

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 011**

51 Int. Cl.:

C07D 271/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2010 E 10765724 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2486024**

54 Título: **Derivados de feniloxadiazol como inhibidores de PGDS**

30 Prioridad:

08.10.2009 US 249693 P

26.07.2010 FR 1056094

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

13.08.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue de la Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

VANDEUSEN, CHRISTOPHER L.;

WEIBERTH, FRANZ J.;

GILL, HARPAL S.;

LEE, GEORGE y

HILLEGASS, ANDREA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 543 011 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 feniloxadiazol como inhibidores de PGDS.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de feniloxadiazol, su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y su uso farmacéutico en el tratamiento de condiciones patológicas que se pueden modular por inhibición de la prostaglandina D sintasa.

Antecedentes de la invención

- 10 La rinitis alérgica, la enfermedad atópica más común, presenta una prevalencia estimada que oscila de aproximadamente 5 a aproximadamente 22 por ciento de la población humana general y se caracteriza por los síntomas de estornudo, secreción nasal y congestión nasal. Se cree que estos síntomas son provocados por mediadores múltiples liberados de los mastocitos y otras células inflamatorias. Los tratamientos actuales, tales como antihistaminas, tratan con eficacia el estornudo y la secreción nasal, la congestión, pero tienen poco efecto en la congestión, que es un síntoma clave que afecta a la calidad de vida de los pacientes.

- 15 El problema local de los alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica se ha demostrado que da como resultado elevación rápida de los niveles de prostaglandina D₂ "(PGD₂)" en fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de la cámara cutánea. La PGD₂ presenta muchas acciones inflamatorias, tales como permeabilidad vascular aumentada en la conjuntiva y la piel, resistencia de las vías respiratorias aumentada, estrechamiento de las vías respiratorias e infiltración eosinófila en la conjuntiva y la tráquea. La PGD₂ es el principal producto de la ciclooxigenasa de ácido araquidónico producido a partir de mastocitos en el desafío inmunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1.627-1.631, 1.982]. Los mastocitos activados, una fuente principal de PGD₂, son uno de los agentes fundamentales en la conducción de la respuesta alérgica en estados tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* **33**, 550-556, 2.003].

- 25 En presencia de compuestos de sulfhidrilo, la PGD₂ se forma por la isomerización de PGH₂, un precursor común de prostanooides, por acción catalítica de la prostaglandina D sintasa "(PGDS)". Hay dos isoformas de la enzima PGDS: L-PGDS y H-PGDS. La H-PGDS es una enzima citosólica, que se distribuye en los tejidos periféricos y que se localiza en las células que presentan antígeno, mastocitos, megacariocitos y linfocitos Th₂. La acción de la PGD₂ producto está mediada por receptores acoplados a proteína G: prostaglandina D "(PD)" y crTH₂. Véase (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade y O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2.000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 25 de Sept. de 1.986; 315 (13): 800 y (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2.002.

- 35 Sin desear estar limitados por la teoría, inhibir la formación de PGD₂ debería tener un efecto sobre la congestión nasal y, por lo tanto, tener beneficio terapéutico en la rinitis alérgica. Además, se cree que un inhibidor de PGDS debería tener beneficio terapéutico en una serie de diversas indicaciones tales como asma bronquial, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés) y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 40 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una enfermedad ocular degenerativa y progresiva que da como resultado pérdida de visión central, fina, debido a la degeneración de la mácula. La AMD es la causa más común de ceguera en Europa y los Estados Unidos para individuos de más de 50 años.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria, progresiva, que implica bronquitis crónica y enfisema. Los síntomas incluyen limitación del flujo de aire, producción de excesiva de moco, tos, capacidad reducida de ejercicio y calidad de vida reducida.

- 45 Se han indicado inhibidores de PGDS. Se indica que el compuesto, HQL-79, es un débil inhibidor de PGDS, y es antiasmático en modelos de conejillo de indias y rata (Matsushita, et al., *Jpn. J. Pharmacol.* **78**: 11, 1.998). Se describe el compuesto Tranilast como un inhibidor de PGDS. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthase. K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, y Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1.989, 28, 2.773-2.676). Las siguientes solicitudes de patente publicadas también describen inhibidores de PGDS:

- 50 Patente de EE.UU. 2008/0207651A1 y Patente de EE.UU. 2008/0146569^{a1} - piridin y pirimidin-carboxamidas; Patente Japonesa JP2007-51121 - pirimidin-carboxamidas;

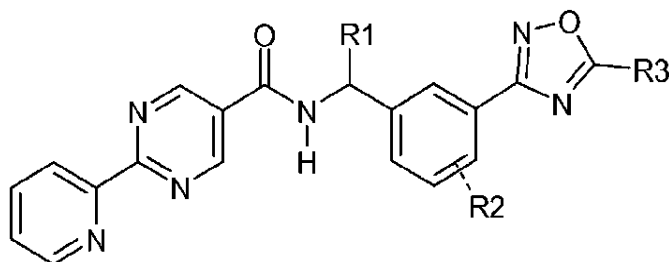
Patente internacional WO 2007/007778 - derivados de benzimidazol;

Patente internacional WO 2008/122787 - piperazin(tio)carboxamidas y

Patente internacional WO 2005/094805 - derivados de imina y amida.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



5 en el que:

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

R3 es hidroxialquilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, en particular trastornos tales como: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o degeneración macular relacionada con la edad (AMD) en un paciente con necesidad del mismo por administración al
 15 paciente de un compuesto según la fórmula (I). Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Definición de términos.

20 Como se usó anteriormente, y por toda la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique de otro modo, tienen los siguientes significados:

"Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. El alquilo particular tiene 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Alquilo más particular es alquilo inferior. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una
 25 cadena alquílica lineal. "Alquilo inferior" significa 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena alquílica lineal que puede ser lineal o ramificado.

"Hidroxialquilo" significa OH-alquil-. Hidroxialquilo particular es hidroxialquilo (C₁-C₆)-. Hidroxialquilo ejemplar incluye 1-hidroxil-1-metil-etilo.

30 "Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, significan que abarcan compuestos de la Fórmula (I) como se describió anteriormente. La referencia a compuestos intermedios, se reivindiquen o no ellos mismos, significa que abarcan sus sales, N-óxidos y solvatos, en el caso de que el contexto así lo permita.

"Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Halo o halógeno particular es flúor o cloro.

"Paciente" incluye ser humano y otros mamíferos.

35 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, no tóxicas, y sales de adición de base, de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. En algunos casos, los propios compuestos pueden autoprotónar sitios básicos en la molécula y formar una sal anfótera interna.

40 "Reactivo de acoplamiento adecuado" se refiere a un reactivo adecuado para hacer reaccionar una amina con un ácido carboxílico. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMTMM, carbonildiimidazol (CDI) y TBTU, DCC, sales de fosfonio y sales de uronio.

Sales de adición de ácido ejemplares incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonato. Véase, por ejemplo S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1.977) que se incorpora en la presente memoria como referencia. La sales de adición de base también se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal así formada. Las sales de adición de base incluyen sales de metal y de amina farmacéuticamente aceptables. Las sales de metal adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Una sal de adición de base particular es sal de sodio o sal de potasio. Se preparan sales de adición de base inorgánicas adecuadas a partir de bases de metal que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. Las sales de adición de base de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente alcalinidad para formar una sal estable y en particular incluyen esas aminas que se usan frecuentemente en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'- dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ej., lisina y arginina, y diciclohexilamina.

Una realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en el que:

R1 es hidrógeno;

R2 es hidrógeno y

R3 es hidroxialquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable y nueve de los mismos.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en el que:

R1 es alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno y

R3 es hidroxialquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (I), que es:

3-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)[1,2,4]oxadiazol-3-il]bencilamida del ácido 2- piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico;

((S)-1 - {3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico

o

((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se tiene que entender que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de las realizaciones particulares referidas a ella.

La presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable.

Compuestos de la presente invención son inhibidores de PGDS y así, son útiles para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, en particular trastornos tales como: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis crónica (CRS, por sus siglas en inglés) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD). De acuerdo con esto, otra invención en la presente memoria se refiere a un compuesto para uso en un método para tratar a un paciente que padece de: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o degeneración macular relacionada con la edad (AMD) que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto de la fórmula (I). Además de las indicaciones y trastornos citados anteriormente, inhibidores de PGDS, incluyendo compuestos de la fórmula I, son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2 incluyendo enfermedades asociadas a DP1, DP2, TP & PPAR gamma. Dichas enfermedades y trastornos incluyen lo siguiente:

1) Enfermedades cutáneas incluyendo dermatitis atópica, urticaria crónica, sofoco Proc Natl Acad Sci U.S.A. 25 de abril de 2.006; 103 (17): 6.682-7);

2) Enfermedades alérgicas del sistema digestivo tales como esofagitis eosinofílica;

5 3) Enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y Krabbes (The Journal of Neuroscience, 19 de abril de 2.006, 26 (16): 4.383-4.393);

4) Enfermedades musculares tales como Distrofia Muscular de Duchenne y Polimiositis (*American Journal of Pathology*. 2.009; 174: 1.735-1.744);

5) Afecciones asociadas a eosinófilos aumentados o Síndrome Eosinofílico;

6) Enfermedades de los ojos tales como Uveitis, Oftalmopatía de Graves, conjuntivitis alérgica y glaucoma;

10 7) Lesión vascular asociada a diabetes tal como retinopatía diabética o con síndrome metabólico (Diabetes Res Clin Pract. Jun de 2.007; 76 (3): 358-67) y

8) Enfermedades óseas tales como artritis reumatoide y artrosis (J Rheumatol 2.006; 33: 1.167-75).

15 Se debería entender que las referencias en la presente memoria referidas a tratamiento incluyen tratamiento profiláctico para inhibir PGDS, así como para tratar enfermedades agudas o crónicas o fisiológicas establecidas asociadas a PGDS para curar esencialmente a un paciente que las padece o aliviar las enfermedades fisiológicas asociadas a ella. Las enfermedades fisiológicas discutidas en la presente memoria incluyen algunas, pero no todas, las posibles situaciones clínicas donde se garantiza un tratamiento de rinitis alérgica y/o asma. Los experimentados en este campo conocen las circunstancias que requieren tratamiento.

20 En la práctica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, incluyendo oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía particular puede variar con, por ejemplo, el estado fisiológico del receptor.

25 "Formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas farmacéuticas del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, esprays, comprimidos inhalantes, tabletas, emulsiones, disoluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Se pueden encontrar técnicas y formulaciones en general en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

30 Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención que se tiene que administrar en forma de una composición farmacéutica.

35 Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado del grupo que comprende: portadores, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos, farmacéuticamente aceptables tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes estabilizantes de emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, perfumes, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes retardadores o activadores de la adsorción y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas.

40 Los agentes de suspensión ejemplares incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Los agentes antibacterianos y antifúngicos ejemplares para prevenir la acción de los microorganismos incluyen: parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro de sodio y similares.

45 Agentes retardadores de la adsorción ejemplares para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Agentes activadores de la adsorción ejemplares para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

50 Diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizantes de emulsión, ejemplares, incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol,

polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares o mezclas adecuadas de estas sustancias.

- 5 Excipientes ejemplares incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico.

Agentes disgregantes ejemplares incluyen: almidón, ácido alginicos y algunos silicatos complejos. Lubricantes ejemplares incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

- 10 La elección de portador farmacéuticamente aceptable se determina generalmente de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, el modo de administración particular y las previsiones que se tengan que observar en la práctica farmacéutica.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como una forma farmacéutica sólida, tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o gránulos; como una forma farmacéutica líquida tal como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como una inyección intravenosa rápida, electuario o pasta.

- 20 "Forma farmacéutica sólida" significa que la forma farmacéutica del compuesto de la invención es forma sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o portador) tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o: (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácidos silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardadores de la disolución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, (j) agentes opacificantes, (k) agentes tampón y agentes que liberan el compuesto de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

- 35 Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorio. Se pueden preparar comprimidos por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma suelta tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Se pueden usar excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos alginicos y algunos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Se puede moldear una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada para fabricar comprimidos moldeados. Los comprimidos pueden ser opcionalmente recubiertos o estriados y se pueden formular para que se proporcione liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

- 40 Las composiciones sólidas también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 45 Si se desea, y para distribución más eficaz, el compuesto puede ser microencapsulado en, o unido a, sistemas de liberación lenta o de distribución fijada como objetivo tales como matrices poliméricas biodegradables, biocompatibles (por ej., poli(d,1-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas e inyectado por vía subcutánea o por vía intramuscular por una técnica denominada liberación lenta subcutánea o intramuscular de un medicamento para proporcionar liberación lenta continua del compuesto o de los compuestos durante un periodo de 2 semanas o mayor. Los compuestos se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o por incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

- 50 "Forma farmacéutica líquida " significa que la dosis del compuesto activo que se tiene que administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes.

- 55 Cuando se usan suspensiones acuosas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica significa formulaciones que están en una forma

adecuada para ser administradas por vía tópica a un paciente. La formulación se puede presentar como una pomada tópica, ungüentos, polvos, esprays e inhalantes, geles (a base de agua o alcohol), cremas, como se conoce en general en la técnica, o se puede incorporar en una base de matriz para aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada de compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formula en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o una miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en los ojos incluyen colirios en los que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede estar constituida por ingredientes conocidos, de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como un emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con, o sin, estabilizante o estabilizantes constituyen la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa constituyen la base de la pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilos tales como, propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel otras áreas afectadas.

La elección de aceites o grasas adecuados para una composición se basa en conseguir las propiedades deseadas. Así una crema debería ser en particular un producto no graso, que no mancha y que se puede lavar con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros envases. Se pueden usar ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de di-isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Estos se pueden usar solos o en asociación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanca suave y/o parafina líquida u otros aceites de parafina.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal significa formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía rectal o por vía vaginal a un paciente y que contienen al menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular para dichas formulaciones que se pueden preparar por mezcla de los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicoles o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

La composición farmacéutica administrada por inyección puede ser por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en disoluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, las composiciones se pueden formular en forma sólida y redisolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También se incluyen formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, disoluciones para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que hacen la formulación isotónica y presentan un pH ajustado adecuadamente, con la sangre del receptor al que se destinan.

La composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación significa composiciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un portador, en una forma de polvo, con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el portador es un líquido, para administración como por ejemplo un spray nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para administración en aerosol se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos. El tratamiento por inhalación se administra fácilmente mediante inhaladores de dosis medida o cualquier inhalador de polvo seco adecuado, tal como el Eclipse, Spinhaler®, o Ultrahaler® como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2004/026380 y la Patente de EE.UU. Nº 5.176.132.

Los niveles de dosis real de ingrediente o ingredientes activos en las composiciones de la invención se pueden variar de manera que se obtenga una cantidad del ingrediente o de los ingredientes activos que sea eficaz para

obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y método de administración particulares para un paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente particular depende por lo tanto de una variedad de factores incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y la gravedad de la enfermedad, el estado del paciente, peso, sexo, dieta y edad, el tipo y la potencia de cada ingrediente activo, velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un paciente en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y en particular 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son en general de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, en particular aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, mg/kg de peso corporal por día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, en particular 0,1 a 70, más especialmente 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, en particular 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición se puede variar, aunque debería constituir una proporción de manera que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones de dosis unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como se puedan usar para constituir la dosis diaria. Obviamente, se pueden administrar diversas formas farmacéuticas unitarias a aproximadamente el mismo tiempo. Se puede administrar una dosis tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis mayor o menor y pueden encontrar muchas dosis de mantenimiento menores adecuadas. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos de larga duración a la velocidad de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Ni qué decir que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

Las formulaciones se pueden preparar en una forma farmacéutica unitaria por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente farmacéuticamente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorio. En general las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme y de manera íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si es necesario, conformar el producto.

Las formulaciones se pueden presentar en envases de una sola dosis o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos y se pueden almacenar en un estado congelado en seco (liofilizado) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita previamente.

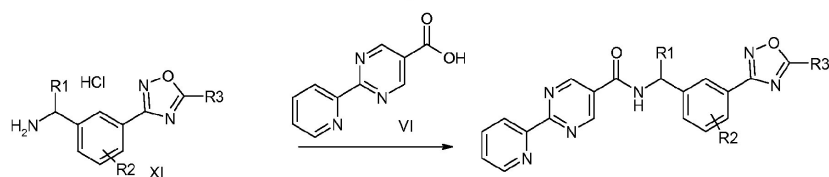
Se pueden preparar compuestos de la invención por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo que es un método representado usado hasta ahora o descrito en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R. C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH editores, 1.989.

En las reacciones descritas de ahora en adelante puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, en el caso de que éstos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica clásica, por ejemplo véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1.999.

Se puede preparar un compuesto de la fórmula (I) (como se muestra en el Esquema I a continuación) haciendo reaccionar una amina de tipo XI con un ácido piridilpirimidinil-carboxílico (preparación mostrada en el Esquema II) en presencia de un reactivo de acoplamiento deshidratante, tal como DMTMM, en una serie de disolventes incluyendo pero no limitado a DMF. Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMTMM, carbonilidiimidazol (CDI) y TBTU, DCC, sales de fosfonio, y sales de uronio. También se puede preparar un compuesto de la fórmula (I) (como se muestra en el Esquema I a continuación) por acoplamiento directo de una amina de tipo XI con un éster piridilpirimidinílico (preparación mostrada en el Esquema II) en presencia de 0,1 a 1,0 equivalente de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD). La reacción se puede realizar en ausencia de disolvente o en presencia de disolventes añadidos, incluyendo, pero no limitado a éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos. El uso de bases fuertes distintas de TBD, incluyendo, pero no limitado a DBU y tetrametilguanidina, también proporciona producto. La amina XI se puede preparar por un procedimiento como se detalla en el Esquema III. Se puede hacer reaccionar un bromuro bencílico VII con Iminodicarboxilato de di-terc-butilo en presencia de bases incluyendo pero no limitado a carbonato de cesio en una serie de disolventes incluyendo pero no limitado a DMF para proporcionar los compuestos VIII. Estos compuestos de tipo VIII se pueden hacer reaccionar después con hidroxilamina (en presencia de bases incluyendo pero no limitado a trietilamina en los casos en que se usen sales de hidroxilamina, tales como hidrocloreto de hidroxilamina) en una serie de disolventes incluyendo pero no limitado a metanol para proporcionar una amidoxima IX. Se puede hacer reaccionar la amidoxima con un compuesto que contenga una funcionalidad carboxi incluyendo pero no limitado a carboxilato de metilo en presencia de una base incluyendo pero no limitado a carbonato de potasio en presencia o ausencia de un disolvente incluyendo pero no limitado a tolueno (en algunos casos la funcionalidad carboxi puede servir como un disolvente para la reacción) para proporcionar un oxadiazol X. Se puede exponer después el oxadiazol X a condiciones ácidas incluyendo pero no limitado a cloruro de hidrógeno en metanol para proporcionar una amina XI. En los casos en que se desee

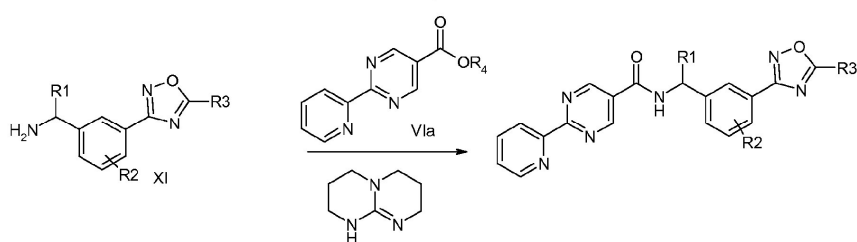
sustitución alquímica R1 en la amina XI, estas aminas se pueden preparar según el Esquema IV (en una forma enriquecida en enantiómero o racémica) usando la metodología de la *terc*-butilisulfonamida desarrollada por Ellman.

Esquema I



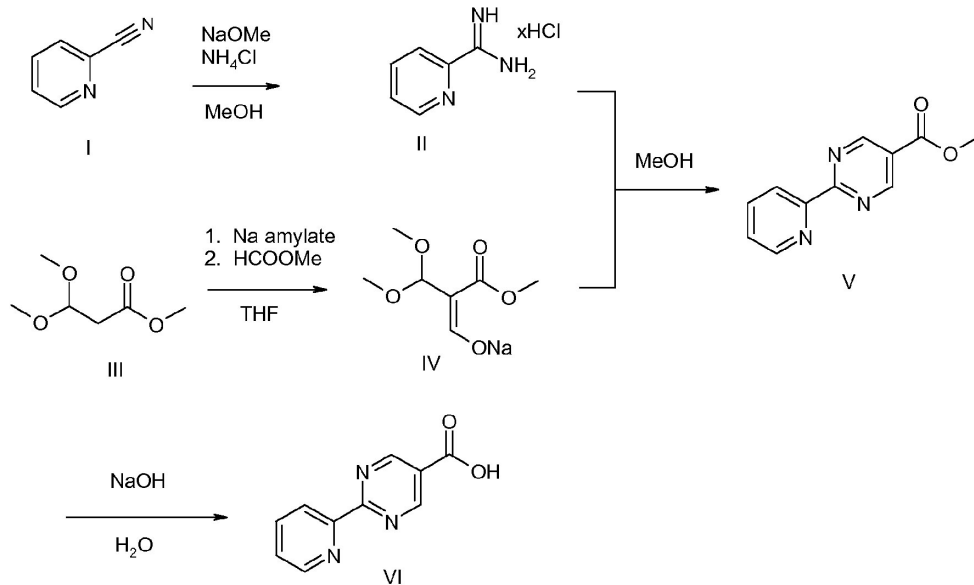
5 en el que R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I)

Esquema Ia

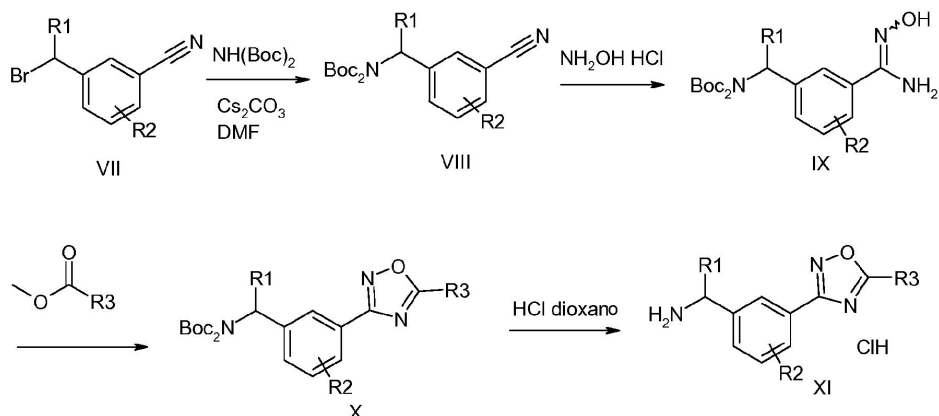


en el que R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I) y R4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$

Esquema II

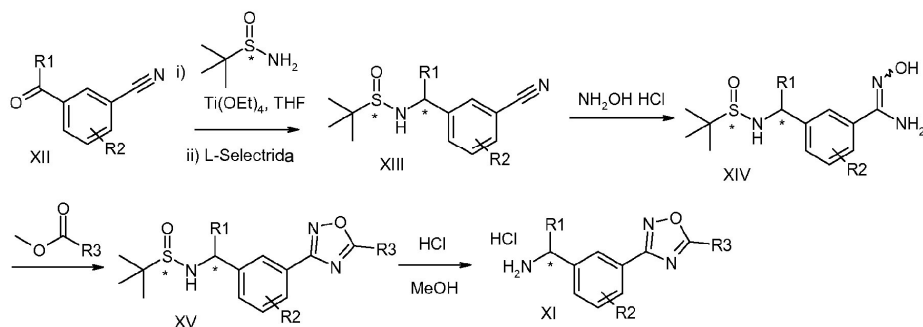


Esquema III



en el que R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I)

Esquema IV



5 en el que R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I)

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será evidente para los expertos en la materia que algunos compuestos de la invención también pueden presentar isomería geométrica. Se tiene que entender que la presente invención incluye isómeros geométricos individuales y estereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de compuestos de la Fórmula (I) anteriormente mencionados. Tales isómeros se pueden separar de sus mezclas, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización o se pueden preparar por separado a partir de los apropiados isómeros de sus compuestos intermedios.

Los compuestos de la invención, sus métodos o preparación y su actividad biológica parecerán más claros a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan como una ilustración sólo y no se tienen que considerar como limitantes de la invención en su alcance. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

Se registran espectros de masa (MS) usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electropulverización positiva, escaneando masa m/z de 100 a 1.000.

Se registran espectros de resonancia magnética nuclear ^1H 300 MHz (RMN de ^1H) a temperatura normal usando un espectrómetro Varian Mercurio (300 MHz) con una sonda ASW de 5 mm. En la RMN de ^1H los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con referencia a tetrametilsilano (TMS) como el patrón interno.

Como se usa en los ejemplos y las preparaciones que siguen, así como el resto de la solicitud, los términos usados en los mismos tendrán los significados indicados: "kg" = kilogramos, "g" = gramos, "mg" = miligramos, "µg" = microgramos, "mol" = mol, "mmol" = milimol, "M" = molar, "mM" = milimolar, "µM" = micromolar, "nM" = nanomolar, "l" = litros, "mL" o "ml" = mililitros, "µl" = microlitros, "°C" = grados Celsius, "pf" o "p.f." = punto de fusión, "pe" o "p.e." = punto de ebullición, "mm de Hg" = presión en milímetros de mercurio, "cm" = centímetros, "nm" = nanómetros, "abs." = absoluto, "conc." = concentrado, "c" = concentración en g/ml, "ta" = temperatura ambiente, "TLC" = cromatografía de capa fina, "HPLC" = cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." = por vía intraperitoneal, "i.v." = por vía

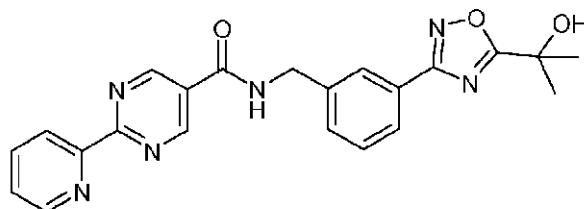
intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete; "t" = triplete; "c" = cuartete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatografía líquida, "MS" = espectrógrafo de masas, "ESI/MS" = ionización por electropulverización/espectrógrafo de masas, "R_T" = tiempo de retención, "M" = ión molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = Ensayo de Proximidad de Centelleo, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = Disolución Salina Tamponada con Fosfato, "IUPAC" = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (por sus siglas en inglés), "MHz" = megahertzio, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" = gas nitrógeno, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = etil éter, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" = aproximadamente, "MgSO₄" = sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" = sulfato de sodio, "NaHCO₃" = bicarbonato de sodio, "Na₂CO₃" = carbonato de sodio, "MCPBA" = Ácido 3-cloroperoxibenzoico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = dicitclohexilcarbodiimida soportada en polímero, "LiOH" = Hidróxido de litio, "PS-trisamina" = trisamina soportada en polímero, "PGH₂" = prostaglandina H₂, "PGD₂" = prostaglandina D₂; "PGE₂" = prostaglandina E₂, "hPGDS" = PGD₂ Sintasa hematopoyética, "GSH" = glutatona (reducida), "EIA" = inmunoensayo enzimático, "KH₂PO₄" = fosfato de potasio, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato de potasio, dibásico, "FeCl₂" = cloruro ferroso, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "Ag₂O" = óxido de plata (I), "HATU" = O-(7-azabenzotriazol-1-il)-hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HOAt" = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, "DIPEA" = N,N-diisopropiletilamina, "HOTT" = Hexafluorofosfato de S-(1-óxido-2-piridil)- N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HCTU" = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)uronio, "PyBrOP" = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, "LiAlH₄" = hidruro de litio y aluminio, "PyAOP" = hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio, "TBTU" = tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametiluronio, "NaHMDS" = bis(trimetilsilil)amida de sodio, "NMP" = N-metil-2-pirrolidinona, "HOSA" = ácido hidroxilamino-O-sulfónico, "DMTMM" = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino, "TMSN₃" = trimetilsilil azida, "TBAF" = fluoruro de tetrabutilamonio, "TFAA" = anhídrido trifluoroacético.

Ejemplos

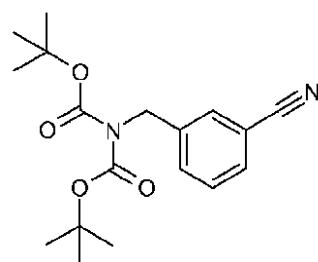
- 25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 1

3-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-bencilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico



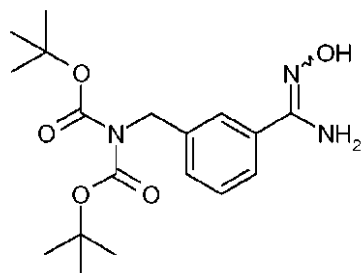
- 30 Etapa 1



Se combinan 3-bromometil-benzonitrilo (42,9 g, 219 mmoles, 1 equivalente) con Iminodicarboxilato de di-terc-butilo (50 g, 230,13 mmoles, 1,05 equivalentes) y carbonato de cesio (74,98 g, 230,13 mmoles, 1,05 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (DMF) (230 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y después se repartió entre dietil éter (500 ml) and agua (1l). Se extrae la capa acuosa con una porción adicional de dietil éter (250 ml) y se lavan las capas de éter combinadas con salmuera (2x200 ml). Se seca después la capa orgánica (MgSO₄), se filtra, se reduce a vacío para proporcionar aceite que cristaliza lentamente para proporcionar éster 1,3-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido 2-[(3-cianofenil)metil]-Imidodicarbónico (72 g, 99%). MS: 333 (M+H), 355 (M+Na).

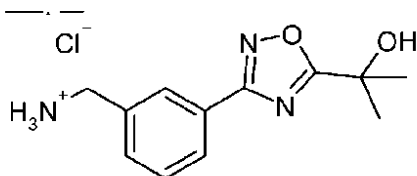
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,47 (s, 18H), 4,79 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H).

Etapa 2



- Se añade hidrocloreto de hidroxilamina (23,43 g, 375 mmoles, 2,5 equivalentes) a una disolución de éster 1,3-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido 2-[(3-cianofenil)mét]l-imidodicarbónico (50 g, 150 mmoles, 1 equivalente) en metanol (450 ml) y se enfría la mezcla en un baño de agua de hielo. Se añade trietilamina (37,87 g, 375 mmoles, 2,5 equivalentes) y se deja con agitación la mezcla de reacción durante la noche, calentando a temperatura ambiente lentamente a medida que se descongela el baño. Se reduce la reacción después a vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo (1 l) y agua (500 ml). Se extrae la capa acuosa con una porción adicional de acetato de etilo (200 ml) y se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se filtra. En este punto, se añaden heptano y tolueno (100 ml cada uno) y se reduce la reacción a vacío para proporcionar éster 1,3-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido 2-[[3-[(hidroxiamino)iminometil]fenil]metil]-imidodicarbónico como un gel claro (54,7 g (>99%)), que se usa directamente sin purificación adicional.

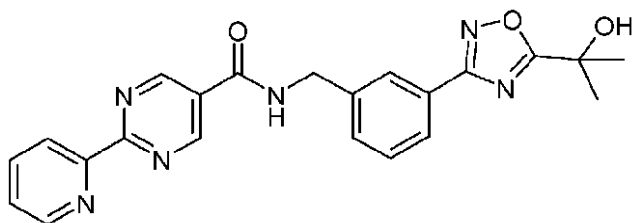
Etapa 3



- Se añade carbonato de potasio (4,35 g, 31,46 mmoles, 1,15 equivalentes) a un matraz cargado con éster 1,3-bis(1,1-dimetiletilico) del ácido 2-[[3-[(hidroxiamino)iminometil]fenil]metil]-imidodicarbónico (10 g, 27,36 mmoles, 1 equivalente) de la etapa 2 en Tolueno (30 ml), seguido por éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico (3,716 g, 31,46 mmoles, 1,15 equivalentes). La reacción se calienta a reflujo. Después de 48 horas la reacción se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (200 ml). Se lava el EtOAc con Salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y después se reduce a vacío para proporcionar un residuo que es obtenido directamente.

- Se añade una disolución de HCl 4 N en dioxano (60 ml) a una mezcla enfriada con hielo del residuo (27 mmoles) de la reacción previa en p-dioxano (60 ml). Se retira el baño de agua de hielo y se deja calentar la reacción a temperatura ambiente. Después de 6 horas, se diluye la reacción con dietil éter (200 ml). Se recoge el sólido blanco vía filtración, se lava con dietil éter (~50 ml) y después se seca a vacío para proporcionar hidrocloreto de 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-amina (5,84 g, 79% por dos etapas). MS: 234 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,626 (s, 6H), 4,13-4,15 (d, 2H), 6,11 (a s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (a s, 3H).

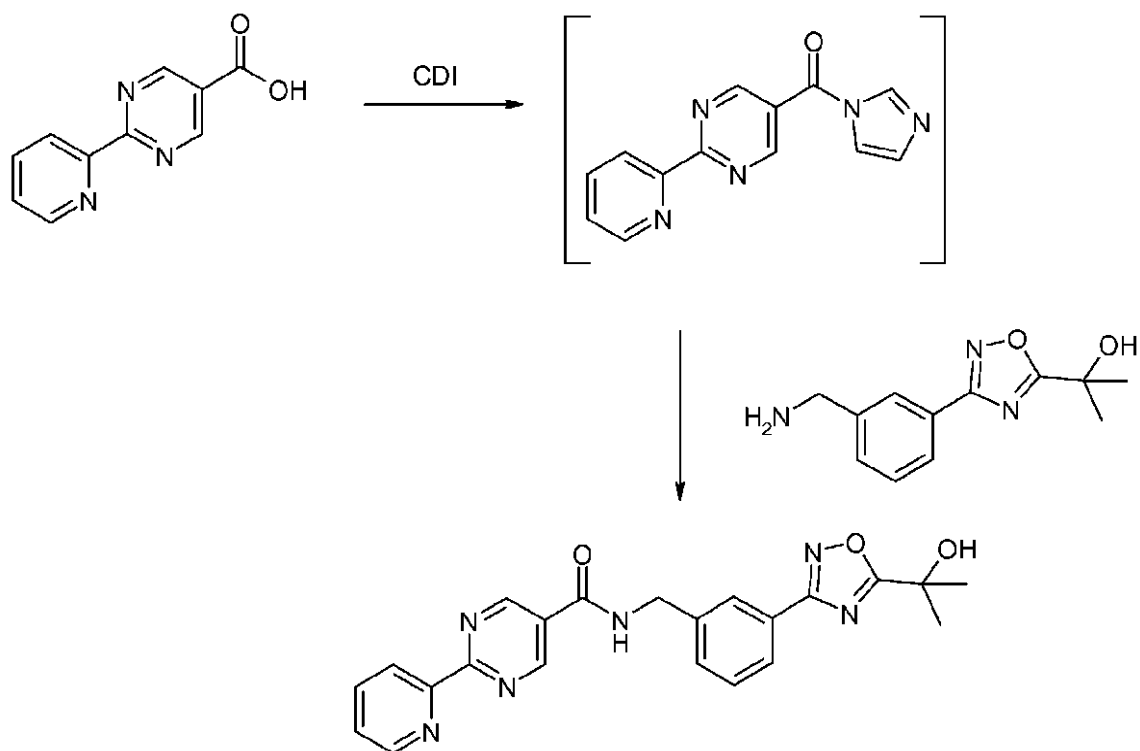
Etapa 4



- Se añade N-metilmorfolina (NMM) (1,12 g, 11,12 mmoles, 1 equivalente) a una mezcla de Ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico (2,24 g, 11,12 mmoles, 1 equivalente) e Hidrocloreto de 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-amina (3 g, 11,12 mmoles, 1 equivalente) en DMF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolino-4 (DMTMM) (3,08 g, 11,12 mmoles, 1 equivalente) y se agita la reacción a temperatura ambiente, durante 3 horas. La reacción se diluye en agua de hielo (500 ml) y se extrae la suspensión con EtOAc (2x300 ml). Se lavan las capas de

5 acetato de etilo combinadas con salmuera (2 x 100 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se reduce a vacío para proporcionar producto bruto que se recrystaliza usando acetato de etilo/etanol para proporcionar 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-bencilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico como sólido cristalino blanco (1,95 g, 42%) Nota: Los rendimientos son variables dependiendo de la pureza de las parejas de acoplamiento y los disolventes usados para recrystalización. MS: 417 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,62 (s, 6H), 4,65 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,93 (d, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

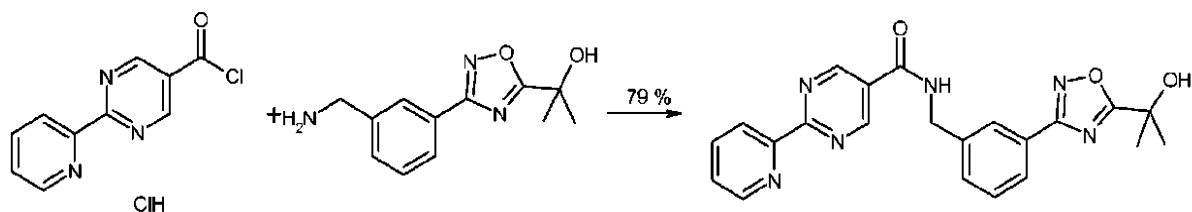
Alternativamente, el acoplamiento se puede conseguir usando CDI (carbonildiimidazol) o TBTU. El acoplamiento mostrado a continuación se puede hacer en, por ejemplo, DMF y/o THF.



10 A un reactor con camisa de 5 l se añadieron 68,89 g del ácido carboxílico y aproximadamente 346 ml de DMF. A esta suspensión se añadieron 74,9 g del CDI a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Se disolvió la amina (79,87 g) en aproximadamente 69 ml de DMF y se añadió durante 8 minutos. Esto volvió la suspensión espesa disolución amarilla clara/parda. La temperatura aumentó a 35°C . Se añadió heptano (202 ml) seguido por agua (596 ml) lentamente durante 20 minutos. Durante la adición de agua, la temperatura aumentó de 22 a 33°C . A medida que se agitaba la mezcla de reacción, empezaron a formarse cristales. Se añadió agua (5,15 l). Se filtró la mezcla de reacción en un Buchner de 185 mm de diámetro y se lavó con 2x750 ml de agua. Se recogió la torta de masa filtrante y se secó a vacío (45°C , 10 kPa (100 mbar) de presión, descarga de nitrógeno) para proporcionar 122,15 g de producto.

15 Método HPLC: columna Eclipse XDB Phenyl, 3,5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, detección a 254 nm, gradiente: empezó a 5:95:0,1% de ACN/agua/TFA después ascendió durante 8 min a 70:30:0,1% de ACN/agua/TFA, se mantuvo 4,5 min; tiempo de retención del producto: 6,5 min.

Alternativamente, el acoplamiento puede transcurrir vía el cloruro de ácido como se muestra a continuación.



25 Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml provisto de agitador magnético, controlador de temperatura, y válvula Firestone (N2) con base exenta de 2-[3-(3-aminometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol

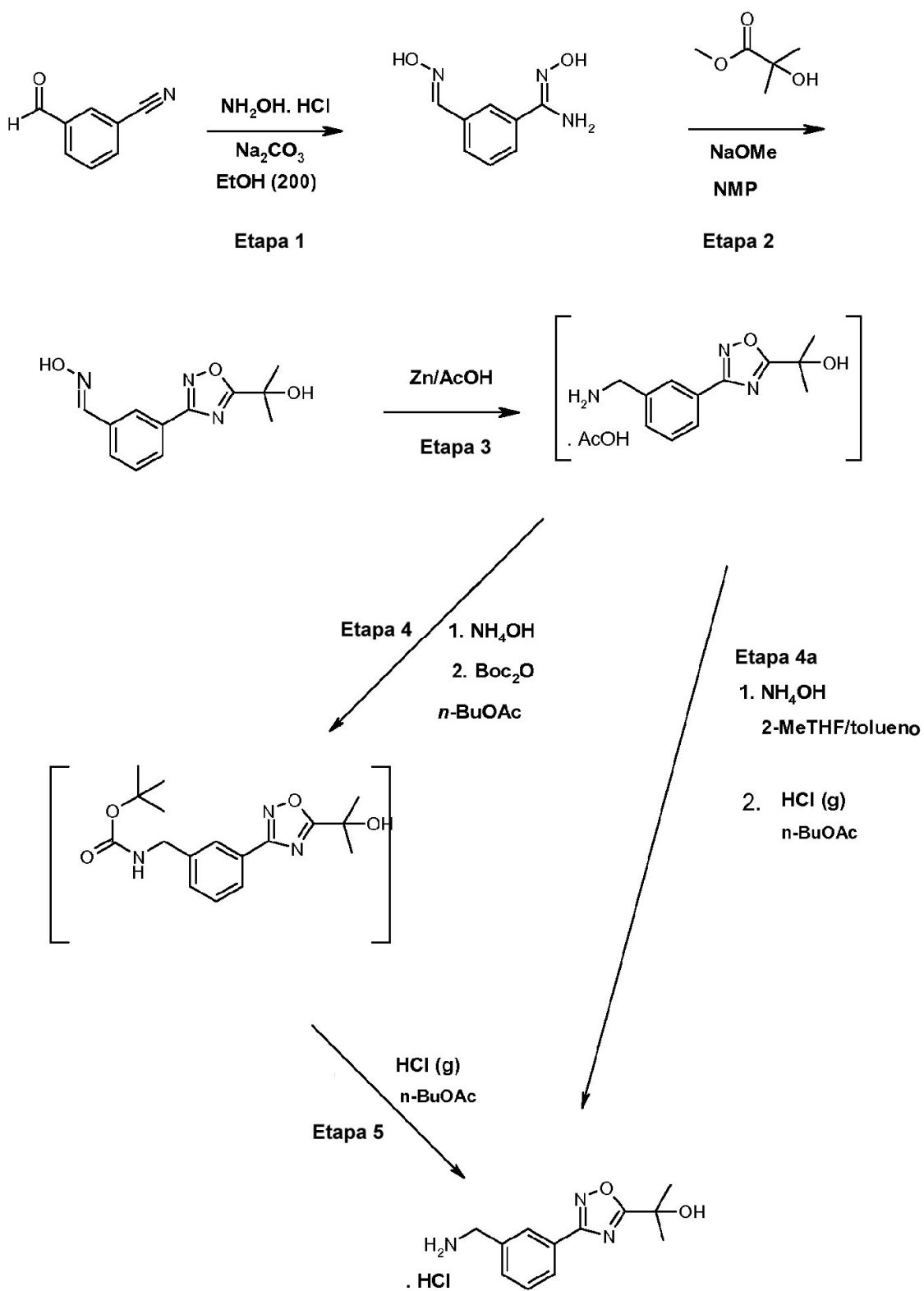
(600 mg, 2,57 mmoles, 1 eq), NMP (5 ml) y trietilamina (2,25 ml). Se añadió cloruro de 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carbonilo HCl (0,7 g, 2,7 mmoles, ca 96% de ácido). La reacción se enfrió rápidamente después de aproximadamente 2,5 horas por adición de tolueno (5 ml) y agua (5x10 ml). La reacción se filtró y la torta de masa filtrante se lavó con tolueno y agua para proporcionar un sólido (0,85 g, 79% de rendimiento).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,61 (s, 6H), 4,64 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,57 (t, 1H)

Ejemplo la

Síntesis alternativa para hidrocloreto de 3-[5-(1-hidroxi-1 -metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-amina

ESQUEMA V



Esquema V - etapa 1

Se cargó un reactor de vidrio con camisa de 5 l provisto de agitador magnético superior, una sonda termopar y una purga de nitrógeno a 20-25 °C con 3-cianobenzaldehído (100,0 g, 0,763 moles, 1,0 eq.) y etanol (graduación 200) (394,5 g, 500 ml, partes 5 v/p). A la suspensión se cargó por embudo de adición, una disolución de hidrocloreto de hidroxilamina (159,0 g, 2,288 moles, 3,0 eq.) en agua (250 ml, 2,5 partes) durante un periodo de 30-45 min al tiempo que se mantiene la temperatura de 20-25 °C. Se enjuagó el embudo de adición con agua (20 ml) y se añadió el enjuague al reactor. Después de adición de ca 45 ml de disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, se disolvió el sólido para proporcionar una disolución clara. En 10 min la disolución se volvió turbia y cristalizó un sólido para proporcionar una suspensión. Se cree que el sólido es la oxima que resulta de la adición de hidroxilamina a la función aldehído. Se agitó la suspensión a 20-25 °C durante 1 h. A la suspensión se cargó mediante un embudo de adición, una disolución de carbonato de sodio (121,25 g, 1,144 moles, 1,5 eq.) en agua (390 ml, 3,9 partes) durante un periodo de 1,5-2,0 h al tiempo que se mantenía la temperatura de 20-22 °C. Se enjuagó el embudo de adición con agua (20 ml) y se añadió el enjuague al reactor. Se observó desprendimiento de CO_2 . Se calentó la suspensión a 29-30 °C y se agitó a 29-30 °C durante 24 h. Se cargó agua (1,32 l, 13,2 partes) al reactor durante 45-60 min al tiempo que se mantenía la temperatura de 30-32 °C. Se calentó la suspensión y se mantuvo a 76-78 °C durante 30-60 min para conseguir una disolución clara. Se enfrió la disolución a 55-60 °C durante 90 min. El producto cristalizó a 55-60 °C. Se agitó la suspensión a 55-60 °C durante 60 min. Se enfrió la suspensión a 20-22 °C durante 8-12 h. Se enfrió la suspensión a 25 °C y se agitó a 2-5 °C durante 4 h. Se filtró la suspensión (embudo Büchner, 14,5 cm d.e.) y se lavó la torta de masa filtrante con agua (250 ml, 2,5 partes). La torta se secó con succión durante 5 h. Se transfirió la torta de masa filtrante a una placa de secado y se secó a vacío (3-6 kPa (25-50 torr), 50 °C, N_2) durante 60 h para proporcionar 127,33 g (93,2% de rendimiento) de producto como un sólido cristalino blanco con una pureza de 99,9% (HPLC).

Método HPLC: columna C8 Zorbax Eclipse XDB, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$; tiempo de retención del producto: 3,6-4,4 min (tres picos).

Esquema V - etapa 2

Se cargó un reactor de vidrio con camisa de 5 l provisto de agitador magnético superior, una sonda termopar y una purga de nitrógeno a 22-27 °C con (N-hidroxi-3-hidroxiiminometil)benzamidina (100,0 g, 0,558 moles, 1,0 eq.) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (267,3 g, 260 ml, partes 2,6 v/p). A la suspensión se cargó vía embudo de adición 2-hidroxiisobutirato de metilo (197,8 g, 1,674 moles, 3,0 eq.) durante 15-30 min al tiempo que se mantenía la temperatura de 25-27 °C. La mezcla se agitó a 25-27 °C durante 30-45 min para conseguir una disolución clara. A la disolución se cargó vía un embudo de adición disolución de metóxido de sodio al 25% en peso en metanol (361,7 g, 1,674 moles, 3,0 eq.) durante 30-60 min mientras se mantenía una temperatura de 25-27 °C. La disolución se calentó a 29-30 °C durante 7 horas. Después de 30-45 min a 29-30 °C, la disolución se volvió la suspensión. Se cargó agua (1,8 l, 18 partes) vía un embudo de adición durante 30-60 min al tiempo que se mantenía una temperatura de 22-25 °C. Se disolvió la suspensión para proporcionar una disolución clara con un pH 12,2 (pH metro). El pH de la disolución se ajustó a 5,0 cargando ácido clorhídrico (37,1 % en peso) (77,4 g, 0,787 moles, 1,4 eq) durante 30-45 min al tiempo que se mantenía una temperatura de 22-25 °C. El producto cristalizó en la acidificación con ácido clorhídrico. Después de enfriar a 5-10 °C y agitar a 5-10 °C durante 2 h, se filtró la suspensión (embudo Büchner, 27,5 cm d. i.), y se lavó la torta de masa filtrante con agua (700 ml, 7 partes) y se secó con succión durante 7 h. Se transfirió la torta de masa filtrante a una bandeja de secado y se secó a vacío (3-6 kPa (25-50 torr), 50 °C, N_2) durante 20-24 h para proporcionar 132,0 g (95,6% de rendimiento) de producto como un sólido cristalino blanco con una pureza de 99,7% (HPLC).

Método HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$; tiempo de retención del producto: 10,8 min.

Esquema V - Etapa 3

Se cargó un reactor de vidrio con camisa de 5 l provisto de agitador magnético superior, una sonda termopar y una purga de nitrógeno a 20-25 °C con oxima de 3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzaldehído (100,0 g, 0,404 moles, 1,0 eq.) y ácido acético glacial (1.888,2 g, 1,8 l, partes 18 v/p). Se calentó la suspensión a 28-30 °C y se agitó hasta que se obtuvo una disolución clara (30-45 min). Se enfrió la disolución a 22-24 °C y se añadió polvo de cinc (105,8 g, 1,618 moles, 4,0 eq.) vía un embudo de adición durante 90-120 min al tiempo que se mantenía una temperatura de 22-26 °C. Nota: La adición de polvo de cinc fue exotérmica. Se agitó la suspensión a 24-26 °C durante 2-3 horas. Se filtra la suspensión en N_2 (un embudo invertido con suministro de N_2) a través de celite (40 g). Se lavaron los sólidos con EtOH (graduación 200)/ H_2O (1/1, 894,5 g, 1 l, 10 partes) y EtOH (graduación 200) (250 ml, 197,3 g, 2,5 partes). El líquido filtrado fue transferido un reactor de 5 l y se concentró a presión reducida (6-7 kPa (45-50 torr), 44-47 °C, temperatura de la camisa 50-55 °C) a un volumen de ca. 350 ml (3,5 partes). Se interrumpió el vacío con N_2 y se enfrió el reactor a 22 °C. La mezcla fue una suspensión espesa. Se cargó tolueno (2.162,5 g, 2,5 l, 25 partes) al reactor y se concentró la suspensión a presión reducida (9-10 kPa (70-75 torr), 42-47 °C, temperatura de la camisa 50-55 °C) a un volumen de ca 350 ml (3,5 partes). Se interrumpió el vacío con N_2 y se

cargó el reactor con tolueno (129,8 g, 150 ml, 1,5 partes) a 22 °C. Se agitó la suspensión a 22 °C durante 15-20 minutos y se permitió que las fases se separaran. La capa superior es principalmente tolueno y la capa inferior contiene la sal de acetato de producto deseado.

- 5 Método HPLC : columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA; tiempo de retención del producto: 7,9 min

Esquema V - Etapa 4a

- 10 Se añadió 2-MeTHF (1.290,0 g, 1,5 l, 15 partes) al reactor. Se cargó hidróxido de amonio acuoso (29,5 % en peso) (353,8 g, 400 ml, 4 partes) vía un embudo de adición durante 30-45 min al tiempo que se mantenía una temperatura de 20-25 °C. La mezcla se agitó a 22-25 °C durante 30-45 min y se dejó que se separan las fases. El pH de la fase acuosa debería ser básico (pH observado 10,9). Se lavó la fase orgánica con 15,3 % en peso de cloruro de sodio acuoso (2 x 442,1 g, 2 x 400 ml, 2 x 4 partes). Nota: Se preparó NaCl ac. al 15,3 % en peso por disolución de NaCl (180 g) en agua (1.000 g). Se concentró la fase orgánica a presión reducida (1,3-1,5 kPa (100-110 torr), 30-34 °C, temperatura de la camisa 35-40 °C) a un volumen de ca 900 ml (9 partes). Se interrumpió el vacío con N₂ y se filtró la disolución para retirar una cantidad pequeña de NaCl (ca 400 mg). Se enjuagó el embudo con 2-MeTHF (86,0 g, 100 ml, 1 parte) para proporcionar una disolución de base exenta de 2-[3-(3-aminometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol en 2-MeTHF/tolueno (899,0 g, 1 l, 10 partes). El ensayo (p/p) de la disolución proporcionó el producto (83,61 g, 9,3 % en peso) en rendimiento de 88,7% con una pureza de 95,1 de A% (HPLC); 2-MeTHF 68,7 % en peso y tolueno 21,2 % en peso.
- 20 Método HPLC : columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA; tiempo de retención del producto: 7,8 min

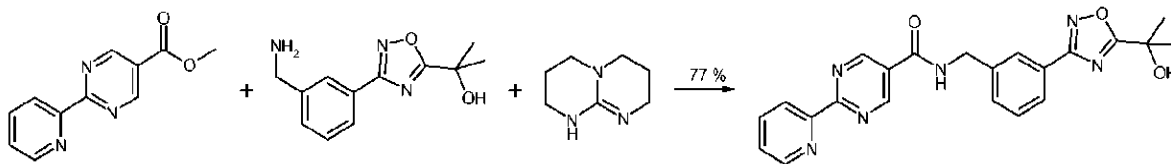
Esquema V - Etapa 4

- 25 Se cargó un reactor de 5 l provisto de agitador magnético, sonda termopar y entrada de N₂ con THF (1,5 l) y 2-[3-(3-aminometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol AcOH (111,27 g). La disolución se volvió una suspensión. Se añadió una disolución de Na₂CO₃ (85,73 g) en agua (600 ml) lentamente con enfriamiento (termopar a 15°C). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (97,1 g) en THF (90 ml) vía un embudo de goteo durante aproximadamente 12 minutos con enfriamiento (termopar fijado a 15°C). Se calentó la mezcla (termopar ajustado a 22°C). La mezcla se separa en dos etapas distintas después de aparecer primero como una suspensión y después se convierte en una suspensión de nuevo. Se añadió acetato de etilo (750 ml) y se agitó la suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió Celite (545 (25 g) al reactor y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se transfirió la suspensión a un frasco Erlenmeyer de 4 l. Se filtró a través de celite 545 (embudo de vidrio sintetizado, Kimax 2.000 ml-125 C cargado con 100 g de celite 545). Se lavaron las sales celite/cinc con acetato de etilo (500 ml). Se recogió la capa orgánica y se lavó con H₂O/ NaCl ac., sat., 1/1 (2x500 ml), pH de la capa acuosa 5-7. El líquido filtrado se cargó a un reactor limpio y se equipó al reactor con un aparato de destilación de una pieza (P=33 kPa (250 torr), Δp=0,6 kPa (5 torr), termopar fijado a 40 °C). Cuando el volumen de líquido en el reactor fue aproximadamente 250 ml, la presión se equiparó con N₂ y la reacción se enfrió (termopar fijado a 22 °C). El reactor se cargó con acetato de etilo (1.500 ml). Destilación resumida (P= 24- 27 kPa (180-200 torr), Δp=0,6 kPa (5 torr), termopar fijado a 50 °C) hasta que el volumen en el reactor fue ca 500 ml. La presión se equiparó con N₂ y la reacción se enfrió (termopar fijado a 22 °C). Rendimiento de éster terc-butílico del ácido {3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-carbámico = 126,46 g (cuant., disolución en acetato de etilo). La disolución se usó en etapa 5.
- 30 Se cargó un reactor de 5 l provisto de agitador magnético, sonda termopar y entrada de N₂ con éster terc-butílico del ácido {3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-carbámico (126,46 g) como disolución en acetato de etilo (de la etapa 4). La disolución se enfrió (3-15 °C). Se añadió gas HCl (102 g) de un frasco de lectura durante 30 minutos. Se calentó la reacción a 15°C durante 45 minutos y se formó una suspensión. Se transfirió esta suspensión a un frasco Erlenmeyer (1 l). Después se filtró el contenido usando un embudo büchner. Se enjuagó la torta de masa filtrante con acetato de etilo (350 ml) y se secó con succión. Después se transfirió el sólido a una placa de secado y se secó (3 kPa (0,9" Hg), 35 C, N₂) para proporcionar 83,52 g de un sólido (rendimiento total del 76,6 % etapas 3-5).
- 35 Método HPLC : columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA; tiempo de retención del producto: 13,8 min

Esquema V - Etapa 5

- 50 Se cargó un reactor de 5 l provisto de agitador magnético, termopar y entrada de N₂ con éster terc-butílico del ácido {3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-carbámico (126,46 g) como disolución en acetato de etilo (de la etapa 4). La disolución se enfrió (3-15 °C). Se añadió gas HCl (102 g) de un frasco de lectura durante 30 minutos. Se calentó la reacción a 15°C durante 45 minutos y se formó una suspensión. Se transfirió esta suspensión a un frasco Erlenmeyer (1 l). Después se filtró el contenido usando un embudo büchner. Se enjuagó la torta de masa filtrante con acetato de etilo (350 ml) y se secó con succión. Después se transfirió el sólido a una placa de secado y se secó (3 kPa (0,9" Hg), 35 C, N₂) para proporcionar 83,52 g de un sólido (rendimiento total del 76,6 % etapas 3-5).
- 55 Método HPLC : columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25 °C, detección a 240 nm, gradiente: 5:95:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA isocrático 2 min después ascendió durante 16 min a 90:10:0,1 de CH₃CN/H₂O/TFA; tiempo de retención del producto: 8,0 min

Ejemplo Ib:



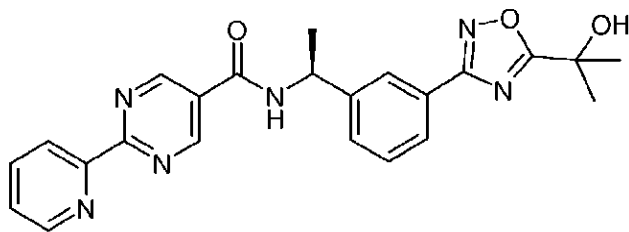
Se cargó un reactor con agitación y una atmósfera de nitrógeno con 2-Me-THF (5 ml), el éster (500 mg), la bencilamina (545 mg) y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) (97,5 mg, 0,3 eq) para proporcionar una suspensión amarillenta. Se colocó el reactor en un bloque de calentamiento que se precalentó a 79°C. La reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas, después se retiró del bloque, se permitió que enfriara a temperatura ambiente, después se puso en un baño de hielo, se agitó 15 minutos y se filtró. Se enjuagó el reactor y la torta de masa filtrante con 1 ml de 2-Me-THF frío. Se enjuagó la torta de masa filtrante blanca con agua 5x2 ml a temperatura ambiente y se secó con succión durante 1,5 hora. Se transfirió el sólido blanco (0,77 g) a una estufa y se calentó a 70°C (N₂, 4.5 kPa (45 mbar)) durante la noche. Rendimiento: 750 mg, 77%.

10 Tratamiento final alternativo: Una vez que se completó una reacción empleando 2-Me-THF (4 ml), el éster (300 mg), la bencilamina (327 mg) y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) (58,5 mg, 0,3 eq), se repartió la mezcla con 2 ml de agua y se enfrió. Se separó la fase orgánica, se diluyó con 2 ml de 2-Me-THF, después se lavó con 5 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa combinada con 2 ml de 2-Me-THF. Se concentró la fase orgánica combinada y se secó. Rendimiento: 0.57 g, 97%.

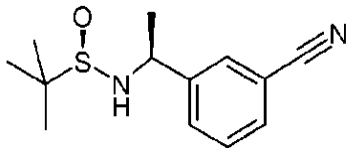
15 Método HPLC : columna Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 35 °C, detección a 270 nm, gradiente: 5:95:0,1% de ACN/agua/TFA se mantuvo 5 min después ascendió durante 7 min a 50:50:0,1% de ACN/agua/TFA, se mantuvo 3 min; tiempo de retención del producto: 12,9 min.

Ejemplo 2

((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico.



Etapas 1

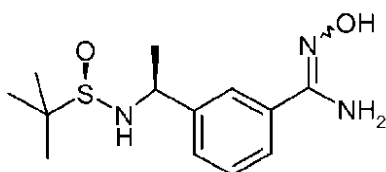


Se añade 3-acetilbenzonitrilo (5 g, 34,4 mmoles) a un matraz que contienen (R)-(+)-2-Metil-2-propanosulfonamida (3,48 g, 28,7 mmoles) y Etóxido de titanio (IV) (13,1 g, 57,4 mmoles) en THF (70 ml) y se calienta la mezcla de reacción a 75°C durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción (-48°C) y se añade L-Selectrida (disolución 1 M en THF, 57,4 ml) gota a gota durante 1 hora. Se agita la reacción durante 2 horas y se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se enfría después a 0°C y se añade metanol (3 ml). Se añade salmuera (150 ml) con agitación y se filtra la suspensión a través de celite. Se extrae el material bruto con acetato de etilo, se seca (MgSO₄), se filtra es evapora a vacío. Se purifica el bruto por cromatografía de columna eluyendo con heptano-acetato de etilo para proporcionar N- [(1S)-1 -(3-cianofenil)etil]-2-metil- [(S,R)]- 2-propanosulfonamida (78%)

MS: 251 (M+H)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (s, 9H), 1,54 (d, 3H), 3,36 (a s, 1H), 4,55-4,7 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,56-7,6 (m, 2H), 7,64 (s, 1H).

Etapa 2

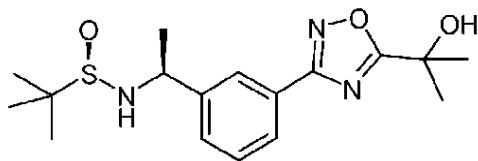


N-Hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]benzamidina.

- 5 Se añade hidrocloreto de hidroxilamina (3,43 g, 55 mmoles) y metanol (70 ml) a un matraz que contiene N-[(1S)-1-(3-cianofenil)etil]-2-metil-[S(R)]1-2-propanosulfonamida (5,5 g, 22 mmoles) y se enfría la suspensión en un baño de agua de hielo. Se añade trietilamina (5,55 g, 55 mmoles) al matraz y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se reparte el bruto entre agua y DCM. Se separa la capa orgánica, se seca (Na_2SO_4) y se evapora a presión reducida para proporcionar N-Hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-benzamidina (5,48 g).

- 10 MS: 284 (M+H). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,77 (a s, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 4,88 (1H, a s), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,64 (s, 1H)

Etapa 3

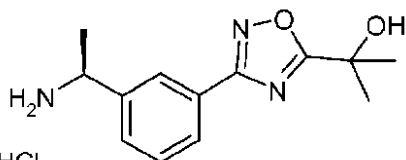


((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfinico.

- 15 Se añade 2-hidroxi-2-metil-propionato de metilo (20 ml) y K_2CO_3 (806 mg, 5,8 mmoles) a un matraz que contiene N-Hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-benzamidina (1,5 g, 5,3 mmoles) y se calienta para hacerlo hervir a reflujo durante 6 horas. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca (Na_2SO_4) y se purifica por cromatografía súbita de columna eluyendo con mezcla de heptano-acetato de etilo para proporcionar ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (1,05 g). MS: 352 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (s, 9H), 1,58 (d, 3H), 1,75 (s, 6H), 3,48 (a s, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,08 (s, 1H)

Etapa 4



- 25 HCl
- Se añade Hidrocloreto de 2-{3-[3-((S)-1-Amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-propan-2-ol Cloruro de hidrógeno en p-dioxano (4 N, 1,42 ml) a una disolución enfriada ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfinico (1 g, 2,85 mmoles) en metanol (3 ml) a 0°C y se agitó durante 20 min. Se añade dietil éter (30 ml) se decanta y se lava el residuo con otra alícuota de dietil éter. Se seca el residuo a vacío para proporcionar Hidrocloreto de 2-{3-[3-((S)-1-Amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol (560 mg). MS: 231 (ES+, -OH ionizado)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,55 (d, 3H), 1,63 (s, 6H), 4,53-4,57 (m, 1H), 6,1 (a s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (a s, 2H)

Etapa 5

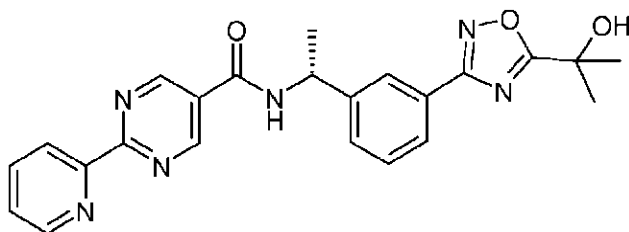
Se añade N-metilmorfolina (NMM) (196 mg, 1,94 mmoles) a una mezcla de Ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico (390 mg, 1,94 mmoles) e Hidrocloruro de 2-{3-[3-((S)-1 -Amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol (550 mg, 1,94 mmoles) en DMF (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añade cloruro de 4-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinio-4 (DMTMM) (537 mg, 1,94 mmoles) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua de hielo y se extrae la suspensión con EtOAc (7x100 ml). Se lava la capa de acetato de etilo combinada con salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se reduce a vacío para proporcionar producto bruto que se purifica por HPLC (columna C18) eluyendo con una mezcla de acetonitrilo-agua para proporcionar ((S)-1-{3-[5-(1 -hidroxi-1 -metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil]-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico como vidrio amorfo (650 mg, 78%). MS: 431 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,58 (d, 3H), 1,62 (s, 6H), 5,3 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,47 (s, 2H), 9,59 (d, 1H).

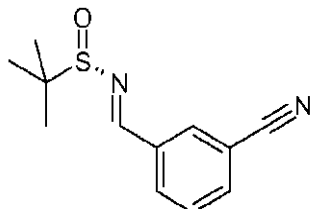
$[\alpha]_D$ (Metanol) = +57,2°

Ejemplo 3

((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil]-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico



Etapa 1

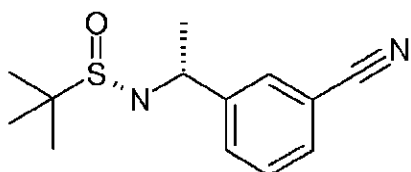


Se añade hidrógenosulfato de potasio (13,6 g, 100 mmoles) a una mezcla de 3-Formilbenzonitrilo (7,21 g, 55 mmoles) y (S)-(+)-2-Metil-2-propanosulfonamida (6,06 g, 50 mmoles) en tolueno (500 ml) y se calienta a 45°C durante 2 días. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el líquido filtrado a presión reducida y se purifica por cromatografía de columna eluyendo con mezcla de acetato de etilo-heptano, N-[(3-cianofenil)metileno]-2-metil-, [S(S)]- 2-Propanosulfonamida (9,65 g)

MS: 235 (M+H).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,29 (s, 9H), 7,62 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,17 (a s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Etapa 2



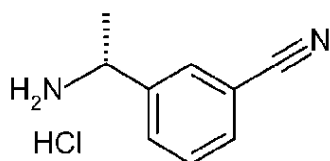
Se añade bromuro de metilmagnesio (34,3 ml de disolución 3 M en dietil éter, 102,9 mmoles) durante 30 minutos a una disolución de N-[(3-cianofenil)metileno]-2-metil-, [S(S)]- 2-Propanosulfonamida (9,65 g, 41,18 mmoles) en DCM (200 ml) a -45°C y se agita esa temperatura durante 4 h. Se retira después el baño de enfriamiento, se deja calentar hasta -10°C y se enfría rápidamente en NaHCO_3 saturado (250 ml). Se separa la capa orgánica y se extrae la capa

acuosa con más DCM (100 ml). Se combinan los extractos orgánicos, se seca (Na_2SO_4) y se evapora a presión reducida para proporcionar de [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como el producto principal.

MS: 251 (M+H).

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (s, 9H), 1,54 (d, 3H), 3,35 (s, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,64 (s, 1H).

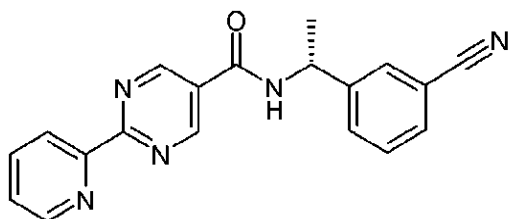
Etapla 3



- 10 Se añade cloruro de hidrógeno (4 N en p-dioxano, 21 ml) a una disolución de [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (10,29 g, 41,1 mmoles) en metanol (21 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se tritura el bruto con dietil éter para proporcionar un sólido blanco ligeramente oscurecido que se cristaliza de mezcla de metil t-butil éter y etanol para proporcionar hidrocloreto de 3-((R)-1-amino-etil)-benzonitrilo como el producto principal. MS: 147 (M+H).

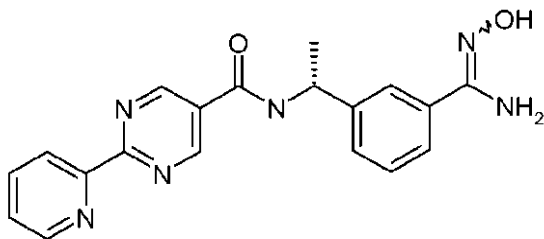
- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,53 (d, 3H), 4,45-4,52 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,67 (a s, 3H).

Etapla 4



- 20 Se añade N-metilmorfolina (NMM) (1,01 g, 10 mmoles) a una mezcla de Ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico (2 g, 10 mmoles) e hidrocloreto de 3-((R)-1-amino-etil)-benzonitrilo (1,82 g, 10 mmoles) en DMF (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinio-4 (DMTMM) (10 mmoles) y se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla de reacción entre agua (500 ml) y acetato de etilo (300 ml) y se extrae la capa acuosa con más acetato de etilo (100 ml). Se lavan los extractos de acetato de etilo combinados con NaHCO_3 saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se evapora después a presión reducida para proporcionar [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico como el producto principal (3,2 g) que se lleva directamente a la siguiente reacción (formación de amidoxima).

Etapla 5



- 30 Se añade Hidrocloreto de hidroxilamina (1,52 g, 24,2 mmoles) a una disolución enfriada de [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etil]-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico (3,2 g, 9,7 mmoles) en metanol (40 ml) y se enfría la suspensión en un baño de agua de hielo. Se añade trietilamina (2,44 g, 24,2 mmoles) al matraz y se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se reparte el bruto entre agua y acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se seca (Na_2SO_4) y se evapora a presión

reducida. Se añade tolueno (50 ml) y CHCl_3 (50 ml) y se evapora a presión reducida para proporcionar del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico ((R)-1-[3-(N-hidroxicarbamidoil)-fenil]-etil)-amida (3 g) como el producto principal.

MS: 363 (M+H).

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,54 (d, 3H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,80 (a s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,60 (s, 1H).

Etapa 6

((R)-1- {3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico

10 Se añade 2-hidroxi-2-metil-propionato de metilo (2 ml) y K_2CO_3 (219 mg, 1,59 mmoles) a un vial de microondas que contiene ((R)-1-[3-(N-hidroxicarbamidoil)-fenil]-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico (0,5 g, 1,38 mmoles) y se calienta a 180°C en un microondas durante 10 minutos. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica por HPLC de fase inversa para proporcionar ((R)-1-(3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil)-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico como el compuesto principal (110 mg). MS: 431 (M+H).

15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 1,58 (d, 3H), 1,61 (s, 6H), 5,27-5,31 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,35-9,39 (m, 3H).

También se puede preparar ((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico siguiendo procedimientos similares a aquéllos del Ejemplo 2 pero sustituyendo Hidrocloruro de 2-{3-[3-((S)-1-amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol por Hidrocloruro de 2-{3-[3-((R)-1-amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol.

20 Protocolos de ensayo *in vitro* para identificar inhibidores de PGD2 sintasa hematopoyética.

En los compuestos de la presente invención se puede ensayar actividad inhibidora enzimática frente a PGD2 Sintasa según uno de los siguientes ensayos.

Ensayo 1: Ensayo de polarización de fluorescencia.

Como se describe en la publicación de patente internacional PCT WO 2004/016223, Ejemplo II.

25 Ensayo 2: Método de inmunoensayo enzimático (EIA).

I. Disoluciones de ensayo

a. Preparación de tampón de $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,1 M (pH 7,4)

Preparar KH_2PO_4 0,1 M a partir de KH_2PO_4 1 M (Sigma, Cat# P-8709)

Preparar K_2HPO_4 0,1 M a partir de polvo de K_2HPO_4 (Fisher, BP363-500)

30 Mezclar K_2HPO_4 0,1 M con KH_2PO_4 0,1 M para ajustar el pH a 7,4.

b. Preparación de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,1 g de γ -globulina (Sigma, Cat# G-5009) a 20 ml de tampón de K_2HPO_4 0,1 M / KH_2PO_4 (pH 7,4) y preparar alícuotas de 1 ml/ vial y almacenar en -80°C .

c. Preparación de GSH 100 mM

35 Añadir 307 mg de GSH (Sigma, Cat# G-6529) a 10 ml de tampón de K_2HPO_4 0,1 M / KH_2PO_4 (pH 7,4) y almacenar a -80°C .

d. Preparación de tampón de reacción:

198 ml de tampón de K_2HPO_4 0,1 M / KH_2PO_4 (pH 7,4)

GSH 2 mM – Preparado a partir de GSH 100 mM

40 0,4 g de Glicerol

2 ml de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,4 g de glicerol y 2 ml de 0,5% de γ -globulina a 198 ml de tampón de K_2HPO_4 0,1 M / KH_2PO_4 (pH 7,4).

Añadir 0,4 ml de GSH 100 mM a 19,6 ml de tampón de reacción antes de ensayo (suficiente para dos placas de 96

pozos).

e. Preparación de disolución de detención de FeCl_2 /ácido cítrico: (8 mg/ml de FeCl_2 , ácido cítrico 0,1 M)

Añadir 40 mg de FeCl_2 fresco (IGN, Cat# 158046) a 5 ml de ácido cítrico 0,1 M (Sigma, Cat# C0759).

f. Preparación de reactivo MOX:

- 5 EtOH al 10% - Añadir 1 ml de EtOH a 9 ml de H_2O ultra pura

Disolver 0,1 g de metoxilamina (Cayman, Cat# 400036/) en EtOH al 10% (10 ml).

Añadir 0,82 g de acetato de sodio (Cayman, Cat#400037) a disolución de MOX y disolver.

II. Materiales y método

Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; Cat# D2650)

- 10 Prostaglandina D2-MOX estuche de EIA express (Cayman Chemical, Catálogo N° 500151)

Antes del ensayo, enfriar 10 ml de acetona en tubos de polipropileno y vaciar placas de 96 pozos en hielo. Todos los procedimientos excepto la dilución de compuesto se realizaron sobre hielo.

III. Dilución de compuesto

1. Diluir compuesto en DMSO

Vol de disolución patrón de DMSO (μl)	DMSO (μl)	Concentración de compuesto (mM)
4 μl de 10 mM	6 μl	4
3 μl de 4 mM	6 μl	1,3333
3 μl de 1,33 mM	6 μl	0,4444
3 μl de 0,44 mM	6 μl	0,1481
3 μl de 0,148 mM	6 μl	0,0494
3 μl de 0,049 mM	6 μl	0,0165
3 μl de 0,016 mM	6 μl	0,0055

- 15 2. Diluir 2 μl de cada concentración anterior de compuesto a 38 μl de tampón de reacción en placas de 96 pozos y mezclar.

IV. Preparación de disolución de enzima y sustrato.

1. Preparación de disolución enzimática 0,39 ng/ μl (0,35 ng/ μl al final después de adición del compuesto).

- 20 Mezclar 4 μl de 4 mg/ml de h-PGDS humana con 396 μl de tampón de reacción (para proporcionar concentración enzimática 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Añadir 46,8 μl de 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de h-PGDS a 4,753 ml de tampón de reacción para proporcionar un volumen total de 4,8 ml.

2. Preparación de disolución de sustrato (PGH2): Añadir 0,375 ml de 0,1 mg/ml de PGH2 a 1,625 ml de acetona.

V. Reacción enzimática:

- 25 1. Añadir 60 μl de disolución enzimática a pozo de compuesto y control positivo (sin compuesto) en placa de polipropileno de fondo en U sobre hielo.
2. Añadir 60 μl de tampón de reacción y 6,6 μl de DMSO al 5% en tampón de reacción a pozos de control negativo en la placa.
3. Añadir 6,6 μl de compuesto diluido en tampón de tampón de reacción a los pozos de compuestos y mezclar.

4. Añadir 6,6 µl de DMSO al 5% en tampón de reacción al pozo de control positivo.
5. Incubar la placa en hielo durante al menos 30 min.
6. Añadir 20 µl de disolución de sustrato (PGH2) a pozos del compuesto, control negativo y positivo en placa de 96 pozos de fondo en U sobre hielo.
- 5 7. Secar la placa en habitación fría durante aproximadamente 25-28 min.
8. Pipetear 45 µl de disolución enzimática (anterior) en 96 pozos con PGH2 seca y mezclar 3 veces. Incubar sobre el hielo durante 1 minuto.
9. Añadir 45 µl de disolución de FeCl₂ a cada pozo y mezclar.
10. Añadir 90 µl de disolución de MOX y mezclar.
- 10 11. Incubar durante 30 min a 60°C.
12. Diluir las muestras x2.500 con tampón de EIA.

VI. Ensayo de EIA

- Realizar el ensayo de acuerdo con el procedimiento en el estuche de EIA proporcionado por Cayman. Se determinaron los niveles de PGD2 total (pg/ml) en las muestras mediante estuches de EIA (Cayman Chemical, Catálogo N° 500151)

Calcular la cantidad de PGD2 como a continuación.

% de control positivo calculado según la ecuación a continuación;

%Control positivo= (Valor del compuesto-Control negativo)/(Valor positivo-Valor de control negativo) x 100.

%Control positivo= (Valor del compuesto-Control negativo) /(Valor positivo-Valor de control negativo) X 100

- 20 Valor del compuesto= Niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva estándar en ensayo EIA para las muestras con compuesto.

Valor de control negativo = Niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva estándar en ensayo EIA para las muestras sin enzima.

- 25 Valor de control positivo = Niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva estándar en ensayo EIA para las muestras con enzima pero sin compuesto.

Se determinaron los IC₅₀ por ajuste excel para proporcionar el valor x cuando y=1/2Y_{máx} usando modelo de 4 parámetros para las curvas de IC₅₀.

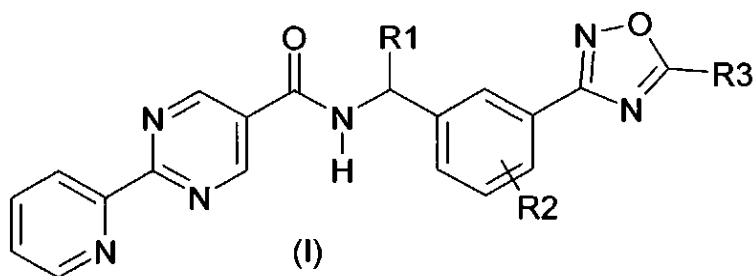
Resultados

- 30 Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el Ensayo de Polarización de Fluorescencia o el ensayo EIA a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 30 micromolar, en particular aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 1 micromolar y más en particular aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar.

Ejemplo	IC50 EIA hPGDS nM	Sol sólida µM
1	12	135,9
2	11	854,9
3	26	29,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en el que:

5 R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

R3 es hidroxialquilo

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es hidrógeno, R2 es hidrógeno y R3 es hidroxialquilo.

10 3. El compuesto según la reivindicación 2, que es 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-bencilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico;

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde R1 es alquilo C₁-C₆, R2 es hidrógeno y R3 es hidroxialquilo.

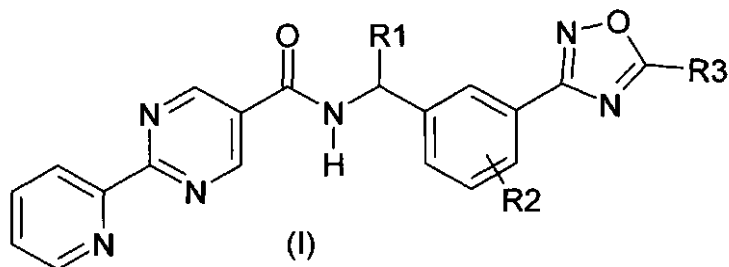
15 5. El compuesto según la reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico y ((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidin-5-carboxílico.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un trastorno alérgico o inflamatorio.

20 8. Un compuesto según la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de un trastorno alérgico o inflamatorio, en el que el trastorno alérgico o inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y degeneración macular relacionada con la edad.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I):



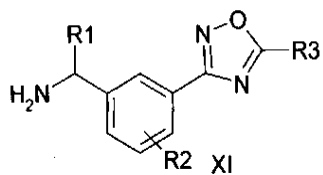
en el que:

25 R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

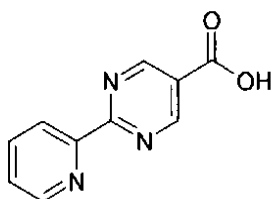
R3 es hidroxialquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI



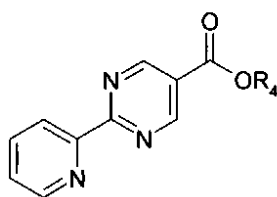
en el que R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula I, con

a.) un compuesto ácido de fórmula



5 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado o

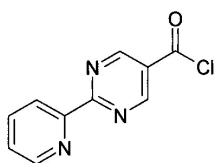
b) un compuesto éster de fórmula



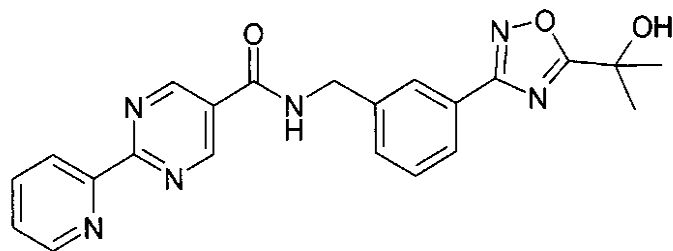
en el que R4 es alquilo C₁-C₃,

en presencia de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) o

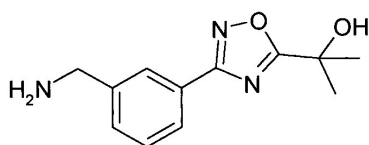
10 c) un compuesto cloruro de ácido de fórmula:



10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de la fórmula I es:



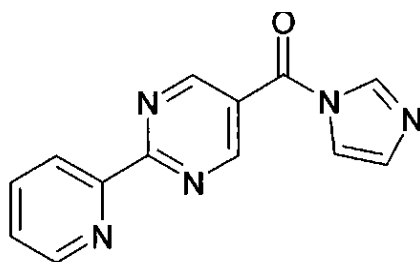
y el compuesto de la fórmula XI es:



11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el reactivo de acoplamiento adecuado se selecciona del grupo que consiste en DMTMM, CDI y TBTU.

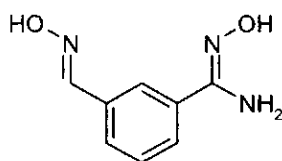
12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que R4 del compuesto éster es CH₃.

5 13. Un compuesto de fórmula:



o una sal de adición de ácido del mismo.

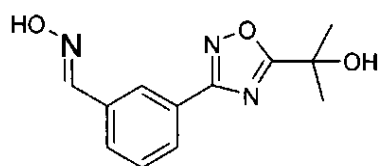
14. Un compuesto de fórmula:



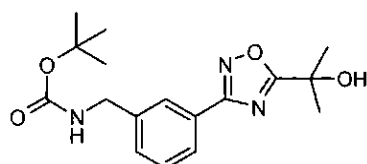
10

o una sal de adición de ácido del mismo.

15. Un compuesto de fórmula:

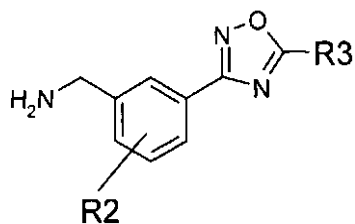


16. Un compuesto de fórmula:



15

17. Un compuesto de fórmula:

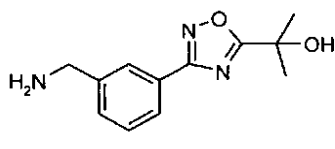


en el que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

R3 es hidroxialquilo

o una sal de adición de ácido del mismo.

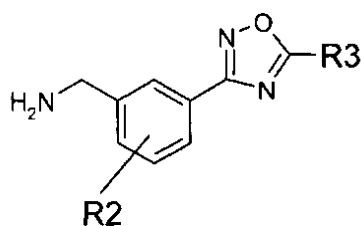
- 5 18. El compuesto según la reivindicación 17, que es



o una sal de adición de ácido del mismo.

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que la sal de ácido es la sal de hidrocloreuro.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

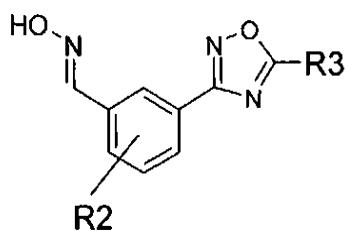


10

en el que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

R3 es hidroxialquilo;

que comprende la etapa de reducir un compuesto oxima de la fórmula:



- 15 en el que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₃ y

R3 es hidroxialquilo.