

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 521**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2006 E 12193373 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2628738**

54 Título: **Derivados de piridina sustituidos heterocíclicos y agentes anti-fúngicos que los contienen**

30 Prioridad:

31.10.2005 JP 2005317680

31.10.2005 US 731267 P

27.12.2005 JP 2005374395

27.12.2005 US 753391 P

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

03.11.2014

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:

**TANAKA, KEIGO;
INOUE, SATOSHI;
MURAI, NORIO;
MATSUKURA, MASAYUKI;
NAKAMOTO, KAZUTAKA;
SHIROTORI, SHUJI y
ABE, SHINYA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 517 521 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina sustituidos heterocíclicos y agentes anti-fúngicos que los contienen

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de piridina sustituidos heterocíclicos y a agentes anti-fúngicos que comprenden los mismos.

10 Descripción de la técnica relacionada

En los últimos años, gestiones de infecciones oportunistas se han vuelto más y más importantes más que nunca debido a un aumento en el número de personas de edad avanzada y pacientes inmuno-comprometidos, como resultado de quimioterapias avanzadas o similares. Como se ha demostrado por el hecho de que las infecciones oportunistas están apareciendo una tras otra por diferentes patógeno avirulentos, se demuestra que el problema de la enfermedad infecciosa no termina siempre que haya enfermedades subyacentes que disminuyen las funciones inmunes de los pacientes. Por consiguiente, nuevas estrategias para el control de enfermedades infecciosas, incluido el problema de patógenos resistentes a los fármacos, será uno de los temas importantes de la sociedad envejecida venidera.

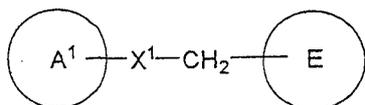
Hasta ahora, en el campo de los agentes anti-fúngicos, por ejemplo, para el tratamiento de micosis profundamente arraigadas se ha desarrollado anfotericina B que se basa en un esqueleto de polieno, fluconazol, itraconazol y voriconazol, que se basan en un esqueleto de azol, o similares. La mayoría de los fármacos pre-existente ya comercialmente disponibles tienen un mecanismo de acción similar, y en la actualidad ha sido un problema la aparición de hongos resistentes a azoles o similares.

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

Dado que han habido situaciones en las que los agentes anti-fúngicos pre-existentes son insuficientes para el tratamiento de micosis profundamente arraigadas, hay una demanda y una necesidad de desarrollar agentes que se basen en un nuevo mecanismo y que sean de alta seguridad.

A medida que la técnica relacionada relevante para agentes anti-fúngicos basada en un nuevo mecanismo tal como los Documentos de Patente 1 y 2 describen derivados de piridina que muestran efectos contra la aparición, el progreso y la persistencia de infecciones mediante la inhibición de la expresión de proteínas de la pared celular, inhibiendo la unión de la pared celular y también la adherencia a células, y previniendo que patógenos muestren una patogenicidad, estando bien inhibido el proceso que transporta proteínas ancladas a GPI (glicosilfosfatidilinositol) a la pared celular.

Sin embargo, grupos de los compuestos descritos en el Documento de Patente 1 tienen restos 2-bencil-piridina como la estructura común, que se diferencian claramente estructuralmente de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Además, los grupos de los compuestos descritos en el Documento de Patente 1 tienen el problema de que, aunque estos compuestos demuestran actividades *in vitro*, son fácilmente metabolizados en el interior del cuerpo. El grupo de compuestos descritos en el Documento de Patente 2 exhibe una excelente actividad anti-fúngica, pero el grupo de compuestos representativos tiene la estructura representada por la siguiente fórmula:



50 A^1 = 3-piridilo o quinolilo opcionalmente sustituido, etc.

X^1 = -C(=O)-NH,-NH-C(=O)-, etc.

E = furilo, tienilo, pirrolilo, fenilo, piridilo, tetrazolilo, tiazolilo o pirazolilo

55 Observando solamente aquellos que tienen esqueletos de anillo de piridina, este grupo se diferencia estructuralmente de los compuestos según la presente invención en que la estructura común tiene un solo anillo

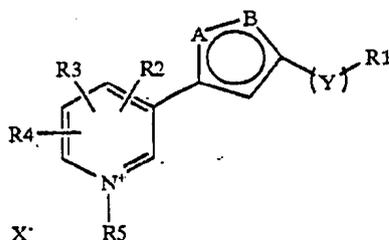
unido a través de un enlazador de amida-metileno en la posición 3 del anillo de piridina.

Los Documentos de Patente 3 a 5 también proporcionan ejemplos de la técnica relacionada con estructuras similares a los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los Documentos de Patente 3 y 4 describen derivados de piridina sustituidos con un anillo de pirazol, que se utilizan como inhibidores del transportador de glicina o ligandos de receptores de 5-HT, mientras que el Documento de Patente 5 describe derivados de piridina sustituidos heterocíclicos de 5 miembros que se utilizan como un disruptor de AGE e inhibidor.

Sin embargo, los documentos de Patente 3 a 5 no describen los compuestos de acuerdo con la presente invención, y no se describen los efectos anti-fúngicos de los compuestos descritos en los Documentos de Patente 3 a 5 frente a *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y similares, que son hongos comunes en la enfermedad fúngica humana.

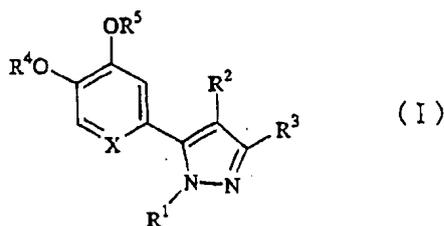
[Documento de Patente 1] Publicación Internacional WO 02/04626 folleto
 [Documento de Patente 2] Publicación Internacional WO 05/033079 folleto
 [Documento de Patente 3] Publicación Internacional WO 03/031435 folleto
 [Documento de Patente 4] Publicación Internacional WO 04/089931 folleto
 [Documento de Patente 5] Publicación Internacional WO 02/085897 folleto

El documento US 2003/0045554 A1 describe un compuesto de anillo heterocíclico de cinco miembros de fórmula general I



y sus sales farmacéutica o cosméticamente aceptables. La invención describe también un procedimiento para la preparación de estos compuestos y sus aplicaciones terapéuticas y cosméticas, particularmente en la gestión de complicaciones relacionadas con la edad y vasculares diabéticas. Los compuestos en cuestión actúan mediante la acción triple del disruptor de AGE (siglas inglesas de productos finales de la glicación avanzada), inhibidor de AGE y agente de barrido de radicales libres que les hacen muy adecuados en diferentes aplicaciones cosméticas terapéuticas.

El documento WO 2004/033432 describe un compuesto de pirazol representado por la siguiente fórmula general (I)



o su sal y un fármaco que contiene el mismo en calidad de ingrediente activo. R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representa cada uno un sustituyente; y X representa un grupo metino o un átomo de nitrógeno. Los compuestos anteriores son útiles como un profiláctico o un remedio contra la micosis, en particular micosis profundamente arraigada provocada por hongos profundamente arraigados tales como *Candida* y *Aspergillus*, y micosis superficial provocada por hongos tales como *Trichopyton*.

Descripción de la Invención

Problemas a resolver por la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un agente anti-fúngico que tenga una acción anti-fúngica excelente que no se encuentra en los agentes anti-fúngicos en la técnica anterior, y que también sea excelente en términos de propiedad, seguridad y estabilidad metabólica.

Medios para Resolver los Problemas

5 Como resultado de una investigación exhaustiva llevada a cabo a la vista de las circunstancias anteriores, los autores de la presente invención han tenido éxito en la síntesis de nuevos derivados de piridina (aquí en lo que sigue, los compuestos de la presente invención).

Es decir, la presente invención proporciona:

10 [1] un compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en
 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;
 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina;
 15 3-(3-(6-benciloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina; y
 3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-1H-pirazol-4-il)-piridina-2-ilamina.

[2] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con el punto [1] o la sal del mismo;

20 [3] un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con el punto [1] o la sal del mismo;

[4] un agente anti-fúngico que comprende el compuesto de acuerdo con el punto [1] o la sal del mismo, como ingrediente activo;

25 [5] un compuesto de acuerdo con el punto [1] o la sal del mismo para uso en un método para prevenir y/o tratar una infección fúngica;

[6] un uso del compuesto de acuerdo con el punto [1] o la sal del mismo para la fabricación de un agente anti-fúngico.

30 Efectos ventajosos de la invención

Los compuestos de la presente invención o una sal de los mismos 1) actúan en contra de la aparición, el desarrollo y la persistencia de infecciones mediante la inhibición de la biosíntesis de GPI fúngico, inhibiendo con ello la expresión de proteínas de la pared celular y bloqueando la disposición de la pared celular, al tiempo que previenen que el hongo se adhiera a células, de modo que el patógeno no puede volverse patógeno, y 2) son superiores en términos de propiedades físicas, la seguridad y estabilidad metabólica, y son extremadamente útiles como un agente profiláctico o terapéutico para las infecciones por hongos.

40 Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica a continuación con más detalle haciendo referencia a los símbolos y los términos y expresiones utilizados en esta memoria y los siguientes ejemplos.

45 En esta memoria, una fórmula estructural de un compuesto a veces representa un determinado isómero por conveniencia de la descripción. Sin embargo, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden incluir todos los posibles isómeros, tales como isómeros geométricos estructuralmente posibles, isómeros ópticos generados debido a la presencia de carbonos asimétricos, estereoisómeros, tautómeros, y mezclas de isómeros, y no se limitan a las fórmulas que se utilizan para la conveniencia de la descripción, y puede ser uno de los dos isómeros o una mezcla de los dos isómeros. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con 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 cualquiera de ellos, sino que incluyen a los dos. Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden exhibir polimorfismo cristalino, pero igualmente no se limitan a uno cualquiera de ellos, sino que pueden estar en una cualquiera de estas formas cristalinas o existir en forma de una mezcla de dos o más formas cristalinas. Los compuestos de acuerdo con la presente invención también incluyen formas tanto anhidras y solvatos tales como formas hidratadas.

55 Ejemplos del término "sal" utilizado en la presente memoria descriptiva incluyen una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con un aminoácido de carácter ácido o similares. Entre estas sales, es

preferible que una sal utilizada en esta memoria sea una farmacéuticamente aceptable.

5 Ejemplos preferibles de la sal con el ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o similar. Ejemplos preferibles de la sal con el ácido orgánico incluyen sales con ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido esteárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o similares.

10 Ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido de carácter ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico o similares. Ejemplos preferibles de la sal con el aminoácido de carácter básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina o similares.

La expresión "agente anti-fúngico" utilizada en la presente memoria descriptiva se refiere a un agente profiláctico o un agente terapéutico para la infección por hongos.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, o sales o hidratos de los mismos, se pueden formular por métodos convencionales en forma de comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, capsulados, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, pomadas para los ojos, cintas, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas, lociones o similares.

20 Una formulación de este tipo se puede lograr mediante el uso de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, saborizantes típicos y, según sea necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbefacientes, tensioactivos, moduladores del pH, conservantes, antioxidantes o similares, y materiales habitualmente utilizados como ingredientes de preparados farmacéuticos de acuerdo con los métodos convencionales. Por ejemplo, un preparado oral se puede producir de acuerdo con los métodos convencionales mediante la combinación de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un diluyente y, si se requiere, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un colorante, un saborizante o similar, y la formulación de la mezcla en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o similares.

30 Ejemplos de los materiales incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vaca y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de iso-propilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetosteárico y alcohol behenílico; resinas de silicona; aceites de silicona; tensioactivos tales como ácidos grasos de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitán, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y copolímero de bloques de polioxietileno y polioxipropileno; polímeros solubles en agua tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, 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 magnesio y aluminio, y silicato de aluminio; y agua pura. Ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar blanco, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina, dióxido de silicio o similares. Ejemplos de los aglutinantes incluyen poli(alcohol vinílico), polivinil-éter, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de bloques de polipropilenglicol y polioxietileno, y meglumina o similares. Ejemplos de agentes desintegrantes incluyen almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, carboximetilcelulosa de calcio o similares.

45 Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, aceite vegetal hidrogenado o similares. Ejemplos de colorantes incluyen los farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de saborizantes incluyen polvo de cacao, alcanfor de menta piperita, aceite de menta piperita en polvo aromático, alcanfor de Borneo, canela en polvo o similares. Los comprimidos y gránulos pueden recubrirse con azúcar o, si se requiere, se pueden hacer otros recubrimientos apropiados. Disoluciones tales como jarabes o preparados inyectables que han de ser administradas se pueden formular mediante la combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un modulador del pH, un agente solubilizante, un agente isotonzante o similares y, si se requiere, con un agente solubilizante auxiliar, un estabilizador o similar, de acuerdo con los métodos convencionales. Métodos para la fabricación de preparados externos no están limitados y preparados de este tipo pueden fabricarse por los métodos convencionales. Específicamente, diversos materiales típicamente utilizados para fabricar productos farmacéuticos, cuasi fármacos, cosméticos o similares pueden utilizarse como materiales de base para la formulación externa. Más específicamente, ejemplos de materiales de base a utilizar incluyen aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceite de silicona, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, alcoholes polihidroxilados, polímeros solubles en agua, minerales de arcilla, agua pura o similares. Además, preparados externos de la

5 presente invención pueden contener, según se requiera, moduladores del pH, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antibacterianos/anti-fúngicos, colorantes, sustancias odoríferas o similares. Sin embargo, esto no limita el tipo de materiales de base que se han de utilizar en los preparados externos de la presente invención. Si se requiere, el preparado puede contener agentes inductores de la diferenciación, agentes mejoradores del flujo sanguíneo, agentes antimicrobianos, antiflogísticos, activadores celulares, vitaminas, aminoácidos, humectantes, agentes queratolíticos o similares. La cantidad de los materiales base arriba listados se ajusta dentro de un intervalo de concentraciones utilizado para la producción de preparados externos típicos.

10 Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una sal del mismo, las formas de los compuestos no están limitadas en particular, y el compuesto se puede administrar por vía oral o parenteral por un método convencional. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse como una forma de dosificación tal como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, ungüentos, pomadas para los ojos, cintas, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, cataplasmas y lociones.

15 La dosis de un medicamento de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, formas de administración, tipo de sales, el tipo específico de enfermedad o similares.

20 La dosis varía notablemente dependiendo de la enfermedad del paciente, la gravedad de los síntomas, la edad y el sexo, la sensibilidad a los fármacos o similares. Un preparado oral de acuerdo con la presente invención puede ser generalmente administrado una vez o varias veces a una dosis de 1 a 10000 mg/adulto/día, preferiblemente de 10 a 2000 mg/adulto/día. Una inyección de acuerdo con la presente invención puede ser administrada generalmente a una dosis de 0,1 a 10000 mg/adulto/día, preferiblemente de 1 a 2000 mg/adulto/día.

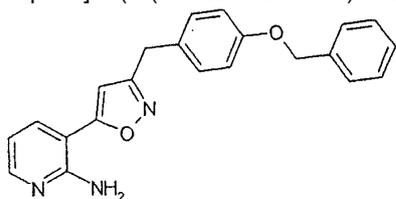
25 [Métodos de síntesis generales]

El método para la fabricación de los compuestos representados por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se describe específicamente en los siguientes ejemplos.

30 [Ejemplos]

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden fabricar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en los siguientes ejemplos de fabricación y ejemplos. Sin embargo, éstos son sólo ejemplos, y los compuestos de acuerdo con la presente invención no quedan de modo alguno limitados a los siguientes ejemplos específicos.

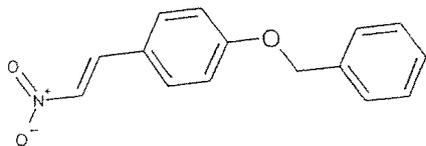
[Ejemplo 1] 3-(3-(4-benciloxi-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (no de acuerdo con la invención)



40 A una mezcla de cloruro de 4-benciloxi-fenil-acetohidroximoílo (1,2 g, 4,4 mmol) descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-1-3 y tetrahidrofurano (34 mL) se añadieron 3-etinil-piridin-2-ilamina (260 mg, 2,2 mmol) descrito en el Ejemplo de Fabricación 1-2-3 y trietilamina (3,0 mL, 22 mmol) a 0°C, que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua a temperatura ambiente, que después se extrajo con acetato de etilo-tetrahidrofurano (2:1). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 3) para obtener el compuesto del título (240 mg, 15%).

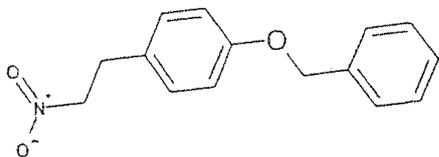
45 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 4,00 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,41 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,71 (1 H, dd, J = 4,9, 7,6 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31-7,44 (5H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz) , 8,13 (1 H, dd, J = 1,8, 4,9 Hz).

50 El material de partida, cloruro de 4-benciloxi-fenil-acetohidroximoílo se sintetizó como sigue.
[Ejemplo de Fabricación 1-1-1] 1-benciloxi-4-((E)-2-nitro-vinil) benceno



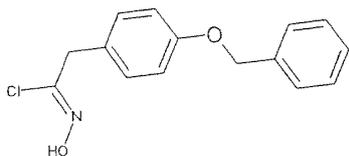
- 5 A una mezcla de 4-benciloxibenzaldehído (1,0 g, 4,7 mmol) y metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 150 μ L, 0,74 mmol) y metanol (10 mL) se añadieron nitrometano (330 μ L, 6,1 mmol) y metóxido de sodio (disolución en metanol al 28%, 1,0 mL, 4,9 mmol) a 0°C, que se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a ello se añadió disolución 5 N de ácido clorhídrico acuoso (20 mL) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó después durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se filtraron para obtener el compuesto del título (1,2 g, 100%).
- 10 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5,20 (2H, s), 7,10-7,14 (2H, m), 7,32-7,48 (5H, m), 7,82-7,85 (2H, m), 8,12 (2H, dd, J = 13,5, 18,2 Hz).

[Ejemplo de Fabricación 1-1-2] 1-benciloxi-4-(2-nitro-etil)-benceno



- 15 A una mezcla de 1-benciloxi-4-((E)-2-nitro-vinil)-benceno (1,0 g, 3,9 mmol) descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-1-1, ácido acético (1 mL) y dimetil-sulfóxido (17 mL) se añadió borohidruro de sodio (250 mg, 6,3 mmol) a temperatura ambiente al tiempo que se enfría apropiadamente, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1:3) para obtener el compuesto del título (710 mg, 70%).
- 20 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,26 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,56 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,04 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30-7,42 (5H, m).

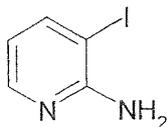
25 [Ejemplo de Fabricación 1-1-3] Cloruro de 4-benciloxi-fenil-acetohidroximoilo



- 30 A una mezcla de 1-benciloxi-4-(2-nitro-etil)-benceno (340 mg, 1,3 mmol) descrito en el Ejemplo de Fabricación 1-1-2 y metanol (5 mL) se añadió metóxido de litio (100 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente, el cual se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno (4 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se añadieron al residuo. Cloruro de titanio (IV) se añadió a -78°C a la mezcla de reacción, que después se agitó durante 50 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y, después de la adición de agua (5 mL), la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice neutro (acetato de etilo: heptano = 1:3) para obtener el compuesto del título (310 mg, 84%).
- 35 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,83 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,94-6,98 (2H, m), 7,17 - 7,21 (2H, m), 7,32 -7,44 (5H, m).

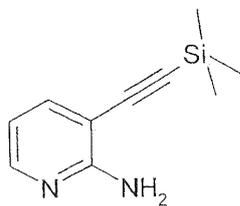
- 40 El material de partida, 3-etinil-piridin-2-ilamina, se sintetizó como sigue.

[Ejemplo de Fabricación 1-2-1] 3-yodopiridin-2-ilamina



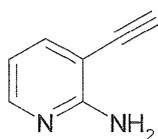
- Una mezcla de N-(3-yodopiridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (66,2 g, 218 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 39-1-2, disolución de hidróxido de sodio acuosa 5 N (200 mL) y metanol (200 mL) se agitó bajo reflujo durante 1 hora y 20 minutos. La disolución de reacción se dejó a la temperatura ambiente y se repartió en agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración, y el disolvente se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (41,2 g, 85,9%).
- Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6,00 (2H, s ancho), 6,32 (1 H, dd, J = 4,8 Hz, 7,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 4,8 Hz).

[Ejemplo de Fabricación 1-2-2] 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina



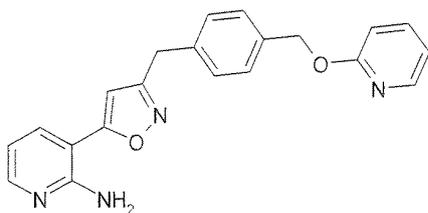
- A una mezcla de 3-yodopiridin-2-ilamina (40,2 g, 183 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-2-1, trimetilsililacetileno (51,7 mL, 366 mmol), yoduro de cobre (I) (3,49 g, 18,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (63,7 mL, 366 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (200 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,6 g, 9,15 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, que se agitó durante 3 horas y 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo 4 veces. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice NH (heptano: acetato de etilo = 4 : 1). La disolución resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 1 y luego 1 : 1) para obtener el compuesto del título (28,1 g, 80,7%).
- Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,25 (9H, s), 6,09 (2H, s ancho), 6,51-6,57 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,95-7,99 (1H, m).

[Ejemplo de Fabricación 1-2-3] 3-etinil-piridin-2-ilamina



- A una disolución de 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamina (28,1 g, 148 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-2-2 en tetrahydrofurano (300 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M de tetrahydrofurano, 20 mL, 20 mmol), que se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo 4 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1 y luego 1 : 2) para obtener el compuesto del título (16,4 g, 93,7%).
- Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,43 (1H, s), 6,14 (2H, s ancho), 6,53 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 7,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 4,8 Hz).

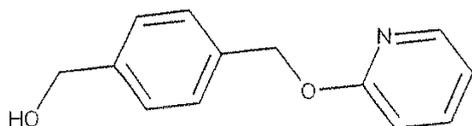
[Ejemplo 2] 3-(3-(4-(piridin-2-ioximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



5 A una disolución de cloruro de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)-acetohidroxiomólo (510 mg, 1,84 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-5 y 3-etinil-piridin-2-ilamina (150 mg, 1,27 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 1-2-3 en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió trietilamina (708 μ L, 5,08 mmol) a temperatura ambiente, que se agitó durante 95 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a temperatura ambiente a la disolución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (120 mg, 26%).

10 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,08 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,45 (2H, s ancho), 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 (1H, m).

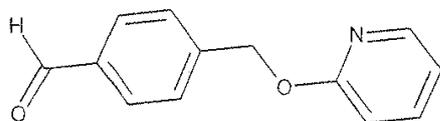
15 El material de partida; cloruro de (4-(piridin-2-iloximetil) fenil)-acetohidroxiomólo, se sintetizó como sigue.
[Ejemplo de Fabricación 2-1-1] (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)metanol



20 A una mezcla de 1,4-bencenodimetanol (5,5 g, 40 mmol), 2-fluoropiridina (1,3 g, 13 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió hidruro de sodio (1,4 g, 40 mmol, al 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, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título (1,9 g, 66%).

25 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,71 (2H, s), 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), 7,37-7,47 (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).

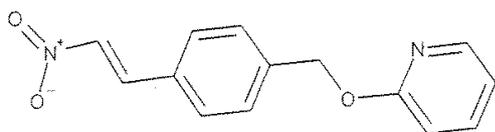
[Ejemplo de Fabricación 2-1-2] 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldehído



30 A una mezcla de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)metanol (1,9 g, 8,6 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-1, y cloruro de metileno (30 mL) se añadió dióxido de manganeso (15 g, 17 mmol) a temperatura ambiente, que se agitó durante una noche a esa 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 de gel de sílice (acetato de etilo : heptano = 1 : 4) para obtener el compuesto del título (770 mg, 42%).

35 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).

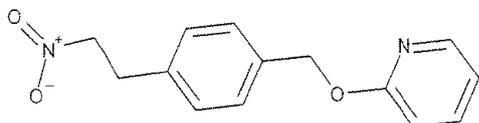
[Ejemplo de Fabricación 2-1-3] 2-(4-((E)-2-nitro-vinil)-benciloxi)-piridina



Una mezcla de 4-(piridin-2-iloximetil)-benzaldehído (23,4 g, 110 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-2, nitrometano (33,6 g, 550 mmol), acetato de amonio (17,0 g, 220 mmol) y ácido acético (200 mL) se agitó durante 1 hora y 45 minutos a 100°C. La disolución de reacción se agitó en un baño de hielo al tiempo que se añadía una pequeña cantidad de agua, y los sólidos precipitados se filtraron para obtener el compuesto del título (21,0 g, 74,5%).

Espectro de ¹H-RMN (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 (1H, d, J = 10 Hz).

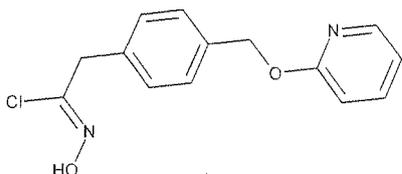
[Ejemplo de Fabricación 2-1-4] 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina



A una disolución de 2-(4-((E)-2-nitro-vinil)-benciloxi)-piridina (21,0 g, 81,9 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-3, ácido acético (21 mL) en dimetil-sulfóxido (200 mL) se añadió borohidruro de sodio (4,96 g, 131 mmol) a temperatura ambiente al tiempo que se enfriaba apropiadamente. Después de la adición de borohidruro de sodio, se retiró el baño de enfriamiento, seguido de agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se repartió en agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces y con cloruro de sodio acuoso saturado una vez, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 3) para obtener el compuesto del título (16,3 g, 77,1%).

Espectro de ¹H-RMN (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 de Fabricación 2-1-5] Cloruro de 4-(piridin-2-iloximetil)-fenil-acetohidroxiimóilo

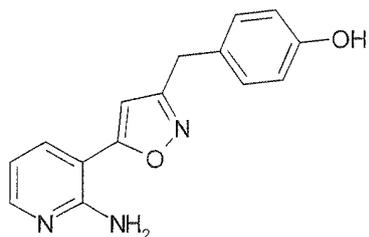


Alambre de litio (323 mg, 46,6 mmol) se añadió a y se disolvió en metanol (75 mL). A la disolución de mezcla se añadió 2-(4-(2-nitro-etil)-benciloxi)-piridina (6,0 g, 23,3 mmol), descrito en el Ejemplo de Fabricación 2-1-4. La disolución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo, y el disolvente se concentró bajo una presión reducida. Una disolución del residuo resultante en cloruro de metileno (90 mL) y tetrahidrofurano (45 mL) se enfrió a - 78°C, y se añadió cloruro de titanio (IV) (8,15 mL, 74,4 mmol) al tiempo que se agitaba. Inmediatamente después de la adición del cloruro de titanio (IV), la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se vertió en agua helada 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 cubierto con gel de sílice neutro, y se lavó con acetato de etilo. El material eluido resultante se concentró a presión reducida. Una pequeña cantidad de acetato de etilo se añadió al residuo, y los sólidos precipitados se separaron mediante filtración para obtener el compuesto del título (1,86 g, 28,8%).

Espectro de ¹H-RMN (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).

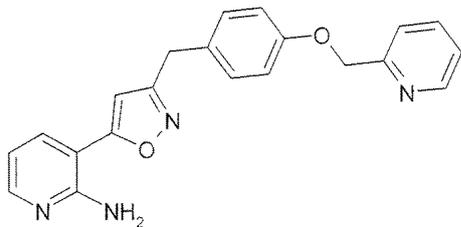
El material de partida, 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol se sintetizó como sigue.

[Ejemplo de Fabricación 5-1-1] 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol



- 5 A una mezcla de 3-(3-(4-benciloxi-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina (32 mg, 0,090 mmol), descrita en el Ejemplo 1 y ácido trifluoroacético (1 mL) se añadió tioanisol (45 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente, que se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. A una mezcla de disolución de hidrógeno-carbonato de etilo y acetato de sodio acuosa saturada se añadió la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : heptano = 4 : 1) para obtener el compuesto del título (24 mg, 100%).
- 10 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,90 (2H, s), 6,25 (2H, s ancho), 6,68-6,72 (3H, m), 6,76 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz), 8,10 (1H, s ancho), 9,29 (1H, s).

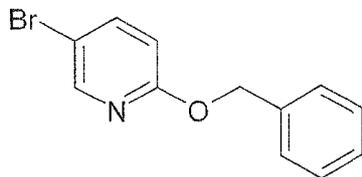
[Ejemplo 9] 3-(3-(4-(piridin-2-ilmetoxi) bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina



- 15 A una mezcla de 4-(5-(2-amino-piridin-3-il)-isoxazol-3-ilmetil)-fenol (4,2 mg, 0,016 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 5-1-1, y metanol (0,4 mL) se añadió una disolución 1 N acuosa de hidróxido de sodio (16 μL , 0,016 mmol), que después se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió cloruro de 2-picolilo (3,1 mg, 0,019 mmol), que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (utilizando una fase móvil de acetonitrilo-agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%) para obtener el compuesto del título (3,6 mg, 39%) en forma de una sal de ácido ditrufluoroacético.
- 20 MS m/e (ESI) 359,16 (MH^+)

- 25 El material de partida, cloruro de (2-benciloxi-piridin-5-il)-acetohidroximoílo se sintetizó como sigue.

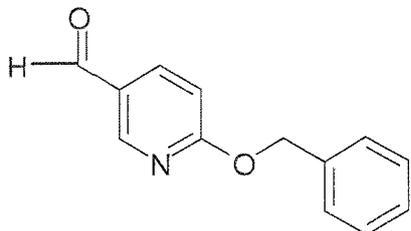
[Ejemplo de Fabricación 12-1-1] 2-benciloxi-5-bromopiridina



- 30 A una disolución de fenil-metanol (20,5 g, 190 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió hidruro de sodio (7,6 g, 190 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo (0°C), que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió a ello en el baño de hielo 2,5-dibromopiridina (0°C), y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en agua y acetato de etilo en el baño de hielo (0°C). La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : heptano = 1 : 20, luego 1 : 10) para obtener el compuesto del título (15,1 g, 90%).
- 35

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,34 (2H, s), 6,71-6,73 (1H, m), 7,32-7,45 (5H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 8,20-8,21 (1H, m).

[Ejemplo de Fabricación 12-1-2] 6-benciloxi-piridin-3-carbaldehído

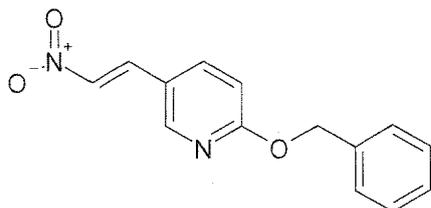


5

A una disolución de 2-benciloxi-5-bromopiridina (15,1 g, 57,0 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 12-1-1, en tetrahidrofurano anhidro (250 mL) se añadieron gota a gota de *n*-butil-litio (disolución 2,67 M de *n*-hexano, 25,6 mL, 68,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo seco-etanol (-78°C, que se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después se añadió a ello N,N-dimetilformamida (6,60 mL, 85,5 mmol) -78°C, y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 7, luego 1 : 5) para obtener el compuesto del título (4,87 g, 40%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 5,49 (2H, s), 6,89-6,92 (1H, m), 7,34-7,48 (5H, m), 8,07-8,10 (1H, m), 8,64-8,65 (1H, m), 9,97 (1H, s).

[Ejemplo de Fabricación 12-1-3] 2-benciloxi-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina



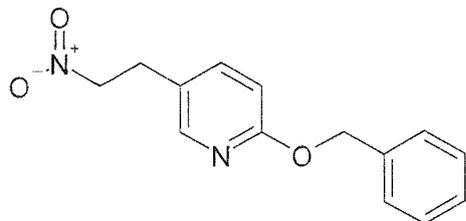
20

A una disolución de 6-benciloxi-piridin-3-carbaldehído (4,87 g, 22,8 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 12-1-2, en ácido acético (30 mL) se añadieron nitrometano (6,96 g, 114 mmol) y acetato de amonio (3,51 g, 45,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, que se agitó durante 2,5 horas a 110°C. La mezcla de reacción se repartió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (5,60 g, 96%) en forma de un producto bruto.

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 5,43 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34-7,47 (5H, m), 8,16 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 8,27 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

30

[Ejemplo de Fabricación 12-1-4] 2-benciloxi-5-(2-nitro-etil)piridina



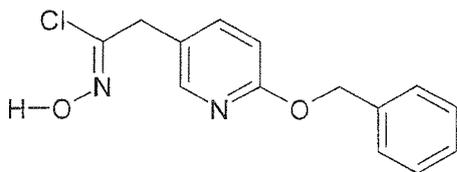
A una disolución de 2-benciloxi-5-((*E*)-2-nitro-vinil)-piridina (5,80 g, 22,8 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 12-1-3 y ácido acético (5,80 mL) en dimetil-sulfóxido (70 mL) se añadió borohidruro de sodio (1,44 g, 36,2 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente al tiempo que se enfriaba apropiadamente, que

35

se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 1 : 4) para obtener el compuesto del título (2,50 g, 43%).

- 5 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,31 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,42 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz).

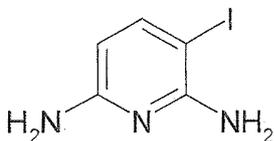
[Ejemplo de Fabricación 12-1-5] Cloruro de (2-benciloxi-piridin-5-il)-acetohidroximoílo



- 10 A una disolución de 2-benciloxi-5-(2-nitro-etil)piridina (3,97 g, 15,4 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 12-1-4, en metanol (25 mL) se añadió metóxido de litio (1,17 g, 30,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Cloruro de metileno anhidro (30 mL) y tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se añadieron
- 15 al residuo. Se añadió cloruro de titanio (IV) (5,42 mL, 49,3 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción en un baño de hielo seco-etanol (-78°C), y se agitó durante 45 minutos a 0°C. A la mezcla de reacción se añadieron agua, acetato de etilo y tetrahidrofurano en un baño de hielo (0°C), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,4 g, 80%) en forma de un producto bruto.
- 20 Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,79 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,30-7,62 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,8 (1H, s).

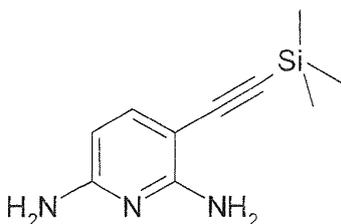
El material de partida, 3-etinil-piridin-2,6-diamina, se sintetizó como sigue.

[Ejemplo de Fabricación 13-1-1] 3-yodo-piridin-2,6-diamina



- 25 2,6-diaminopiridina (100 g, 916 mmol) se disolvió en dimetil-sulfóxido (400 mL), y N-yodosuccinimida (100 g, 445 mmol) se añadió en una porción al tiempo que se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua (3,5 L) a la disolución de reacción, y los sólidos precipitados se separaron por filtración. La capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (1,3 L) 3 veces.
- 30 Las capas de acetato de etilo se reunieron y el disolvente se evaporó bajo una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 3) para obtener el compuesto del título (23,8 g, 22,8%).
- Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5,41 (2H, s ancho), 5,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,64 (2H, s ancho), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).

- 35 [Ejemplo de Fabricación 13-1-2] 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2,6-diamina

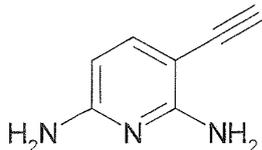


- 40 A una mezcla de 3-yodo-piridin-2,6-diamina (20,0 g, 85,2 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 13-1-1, acetileno de trimetilsililo (24,2 mL, 170 mmol), yoduro de cobre (I) (3,25 g 17,0 mmol). *N,N*-diisopropiletilamina

(19,1 g, 148 mmol) y *N*-metilpirrolidinona (286 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,81 g, 8,52 mmol) bajo una atmósfera de argón, que se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se repartió en agua y acetato de etilo. La capa en acetato de etilo se lavó con agua 4 veces y se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice NH (heptano : acetato de etilo = 4 : 1, luego 1 : 1). Los sólidos obtenidos al concentrar el material eluido a presión reducida se lavaron con heptano que contenía una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener el compuesto del título (10,5 g, 60,0%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,20 (9H, s), 5,53 (2H, s ancho), 5,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,95 (2H, s ancho), 7,11 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

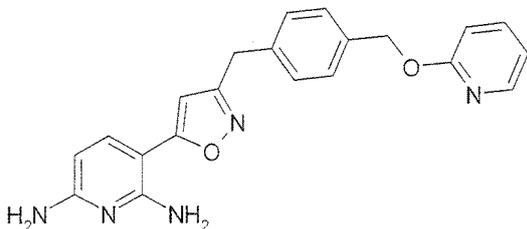
[Ejemplo de Fabricación 13-1-3] 3-etinil-piridin-2,6-diamina



A una disolución de 3-trimetilsilaniletinil-piridin-2,6-diamina (7,0 g, 34,1 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 13-1-2, en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió fluoruro de tetrabutamonio (disolución 1 M en tetrahidrofurano, 17 mL, 17 mmol) en un baño de hielo, que se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua a la disolución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo 3 veces. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (3,35 g, 73,8%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,08 (1H, s), 5,57 (2H, s ancho), 5,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 5,89 (2H, s ancho), 7,14 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

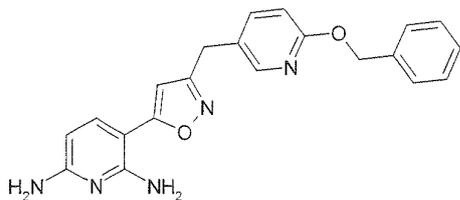
[Ejemplo 14] 3-(3-(4-piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina



A una disolución de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (120 mg, 0,90 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 13-1-3, y cloruro de 4-(piridina-2-iloximetil)-fenil-acetohidroxiimilo (390 mg, 1,41 mmol) descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-5 en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió trietilamina (502 μL , 3,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se repartió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 1, luego acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (290 mg, 86,2%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,95 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,79 (2H, s ancho), 5,82 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,11 (2H, s ancho), 6,37 (1H, s), 6,84-6,86 (1H, m), 6,97-7,00 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m).

[Ejemplo 25] 3-(3-(6-benciloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina



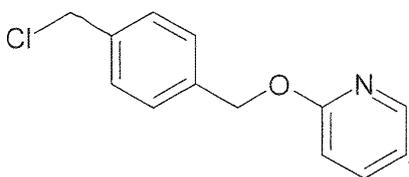
A una disolución de 3-etinil-piridin-2,6-diamina (230 mg, 1,73 mmol), descrito en el Ejemplo de Fabricación 13-1-3, en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se añadió cloruro de (2-benciloxi-piridin-5-il)-acetohidroxiomóilo (1,00 g, 3,61 mmol), descrito en el Ejemplo de Fabricación 12-1-5, bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se

añadió trietilamina (965 μ L, 6,92 mmol) gota a gota a la mezcla y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en agua y acetato de etilo a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (470 mg, 73%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,92 (2H, s), 5,33 (2H, s), 5,81 (2H, s ancho), 5,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,11 (2H, s ancho), 6,40 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31-7,39 (3H, m), 7,42-7,44 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz).

El material de partida, 5-cloro-3-(5-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-3-il)-piridin-2-ilamina, se sintetizó como sigue.

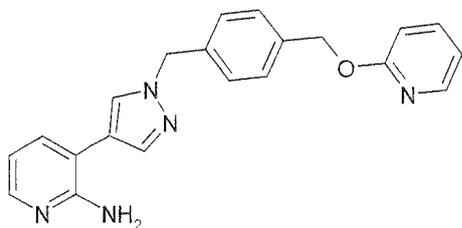
[Ejemplo de Fabricación 30-1-1] 2-(4-clorometil-benciloxi)-piridina



Una mezcla de (4-(piridin-2-iloximetil)-fenil)metanol (540 mg, 2,51 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 2-1-1, trifenilfosfina (856 mg, 3,27 mmol) y tetracloruro de carbono (10,8 g, 10,2 mmol) se agitó bajo reflujo durante 2 horas y 10 minutos. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano: ácido acético = 8 : 1) para obtener el compuesto del título (300 mg, 51,1%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,76 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,86-6,90 (1H, m), 6,97-7,20 (1H, m), 7,44 (4H, s), 7,70-7,76 (1H, m), 8,15 - 8,18 (1H m).

[Ejemplo 32] 3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

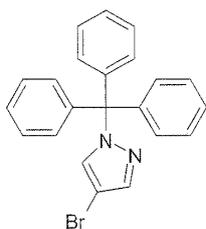


A una disolución de 3-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,94 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 32-1-4, en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (48,7 mg, 1,22 mmol, al 60% en aceite) en un baño de hielo (0°C) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 40 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió 2-(4-clorometil-benciloxi)-piridina (228 mg, 0,98 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 30-1-1, y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió en agua y acetato de etilo a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo : heptano = 2 : 1, luego acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (307 mg, 92%).

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5,33 (2H, s), 5,35 (2H, s), 5,60 (2H, s ancho), 6,61 (1H, dd, J = 4,8, 7,4 Hz), 6,84-6,87 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,30-7,43 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,0, 7,2 Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,0, 5,0 Hz), 8,15-8,17 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 0,8 Hz).

El material de partida, 3-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, se sintetizó como sigue.

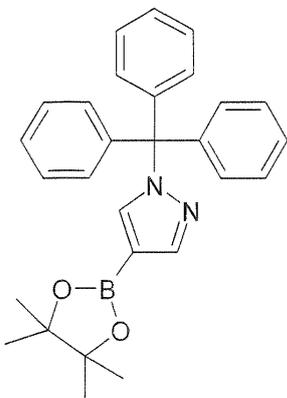
[Ejemplo de Fabricación 32-1-1] 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol



5 A una disolución de 4-bromopirazol (10,0 g, 68,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió gota a gota trietilamina (23,7 mL, 170 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se añadió cloruro de tritilo (37,9 g, 136 mmol) en un baño de hielo (0°C), y se agitó durante 3 horas a 70°C. Se añadió agua (400 mL) a la disolución de reacción para precipitar los sólidos. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron bajo una presión reducida. Los sólidos se secaron a continuación azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título (22,9 g, 87%).

10 Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,04-7,07 (6H, m), 7,35-7,38 (9H, m), 7,52 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 0,8 Hz).

[Ejemplo de Fabricación 32-1-2] 4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol



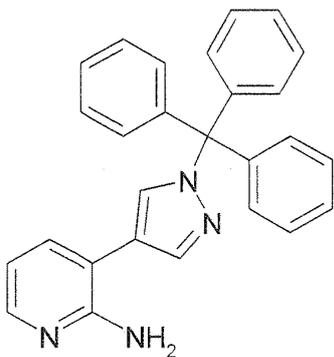
15 Una mezcla de 4-bromo-4-tritil-1H-pirazol (4,8 g, 12,3 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 32-1-1, bis(pinacolato)diborano (5,0 g, 19,7 mmol), acetato de potasio (3,62 g, 36,9 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (450 mg, 0,62 mmol) y dimetil-sulfóxido (50 mL) se agitó bajo atmósfera de argón durante 17 horas y 10 minutos a 80°C. La disolución de reacción se dejó a temperatura ambiente, y se repartió en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró bajo una presión reducida. El residuo se purificó mediante

20 cromatografía en gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 4 : 1). Se añadió heptano a los sólidos, obtenidos al concentrar el material eluido a presión reducida, que luego fueron irradiados mediante ondas ultrasónicas y se filtraron para obtener el compuesto del título (1,51 g, 28,0%).

Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (12H, s), 7,10-7,16 (6H, m), 7,26-7,31 (9H, m), 7,75 (1H, s), 7,94 (1H, s).

25

[Ejemplo de Fabricación 32-1-3] 3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



4-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (3,2 g, 7,33 mmol), descrito en el Ejemplo de Fabricación 32-1-2, 3-bromo-piridina-2-ilamina (1,14 g, 6,60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (424 mg, 0,37 mmol), tolueno (40 mL), disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (10 mL) y etanol (20 mL) se agitaron durante 1 hora a 95°C. La disolución de reacción se dejó a temperatura ambiente, y se repartió en agua y acetato de etilo. La capa en acetato de etilo se lavó con agua una vez, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 1 : 2) para obtener el compuesto del título (2,3 g, 78,0%).

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,52 (2H, s ancho), 6,57 (1H, dd, J = 7,2, 4,8 Hz), 7,10-7,16 (6H, m), 7,28-7,38 (9H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,92 (1H, s).

[Ejemplo de Fabricación 32-1-4] 3-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

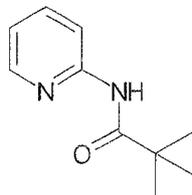


3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina (2,3 g, 5,71 mmol), descrita en el Ejemplo de Fabricación 32-1-3, ácido clorhídrico 2 N (15 mL), metanol (15 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se agitaron durante 30 minutos a 70°C. La disolución de reacción se dejó a temperatura ambiente y se repartió en agua y acetato de etilo. Disolución saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la capa acuosa separada, que después se extrajo con acetato de etilo 6 veces. Las capas en acetato de etilo se reunieron y el disolvente se evaporó bajo una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo, luego acetato de etilo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del título (625 mg, 68,3%).

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,59 (2H, s ancho), 6,62 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,72-8,15 (2H, s ancho), 12,9 (1H, s ancho).

El material de partida, 3-(4-bromo-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina, se sintetizó como sigue.

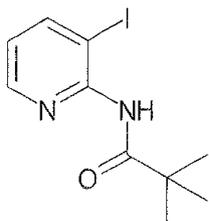
[Ejemplo de Fabricación 39-1-1] 2,2-dimetil-N-piridin-2-il-propionamida



A una disolución de 2-aminopiridina (50,0 g, 531 mmol) en cloruro de metileno (500 mL) se añadieron trietilamina (81,4 mL, 584 mmol) y cloruro de pivaloilo (71,9 mL, 584 mmol) a 0°C, que se agitó durante 4 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se repartió en agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo resultante en metanol (300 mL) se añadió carbonato de potasio (73,4 g, 531 mmol) a 0°C, que se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La disolución de reacción se repartió en agua y acetato de etilo a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió heptano (300 mL) al residuo, y los sólidos precipitados se filtraron para obtener el compuesto del título (80,2 g, 85%). Después, el filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (12,2 g, 13%).

Espectro de ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,22 (9H, s), 7,06-7,09 (1H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 8,01-8,03 (1H, m), 8,29-8,31 (1H, m), 9,71 (1H, s).

[Ejemplo de Fabricación 39-1-2] N-(3-yodo-piridin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida



5 A una mezcla de 2,2-dimetil-N-piridin-2-il-propionamida (3,0 g, 17 mmol) se describe en el Ejemplo de Fabricación 39-1-1, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (6,3 mL, 42 mmol) y tetrahidrofurano (60 mL) se añadió gota a gota *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en *n*-hexano, 30 mL, 47 mmol) a -78°C, que se agitó durante una noche a 0°C. Yodo (6,8 g, 27 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C, y se agitó durante 1,5 horas a 0°C. Agua y disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada se añadieron a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : heptano = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (2,9 g, 57%).

10 Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 1,38 (9H, s), 6,85 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 7,94 (1H, s ancho), 8,11 (1H, dd, J = 1,7, 7,9 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 1,7, 4,6 Hz).

15 Los compuestos de la presente invención o sales de los mismos exhiben una excelente actividad de inhibición sobre el proceso de transporte de proteínas ancladas a GPI basado en la inhibición de la biosíntesis fúngica GPI, la actividad anti-*Candida* y la actividad anti-*Aspergillus*, y también son superiores en términos de sus propiedades físicas, seguridad y estabilidad metabólica, haciéndoles extremadamente útiles como un agente profiláctico o terapéutico para las infecciones por hongos.

20 [Ejemplos de ensayos farmacológicos]

Con el fin de demostrar la utilidad de los compuestos de la presente invención, la actividad anti-fúngica de los compuestos de la presente invención se midió mediante la medición de 1; actividad anti-*Candida* y anti-*Aspergillus* y 2; actividad en el modelo de infección candidiásica sistémica experimental en ratones.

25 1. Actividad anti-*Candida* y anti-*Aspergillus*

(1) Preparación de la suspensión fúngica

30 Para la cepa CAF2-1 de *C. albicans*, una suspensión fúngica procedente de un cultivo en reposo durante 48 horas a 30°C en un medio de cultivo líquido de dextrosa Sabouraud (SDB) se diluyó con medio RPMI1640 para ajustar una suspensión fúngica de $1,2 \times 10^3$ células/mL. Para la cepa *Tsukuba* de *A. fumigatus*, la cepa almacenada a -80°C se diluyó con medio RPMI1640 para ajustar a una suspensión fúngica de $4,5 \times 10^3$ células/mL.

35 (2) Preparación de una placa de dilución de agente

Utilizando una placa de fondo en U de 96 pocillos se prepararon 8 muestras / placa (A a H) de disoluciones de dilución de la muestra. En las 2ª a 12ª filas se dispensaron 10 µL de disolución de dimetil-sulfóxido. La muestra ponderada se disolvió en dimetil-sulfóxido para preparar una disolución de 2,5 mg/mL, se añadieron 20 µL de esta disolución a la primera fila de la placa preparada, y en la placa se realizaron 12 pasos de las diluciones de doble paso (10 µL de disolución + 10 µL de disolución de dimetil-sulfóxido). Esta disolución de dilución de la muestra se dispensó en una cantidad de 1 µL a una placa de fondo plano de 96 pocillos para la medición de MIC para preparar una placa de dilución de la muestra.

45 (3) Inoculación y cultivo de la suspensión fúngica

La suspensión fúngica preparada en (1) se utilizó en una cantidad de 99 µL / pocillo para inocular la placa de fondo plano de 96 pocillos que contiene 1 µL / pocillo de la dilución de compuesto de ensayo preparado en (2), y se llevó a cabo un cultivo en reposo en condiciones aerobias durante 42-48 horas a 35°C.

50 (4) Medición de MIC

La concentración mínima que inhibía claramente el crecimiento de hongos en comparación con el control por inspección visual se determinó como la concentración inhibitoria mínima (MIC – siglas en inglés).

- 5 Los siguientes compuestos representativos preparados en los ejemplos se midieron para la actividad anti-*Candida* y la actividad anti-*Aspergillus* por el método de medición descrito en 1. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, se encontró que los compuestos de acuerdo con la presente invención, tenían claramente actividades anti-*Candida* y anti-*Aspergillus*.

TABLA 1

Ej. N°	Actividad Anti- <i>Candida</i> (µg/mL)	Actividad Anti- <i>Aspergillus</i> (µg/mL)
2	0,05	0,20
9	0,20	0,39
14	0,39	0,39
25	0,20	0,20
32	0,20	0,78

- 10 2. Modelo de infección sistémica experimental por *Candida* en ratones
- (1) Preparación de inoculante fúngico
- 15 Un cultivo en reposo de la cepa E81022 de *C. albicans* se llevó a cabo durante 48 horas a 30°C en medio de agar de dextrosa Sabouraud (SDA), las células fúngicas recuperadas se suspendieron en disolución salina fisiológica esterilizada. Contando el número de hongos en la placa de citometría, la suspensión se diluyó a 2×10^7 células / mL con disolución salina fisiológica esterilizada para servir de inóculo de hongos.

- 20 (2) Infección

El inóculo fúngico se utilizó en una cantidad de 0,2 mL para inocular ratones hembras ICR de 4,5 a 5,5 semanas de edad en la vena de la cola (4×10^6 células/ratón).

- 25 (3) Tratamiento

De 0,5 a 1 hora después de la inoculación con hongos, 0,2 mL de disolución de agente (disueltos o suspendidos en disolución salina fisiológica esterilizada que contiene 6,5% de dimetil-sulfóxido y 3,5% de Tween 80) se administraron en el estómago utilizando una sonda peroral, 3 veces cada 4 horas. La concentración del agente era de 2,5 mg/kg o 10 mg/kg, y el número de animales en un grupo era de 5 animales.

- 30 (4) Determinación de los efectos

El efecto protector se determinó mediante la observación de la vida/muerte hasta 14 días después de la infección y el cálculo de los días medios de supervivencia.

35 Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 7, los ratones a los que administraron los compuestos de la presente invención sobrevivieron durante un largo tiempo en comparación con el grupo no tratado, y también se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención demuestran actividad anti-*Candida* in vivo.

- 40

TABLA 7

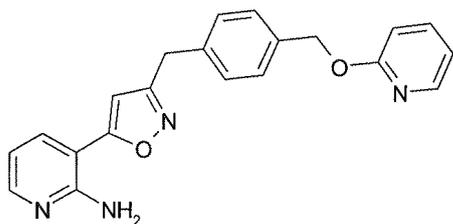
	Medía de Días de Supervivencia		
	Grupo No Administrado (control)	2,5 mg/kg	10 mg/kg
2	4,0	13,2	14,0
9	3,4	12,8	14,0
14	4,0	13,4	14,0
25	2,6	12,2	-
32	6,0	10,2	12,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en

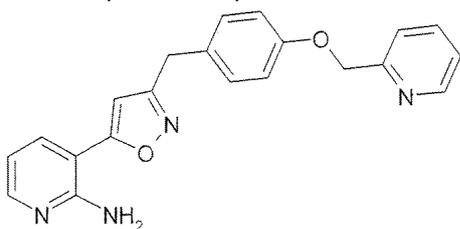
- 5 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;
 3-(3-(4-(piridin-2-ilmetoxi)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina;
 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina;
 3-(3-(6-benciloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina; y
 10 3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-1H-pirazol-4-il)-piridina-2-ilamina.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina representada por:



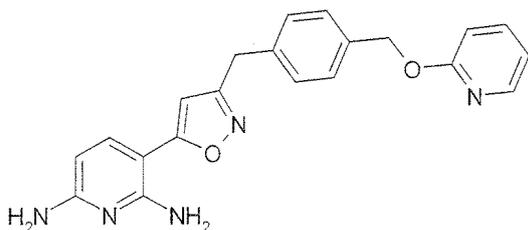
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridin-2-ilamina representada por:



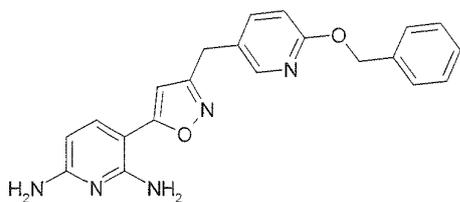
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(3-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-isoxazol-5-il)-piridina-2,6-diamina representada por:



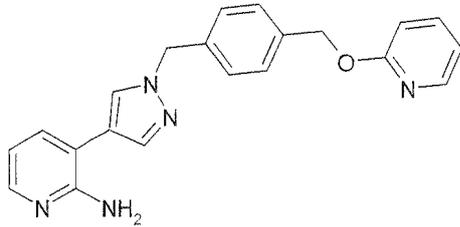
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(3-(6-benciloxi-piridin-3-ilmetil)-isoxazol-5-il)-piridin-2,6-diamina representada por:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-(1-(4-(piridin-2-iloximetil)-bencil)-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina representada por:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

8. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un agente anti-fúngico que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en prevenir y/o tratar una infección fúngica.

11. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente anti-fúngico.

20