en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆.

11. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ representa un grupo amino y R² representa un átomo de hidrógeno.

12. El compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Z representa un átomo de oxígeno, -CH₂O- u -OCH₂-.

20 13. El compuesto de 2-amino-1-((fosfonoxi)metil)-3-(3-((4-((2-piridiniloxi)metil)fenil)metil)-5-isoxazolil)-piridinio según la reivindicación 1, que está representado por



o una sal del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende: el compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un medicamento que comprende: el compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

5 16. Un agente antifúngico que comprende como ingrediente activo el compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

17. Un uso del compuesto o la sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un agente antifúngico.

FIG. 1

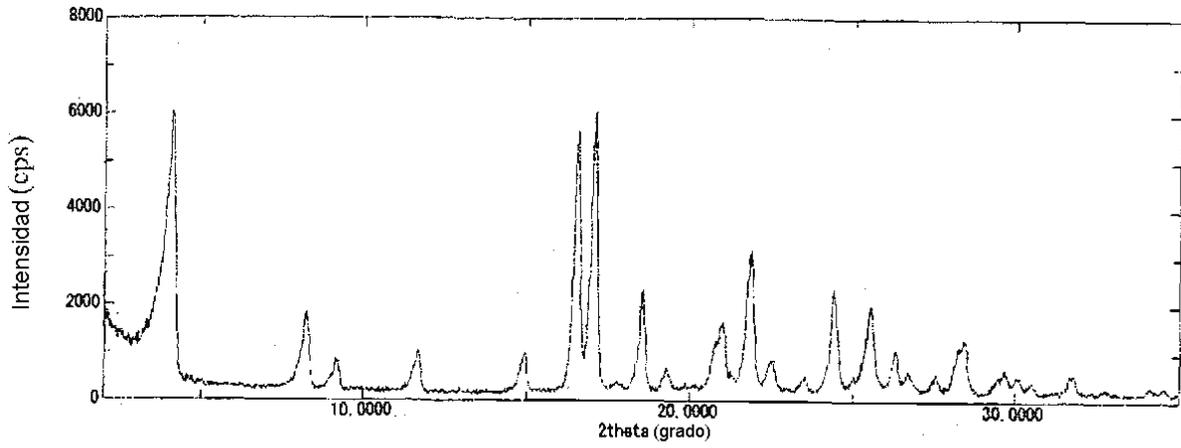


FIG. 2

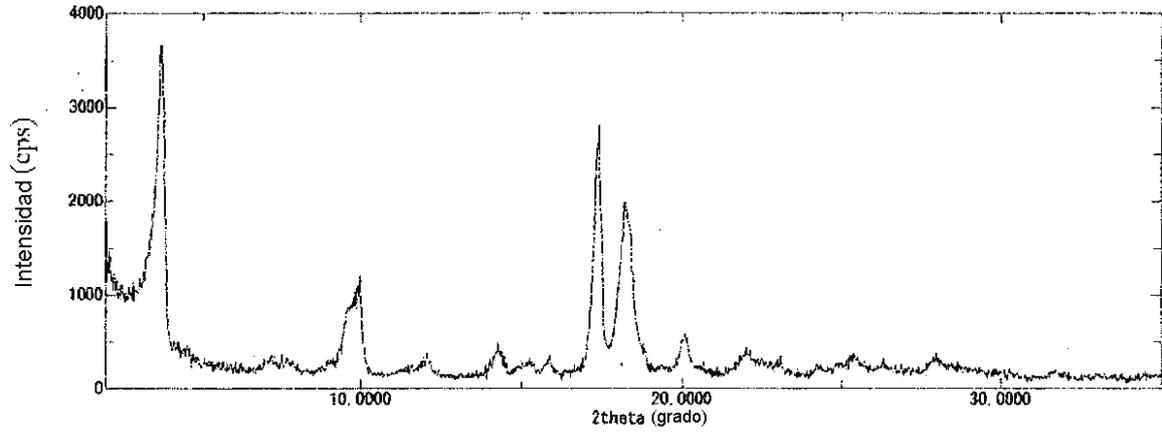


FIG. 3

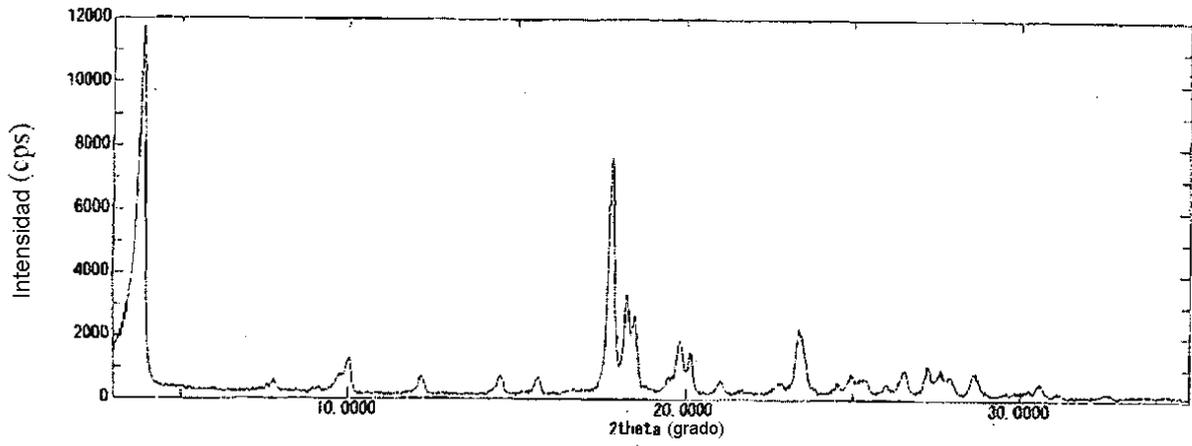


FIG. 4

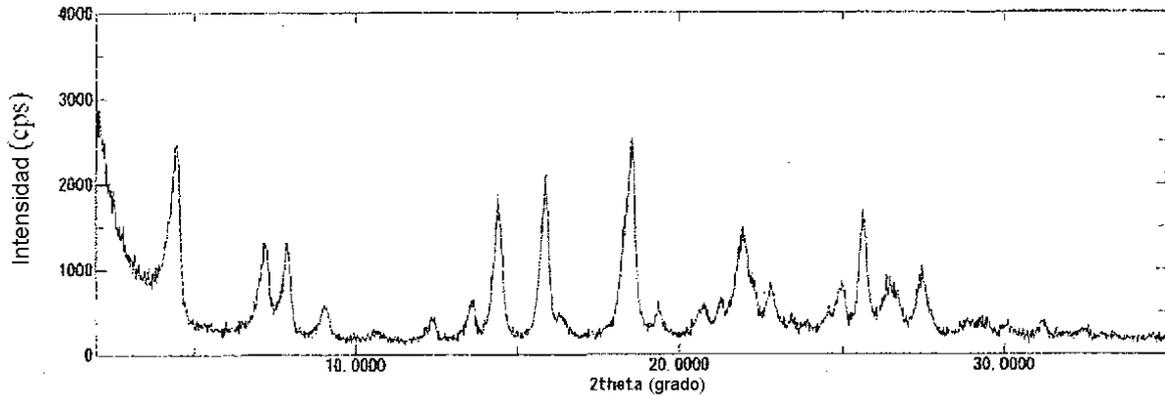


FIG. 5

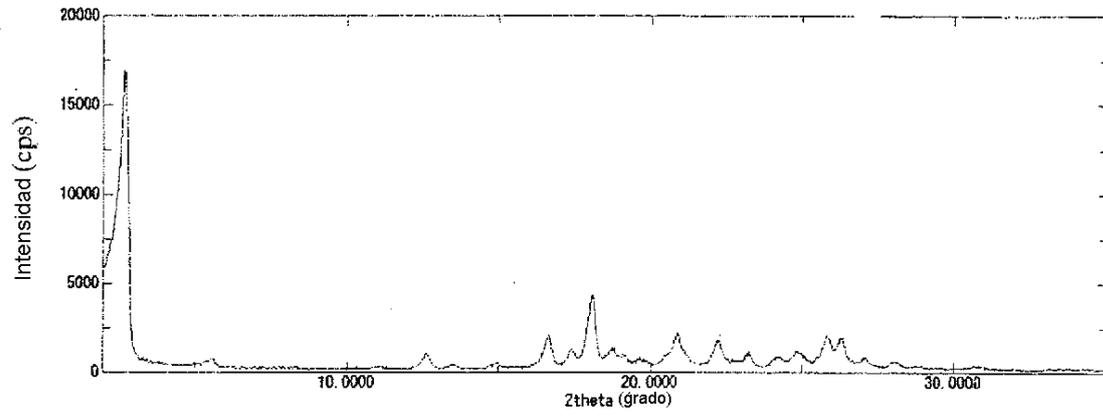


FIG. 6

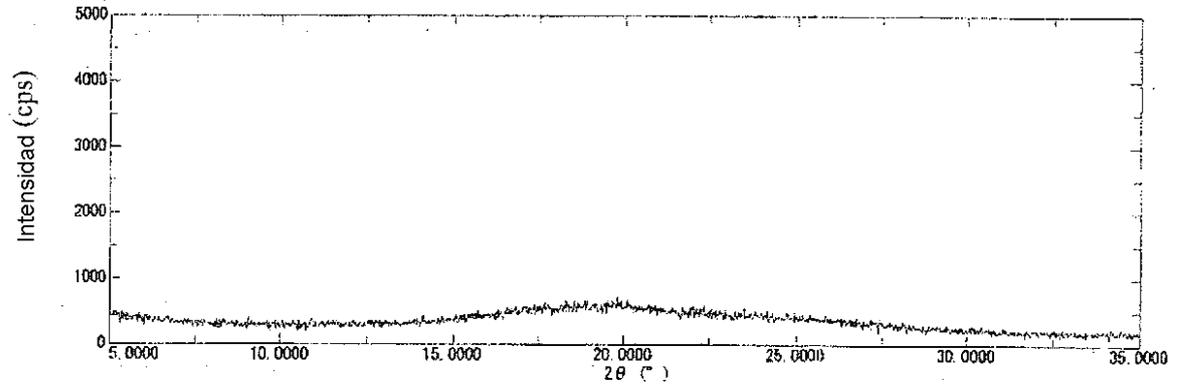


FIG. 7

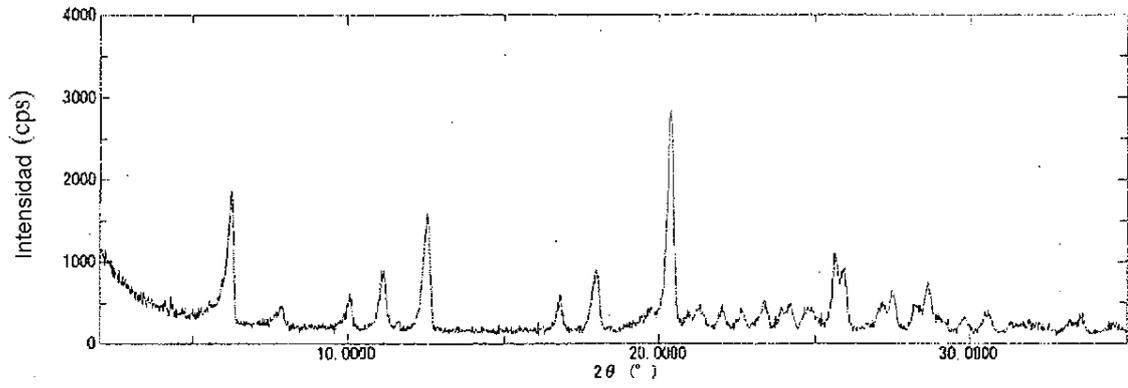


FIG. 8

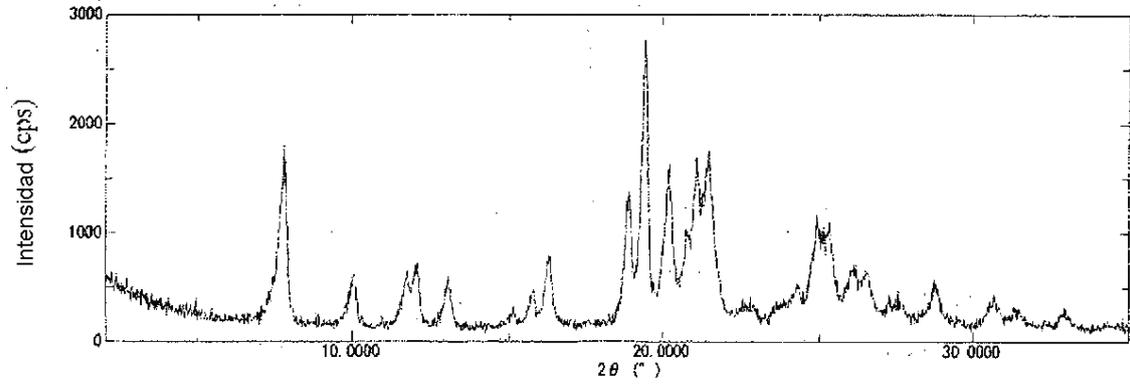


FIG. 9

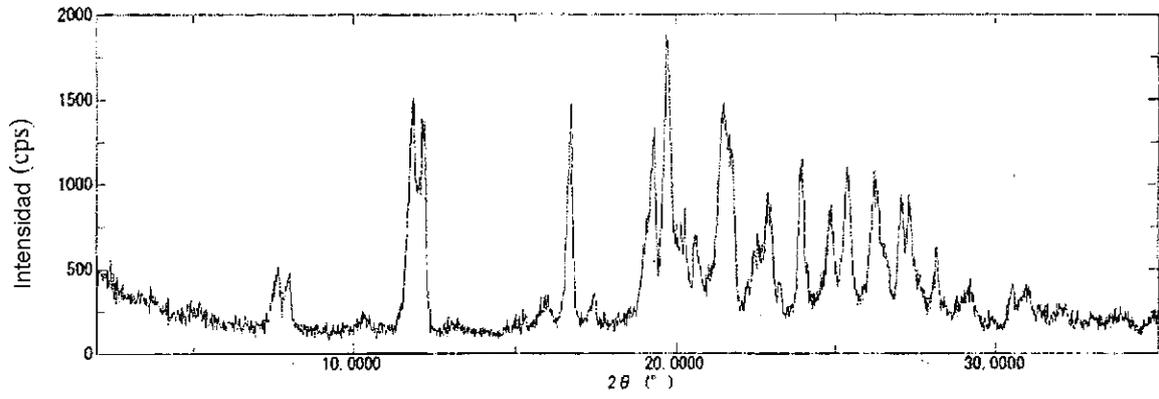


FIG. 10

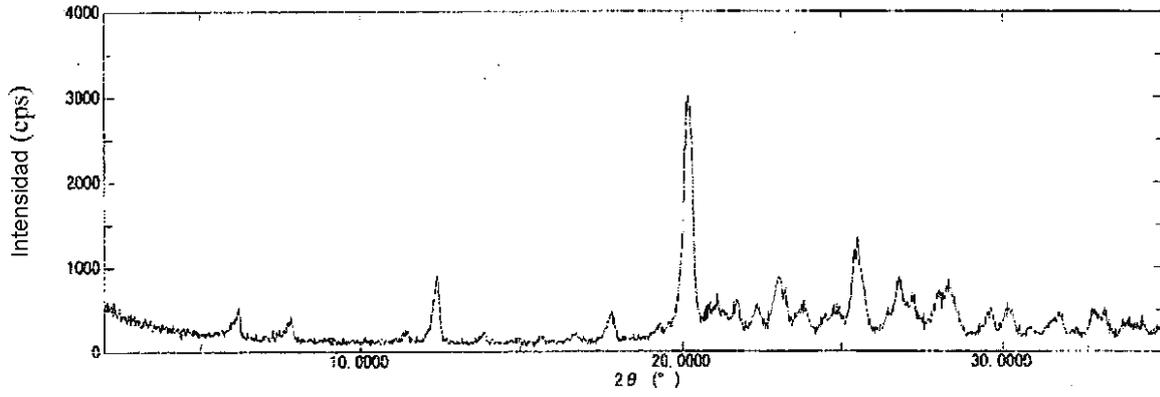


FIG. 11

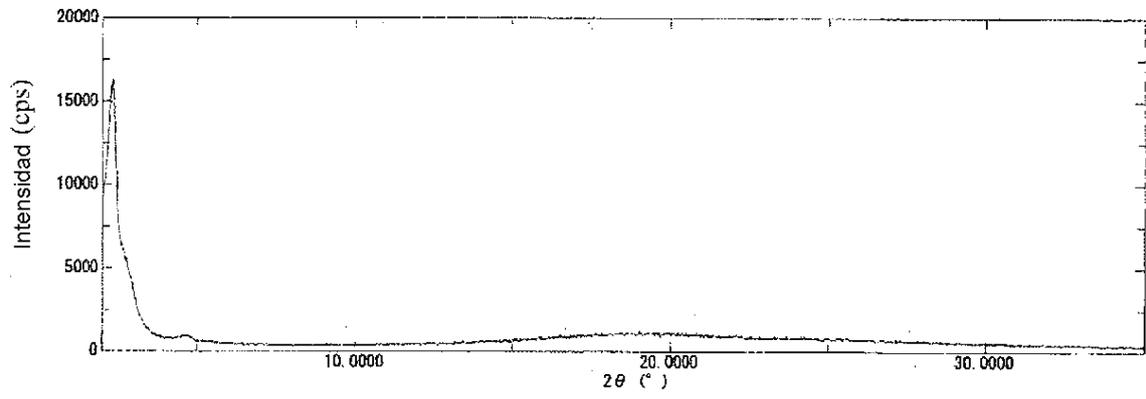


FIG. 12

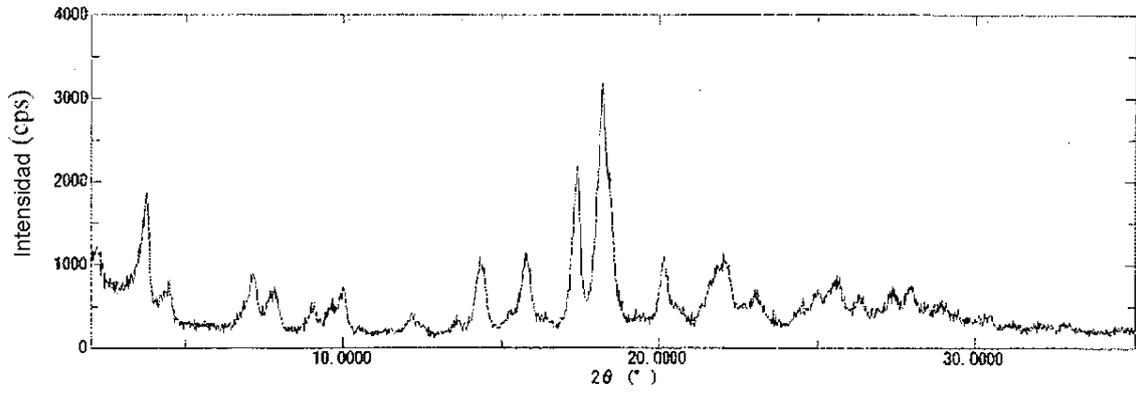


FIG. 13

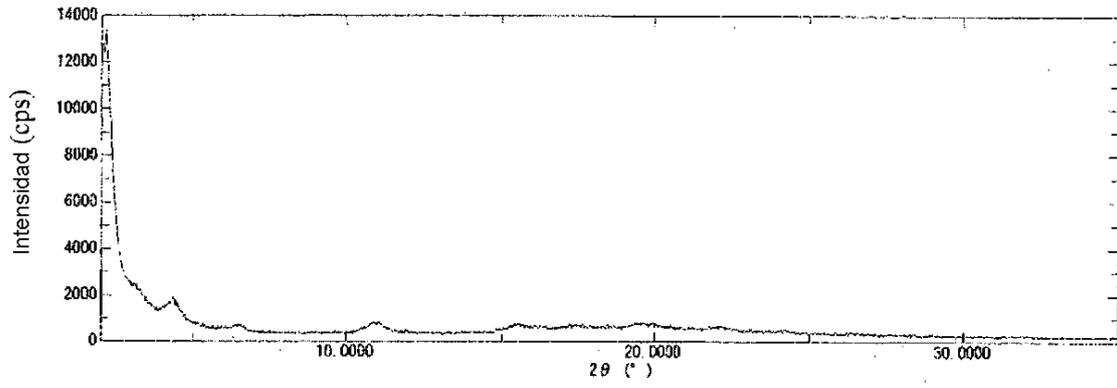


FIG. 14

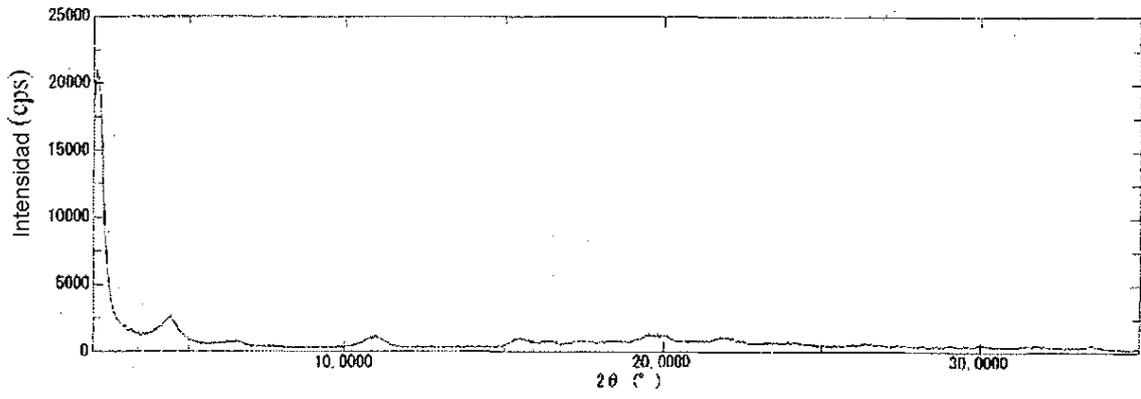
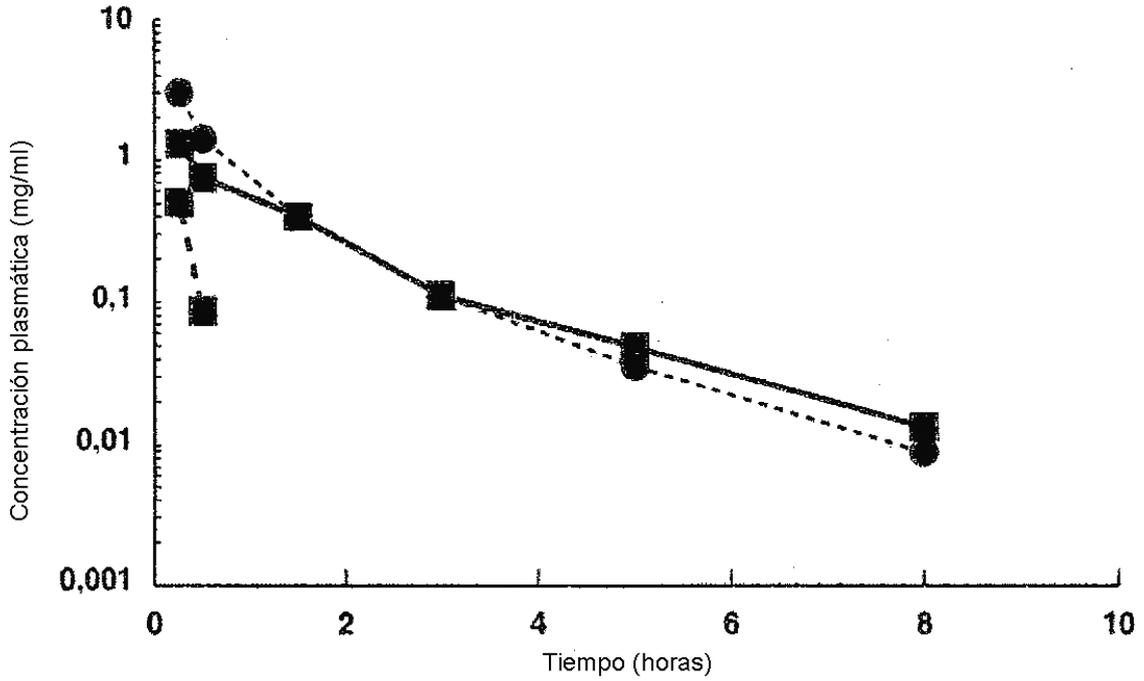


FIG.15

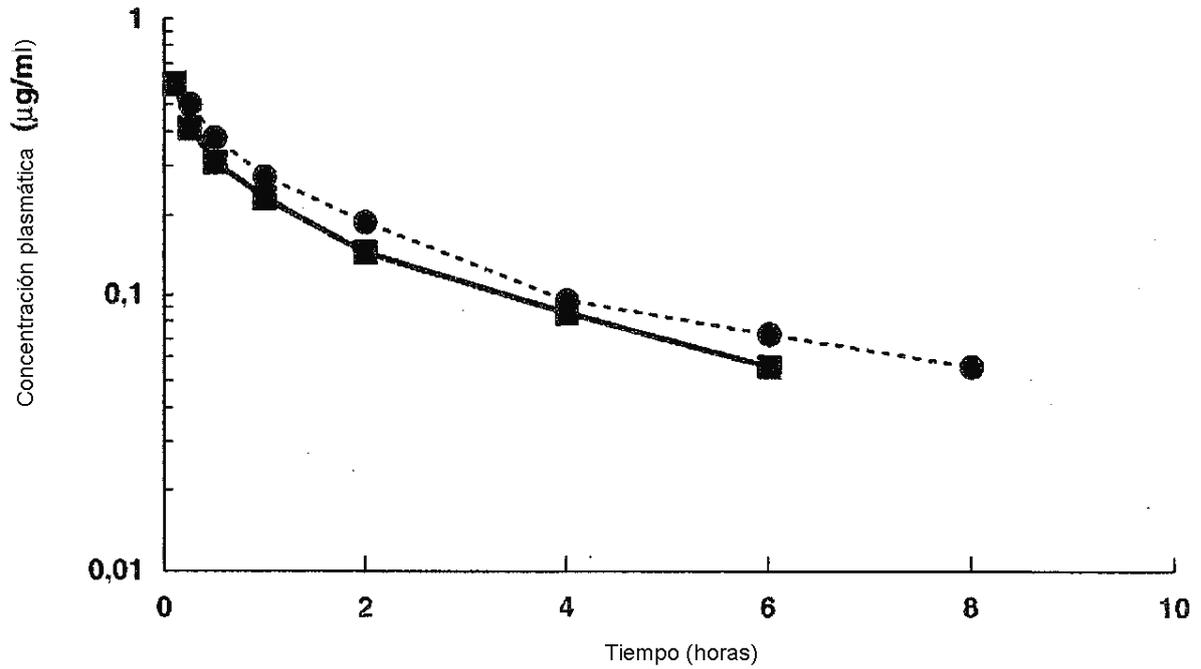
CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DEL COMPUESTO DEL EJEMPLO 1 Y FORMA ACTIVA



- CONCENTRACION DE COMPUESTO DEL EJEMPLO 1 DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 3 mg/kg DE COMPUESTO DEL EJEMPLO 1 (CALCULADO COMO FORMA ACTIVA)
- CONCENTRACION DE FORMA ACTIVA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 3 mg/kg DE COMPUESTO DEL EJEMPLO 1 (CALCULADO COMO FORMA ACTIVA)
- CONCENTRACION DE FORMA ACTIVA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 3 mg/kg DE FORMA ACTIVA

FIG.16

CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LA FORMA ACTIVA



CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN DE FORMA ACTIVA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 0,4 mg/kg DE COMPUESTO DEL EJEMPLO 1 (CALCULADO COMO FORMA ACTIVA)



CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN DE FORMA ACTIVA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE 0,4 mg/kg DE COMPUESTO DE FORMA ACTIVA