



No. 12-049237-00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:54:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ DERIVADOS DE FENILOXADIAZOL COMO AGENTES

_____ INHIBIDORES DE LAS PGDS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARÍS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-049237- -00000-0000
Fecha: 2012-03-23 11:54:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

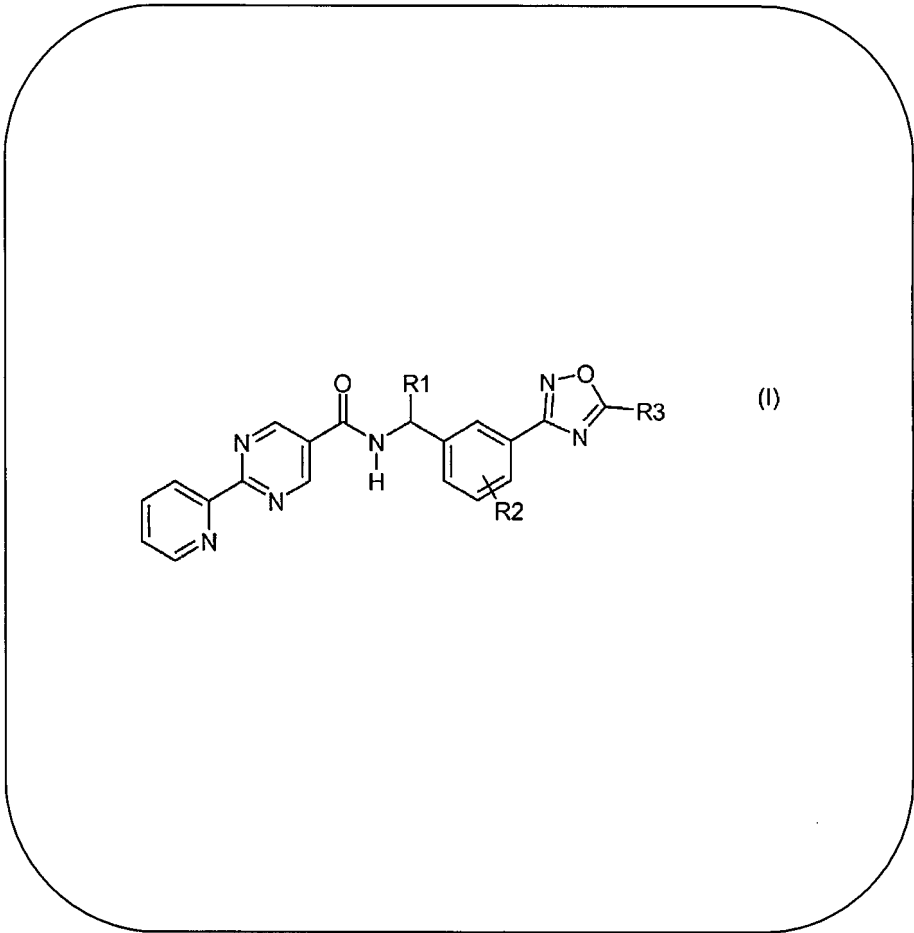
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 54 rue La Boétie, 75008 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia. IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Christopher L. VANDEUSEN c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 2. Franz J. WEIBERTH c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 3. Harpal S. GILL c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 4. George LEE c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 5. Andrea HILLEGASS c/o Sanofi-Aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/051727</u> Fecha: <u>07 de octubre de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/044307 A1</u> Fecha: <u>14 de abril de 2011</u>
6 Título (54)	<u>DERIVADOS DE FENILOXADIAZOL COMO AGENTES INHIBIDORES DE LAS PGDS</u>

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 271/006</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u> <u>FR</u>	<u>08 de octubre de 2009</u> <u>26 de julio de 2010</u>	<u>61/249,693</u> <u>1056094</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>12-0024975</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0024918</u> Fecha: <u>12 de marzo de 2012</u> Comprobante de pago No.: <u>12-0027309</u> Fecha: <u>20 de marzo de 2012</u>			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$420.000.oo. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☐ Poder de ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/044307 A1. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/044307 A1

Descripción:

Páginas 49 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237**. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
4. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante **SANOFI-AVENTIS** por **SANOFI**
5. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2011 (14.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/044307 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 271/06 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2010/051727

(22) International Filing Date:

7 October 2010 (07.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/249,693 8 October 2009 (08.10.2009) US
1056094 26 July 2010 (26.07.2010) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VANDEUSEN,
Christopher L. [US/US]; c/o Sanofi-aventis U.S., 1041
Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater,
New Jersey 08807 (US). WEIBERTH, Franz J.
[US/US]; c/o Sanofi-aventis U.S., 1041 Route 202-206,
Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807
(US). GILL, Harpal S. [US/US]; c/o Sanofi-aventis U.S.,
1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater,
New Jersey 08807 (US). LEE, George [US/US]; c/o
Sanofi-aventis U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code:
BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). HIL-
LEGASS, Andrea [US/US]; c/o Sanofi-aventis U.S.,

(74) Agents: KURYS, Barbara, E. et al.; Sanofi-aventis U.S.
Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, NJ 08807 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

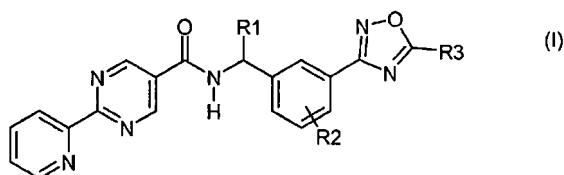
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHENYLOXADIAZOLE DERIVATIVES AS PGDS INHIBITORS



(57) Abstract: This invention is directed to a compound of formula (I): wherein R1, R2 and R3 are as defined herein, a pharmaceutical composition comprising the compound, intermediates and processes for making said compounds, and the use of the compound to treat allergic and/or inflammatory disorders, particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and age-related macular degeneration (AMD).

DERIVADOS DE FENILOXADIAZOL COMO AGENTES INHIBIDORES DE LAS
PGDS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de
feniloxadiazol, a su preparación, a composiciones farmacéuticas
que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el
tratamiento de patologías que pueden modularse por la
inhibición de la prostaglandina D2 sintasa.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La rinitis alérgica, la enfermedad atópica más común,
tiene una prevalencia estimada que varía entre aproximadamente
5 y aproximadamente 22 por ciento de la población humana
15 general y se caracteriza por los síntomas de estornudos,
descarga nasal y congestión nasal. Se cree que estos síntomas
se desencadenan por múltiples mediadores liberados por los
mastocitos y otras células inflamatorias. Las terapias
actuales, tales como antihistamínicos, tratan eficazmente los
20 estornudos y la descarga nasal, pero tienen poco efecto sobre
la congestión, que es un síntoma clave que afecta a la calidad
de vida de los pacientes.

 Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en
pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis
25 alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de
los niveles de prostaglandina D2 "(PGD2)" en los fluidos de
lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras
cutáneas. La PGD2 tiene muchas acciones inflamatorias, tales
como aumentar la permeabilidad vascular en la conjuntiva y la
30 piel, aumentar la resistencia de las vías respiratorias
nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la
infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y la tráquea. La
PGD2 es el principal producto de la reacción catalizada por la
ciclooxigenasa del ácido araquidónico producido a partir de los
35 mastocitos con 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**, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente muy importante de PGD₂, son uno de los participantes claves para dirigir la respuesta alérgica en enfermedades 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, 2003].

En presencia de compuestos de sulfhidrilo, se forma PGD₂ por la isomerización de PGH₂, un precursor común de prostanoides, por acción catalítica de la prostaglandina D sintasa "(PGDS)". Existen 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 antígenos, mastocitos, megacariocitos y linfocitos Th2. La acción de la PGD₂ producida está mediada por receptores acoplados a proteínas G: prostaglandina D "(DP)" y crTH2. Véase (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade y O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, y (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2002.

Sin desear ligarse a la teoría, la inhibición de la formación de PGD₂ debe tener un efecto sobre la congestión nasal y, por lo tanto, debe tener un efecto terapéutico beneficioso en la rinitis alérgica. Además, los presentes inventores creen que un agente inhibidor de las PGDS debe tener un beneficio terapéutico en varias otras enfermedades tales como el asma bronquial, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y/o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es una enfermedad ocular degenerativa y progresiva que da lugar a la pérdida de la visión central fina debido a la degeneración de la mácula. La AMD es la causa más común de ceguera en Europa y en Los Estados Unidos en individuos mayores de 50 años.

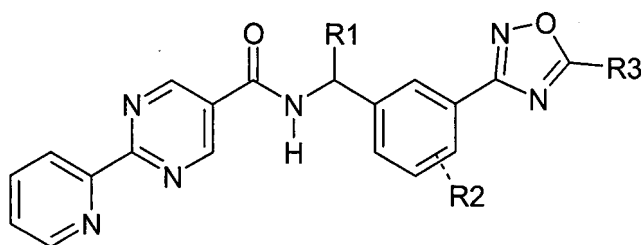
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es una enfermedad inflamatoria progresiva que implica bronquitis y enfisema. Los síntomas incluyen limitación del flujo de aire, excesiva producción de mucosidad, tos, capacidad reducida de ejercicio y calidad de vida reducida.

Se ha informado sobre inhibidores de PGDS. El compuesto HQL-79, se presenta como un inhibidor débil de las PGDS y es antiasmático en modelos de cobaya y rata (Matsusshita, et al., Jpn. J. Pharmacol. 78: 11, 1998). El compuesto Tranilast se describe como un inhibidor de las PGDS. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthetase. K. Ikai, M. Jihara, k. Fujii, e Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1989, 28, 2773-2676). Las siguientes solicitudes publicadas de patentes también describen agentes inhibidores de las PGDS:

US2008/0207651A1 y US2008/0146569A1 - piridina y pirimidina carboxamidas; JP2007-51121 - pirimidina carboxamidas; WO2007/007778 - derivados de bencimidazol; WO2008/122787 - piperazina(tio)carboxamidas; y WO2005/094805 - derivados de iminas y amidas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

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



en la que:

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y

R3 es hidroxialquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

5 Otro aspecto de la presente invención se dirige a un método de tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y/o degeneración macular relacionada con la edad (AMD) en un paciente que lo
10 necesite administrando al paciente un compuesto según la fórmula (I). Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

Definición de expresiones

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los
20 siguientes significados:

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

30 "Hidroxialquilo" significa OH-alquilo-. Un hidroxialquilo particular es hidroxialquilo de (C₁-C₆)-. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen 1-hidroxialquilo-1-metil-etilo.

"Compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretende incluir compuestos de fórmula (I) como
35 se describieron antes en la presente memoria. La referencia a intermedios, reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir

10 sus sales, N-óxidos y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

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

5 El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos, y de bases, orgánicos e inorgánicos no tóxicos de los compuestos de la presente
10 invención. Estas sales puede prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar 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 compuestos
15 en sí mismos son capaces de tener sitios básicos auto-protonantes en la molécula y de formar una sal anfótera interna.

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

Las sales de adición de ácidos incluyen sales tipo
25 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, lactiobionato, sulfamatos,
30 malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-β-hidroxi-naftoato, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoil-tartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonatos. Véase, por ejemplo, S.M. Berge, et al.,
35 "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) que se incorpora a la presente memoria por referencia. Las sales de adición de bases también pueden prepararse separadamente

haciendo reaccionar 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 bases incluyen sales de aminas y metales farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Una sal de adición de bases particular es la sal de sodio o de potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas 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 de cinc. Las sales de adición de bases tipo amina se preparan a partir de aminas que tengan suficiente basicidad para formar una sal estable, y particularmente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y a su aceptabilidad para el uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiometil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitclohexilamina.

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

R1 es hidrógeno;

R2 es hidrógeno; y

30 R3 es hidroxiálquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

R1 es un grupo alquilo de C₁-C₆;

35 R2 es hidrógeno; y

R3 es hidroxiálquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de las realizaciones particulares indicadas en este documento.

15 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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la presente invención son agentes inhibidores de las PGDS y por lo tanto son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos, particularmente trastornos tales como la rinitis alérgica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Por
25 consiguiente, otra invención descrita en la presente memoria se dirige a un método de tratar a un paciente que sufre rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rinosinusitis crónica (CRS) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD) que comprende administrar al paciente una
30 cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Además de las enfermedades y trastornos listados anteriormente, los agentes inhibidores de PGDS, que incluyen los compuestos de fórmula I, son útiles para el tratamiento de
35 enfermedades mediadas por PGDS, incluyendo las enfermedades asociadas a DP1, DP2, TP & PPAR gamma. Tales enfermedades y trastornos incluyen los siguientes:

1) Enfermedades de la piel, que incluyen la dermatitis atópica, urticaria crónica, sonrojo, Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2006 Apr 25;103(17):6682-7);

2) Enfermedades alérgicas del sistema digestivo tales como la esofagitis eosinófila;

3) Enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la de Krabbes (The Journal of Neuroscience, April 19, 2006, 26(16):4383-4393);

4) Enfermedades musculares tales como la distrofia muscular de Duchenne y la polimiositis (American Journal of Pathology. 2009;174:1735-1744);

5) Estados clínicos asociados con el síndrome eosinófilo o la eosinófilis acrecentada;

6) Enfermedades del ojo tales como uveitis, oftalmopatía de Graves, conjuntivitis alérgica y glaucoma;

7) Lesión vascular asociada con la diabetes tales como la retinopatía diabética o con síndrome metabólico (Diabetes Res Clin Pract. 2007 Jun;76(3):358-67); y

8) Enfermedades óseas tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis (J Rheumatol 2006;33:1167-75).

Debe apreciarse que las referencias de este documento dirigidas al tratamiento incluyen terapia profiláctica para inhibir PGDS, así como para tratar afecciones agudas, crónicas o fisiológicas establecidas asociadas con PGDS para curar esencialmente a un paciente que las padece, o mejorar las afecciones fisiológicas asociadas con ellas. Las condiciones fisiológicas descritas en este documento incluyen algunas, pero no todas, las posibles situaciones clínicas en las que se justifica un tratamiento contra la rinitis alérgica y/o el asma. Los especialistas en este campo conocen bien las circunstancias que requieren tratamiento.

En la práctica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, que incluye administración 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 ruta particular puede variar, por ejemplo, con
5 el estado fisiológico del destinatario.

"Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación del compuesto de la invención e incluyen, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo
10 suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's
15 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención para ser administrado en forma de una composición farmacéutica.

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes
25 humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes,
30 agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de administración, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

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

Los ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, 5 cloruro sódico y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para 10 mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol 15 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 cetosteárico, alcohol mirístico, mono-estearato de 20 glicerilo y lauril sulfato sódico, ésteres de ácidos grasos 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 25 sustancias.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, 30 laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

En general, la elección del vehículo farmacéutico aceptable se determina de acuerdo con las propiedades químicas 35 del compuesto activo tales como solubilidad, el modo particular de administración y las condiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

"Forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se mezcla, por lo menos, con un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o: (a) materiales de carga o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido 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 cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo la parafina, (f) aceleradores de 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, lauril sulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tamponamiento, y agentes que liberan el compuesto de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares.

Los comprimidos de compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluye libremente tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Los comprimidos de moldeo se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto se puede microencapsular en, o se puede unir a, sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas, y microesferas y se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica llamada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar una liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más largo. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

"Forma de dosificación líquida" significa que la dosis de un compuesto activo que se va a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones,

suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como disolventes, agentes
5 solubilizantes y emulsionantes.

Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica se refieren a formulaciones que están en
10 una forma adecuada para administrarse a un paciente por vía tópica. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base de
15 matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los
20 ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen gotas oftálmicas en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el
25 principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como
30 gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión se puede constituir a partir de ingredientes conocidos, de una
35 manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), convenientemente comprende una mezcla de al menos un

emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Juntos, el emulsionante o
5 emulsionantes con, o sin, el estabilizante o estabilizantes constituyen la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa constituyen la base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede
10 incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir
15 deseablemente un compuesto que potencie la absorción, o penetración del principio activo a través de la piel, o de otras áreas afectadas.

La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades
20 deseadas. Así una crema debe ser especialmente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de
25 decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión
30 tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal implican formulaciones que
están en una forma adecuada para administrarse por vía rectal o
35 vaginal a un paciente y que contienen por lo menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular para tales formulaciones que pueden prepararse mezclando los

compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales 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.

Las composiciones farmacéuticas administradas por inyección pueden administrarse por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

Una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación se refiere a composiciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. La terapia por inhalación se

administra fácilmente mediante inhaladores dosificadores o cualquier inhalador de polvo seco adecuado, tal como el Eclipse, Spinhaler®, o Ultrahaler® según se describe en la solicitud de patente WO2004/026380, y en la patente de Estados Unidos N° 5.176.132.

Los niveles de dosificación reales del (de los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del (de los) ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(eficaces) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por lo tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y particularmente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de principio activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir

la dosis diaria. Obviamente, pueden administrarse varias formas de dosificación unitaria aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos
 5 pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más bajas. Para otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de
 10 cada paciente en particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la
 15 técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o
 20 vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastómeros, y pueden conservarse en un
 25 estado secado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo
 30 descrito previamente.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, y esto significa los métodos usados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en
 35 Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

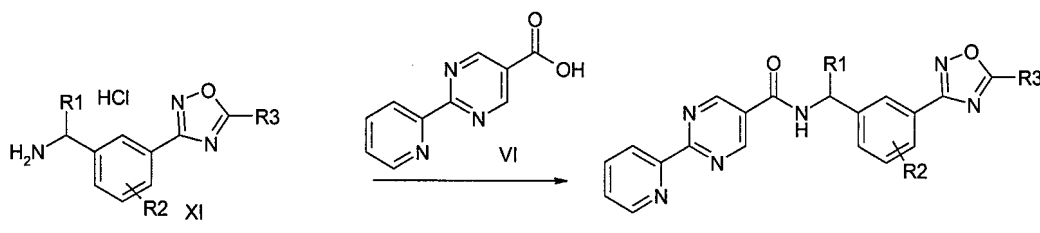
En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por

ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse (como se muestra más adelante en el Esquema I) haciendo reaccionar una amina de tipo XI con un ácido piridilpirimidinil carboxílico (preparación mostrada en el Esquema II) en presencia de un reactivo de condensación deshidratante, tal como DMTMM, en una variedad de disolventes que incluyen pero no se limitan a DMF. Los reactivos de condensación adecuados incluyen, pero no se limitan a, DMTMM, carbonildiimidazol (CDI) y TBTU, DCC, sales de fosfonio y sales de uronio. Un compuesto de fórmula (I) también puede prepararse (como se muestra más adelante en el Esquema I) por condensación directa de una amina del tipo XI con un éster de piridilpirimidinilo (preparación mostrada en el Esquema II) en presencia de 0,1 a 1,0 equivalentes de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD). La reacción puede realizarse en ausencia de disolvente o en presencia de disolventes añadidos que incluyen, pero no se limitan a, éteres, ésteres e hidrocarburos aromáticos. El uso de bases fuertes diferentes de TBD, incluyendo, pero no limitándose a, DBU y tetrametil guanidina, también da producto. La amina XI puede prepararse a través de un procedimiento que se detalla en el Esquema III. El bromuro bencílico VII puede hacerse reaccionar con iminodicarboxilato de di-terc-butilo en presencia de bases que incluyen pero no se limitan a carbonato de cesio en una variedad de disolventes, que incluyen pero no se limitan a DMF, para dar los compuestos VIII. Estos compuestos de tipo VIII pueden entonces hacerse reaccionar con hidroxilamina (en presencia de bases que incluyen pero no se limitan a trietilamina en los casos en los que se usen sales de hidroxilamina, tales como hidrocloreto de hidroxilamina) en una variedad de disolventes, que incluyen pero no se limitan a

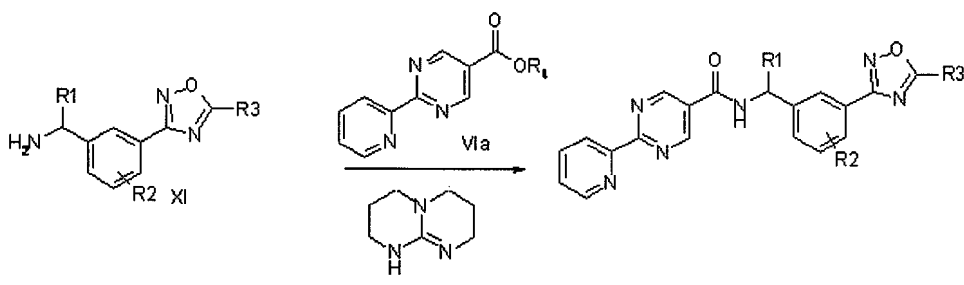
metanol, para dar una amidoxima IX. La amidoxima puede hacerse reaccionar con un compuesto que contiene una funcionalidad carboxi, que incluye pero no se limita a un carboxilato de metil en presencia de una base, que incluye pero no se limita a carbonato de potasio, en presencia o ausencia de un disolvente, que incluye pero no se limita a tolueno (en ciertos casos, la funcionalidad carboxi puede servir como disolvente de la reacción) para dar un oxadiazol X. El oxadiazol X puede entonces exponerse a condiciones ácidas, que incluyen pero no se limitan a cloruro de hidrógeno, en metanol para dar una amina XI. En los casos en los que se desea en la amina XI la sustitución alquilo R1, estas aminas puede prepararse según el Esquema IV (en forma racémica o enantio enriquecida) usando la metodología *terc*-butil sulfinamida desarrollada por Ellman.

Esquema I



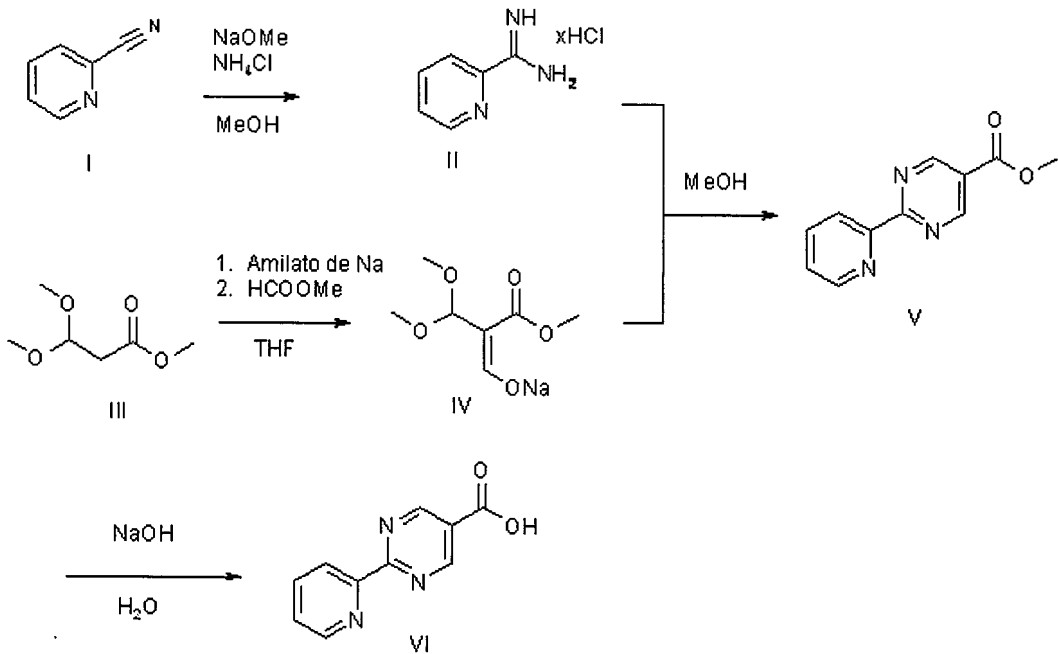
en las que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula (I).

Esquema Ia



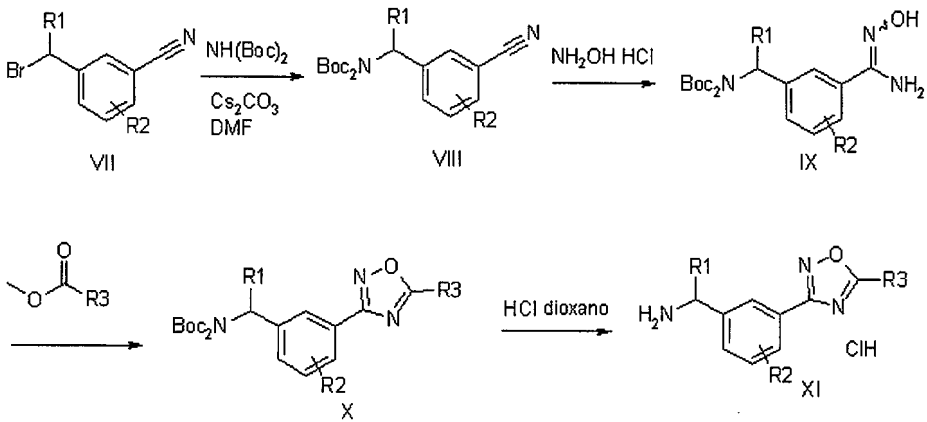
en las que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula (I) y R4 es alquilo de C₁-C₃.

Esquema II



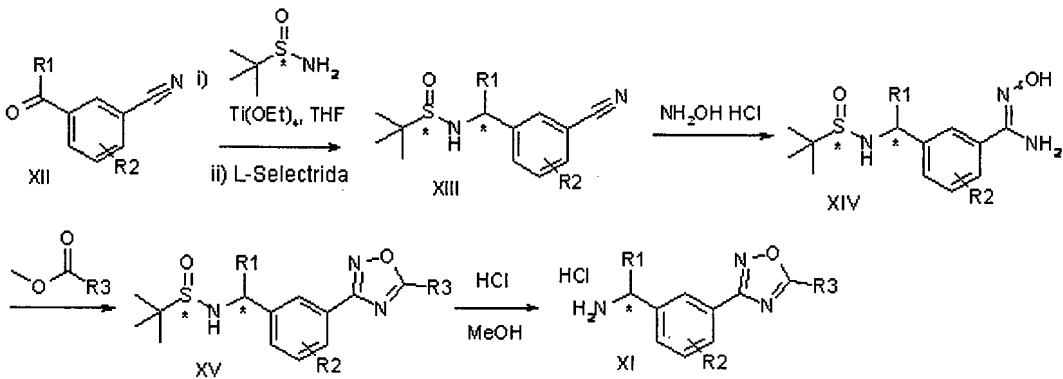
5

Esquema III



en las que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula (I).

Esquema IV



en las que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula (I).

5 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 obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención también pueden mostrar isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales, los estereoisómeros y las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de la fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan de forma separada a partir de los isómeros apropiados de sus compuestos intermedios.

20 Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica serán más evidentes a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como una ilustración y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

25 Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización

por electronebulización positiva, masa de barrido m/z de 100 a 1000.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (^1H RMN) a 300 MHz se registran a temperatura ambiente usando un
5 espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda de 5 mm ASW. En la ^1H RMN, los valores de los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Como se usan en los ejemplos y preparaciones que se
10 muestran a continuación, así como en el resto de la solicitud, los términos usados tendrán los significados indicados: "kg" = kilogramos, "g" = gramos, "mg" = miligramos, "µg" = microgramos, "mol" = moles, "mmol" = milimoles, "M" = molar, "mM" = milimolar, "µM" = micromolar, "nM" = nanomolar, "L" =
15 litros, "mL" = mililitros, "µL" = microlitros, "°C" = grados centígrados, "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,
20 "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" = cuádruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" =
25 cromatografía líquida, "MS" = espectroscopía de masas, "ESI/MS" = ionización por electronebulización/espectroscopía de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido
30 clorhídrico, "SPA" = Ensayo de Proximidad por Centelleo, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = disolución Salina Tamponada con Fosfato, "IUPAC" = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, "MHz" = megahertzios, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" =
35 gas nitrógeno, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" = aproximadamente, "MgSO₄" = sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" = sulfato sódico,

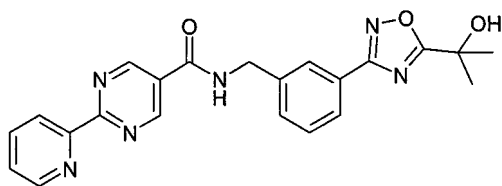
"NaHCO₃" = bicarbonato sódico, "Na₂CO₃" = carbonato sódico, "MCPBA" = ácido 3-cloroperoxibenzoico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = dicitclohexilcarbodiimida soportada con polímero, "LiOH" = hidróxido de litio, "PS-trisamina" = trisamina soportada con polímero, "PGH2" = prostaglandina H2, "PGD2" = prostaglandina D2; "PGE2" = prostaglandina E2, "hPGDS" = PGD2 sintasa hematopoyética, "GSH" = glutatión (reducido), "EIA" = inmunoensayo enzimático, "KH₂PO₄" = fosfato potásico, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato potásico, dibásico, "FeCl₂" = cloruro de hierro, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "Ag₂O" = óxido de plata (I), "HATU" = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "HOAt" = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, "DIPEA" = N,N-diisopropiletilamina, "HOTT" = hexafluorofosfato de S-(1-oxido-2-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiltiuronio, "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 sódica, "NMP" = N-metil-2-pirrolidinona, "HOSA" = ácido hidroxilamina-O-sulfónico, "DMTMM" = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, "TMSN₃" = trimetilsilil azida, "TBAF" = fluoruro de tetrabutylamonio, "TFAA" = anhídrido trifluoroacético.

EJEMPLOS

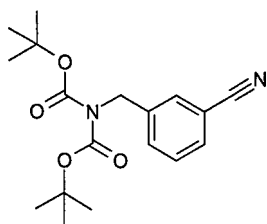
30 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 1

35 3-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-bencilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico



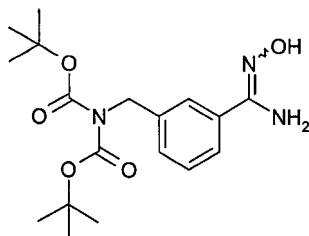
Etapa 1



5 Se combina 3-bromometil-benzonitrilo (42,9 g, 219 mmol, 1
equivalente) con iminodicarboxilato de di-terc-butilo (50 g,
230,13 mmol, 1,05 equivalentes) y carbonato de cesio (74,98 g,
230,13 mmol, 1,05 equivalentes) en N,N-dimetil formamida (DMF)
10 (230 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante
toda la noche y a continuación se reparte entre éter dietílico
(500 mL) y agua (1L). La capa acuosa se extrae con una porción
adicional de éter dietílico (250 mL) y las capas de éter
combinadas se lavan con salmuera (2 x 200 mL). A continuación,
15 la capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se evapora a
vacío para dar un aceite que cristaliza lentamente para dar el
éster de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) del ácido 2-[(3-
cianofenil)metil]-imidodicarbónico (72 g, 99%). MS: 333 (M+H),
355 (M+Na).

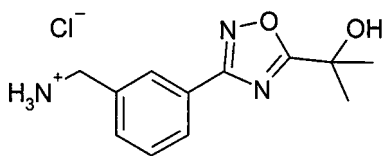
20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): d = 1,47 (s, 18H), 4,79 (s, 2H),
7,42 (t, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H).

Etapa 2



Se añade hidrocloreuro de hidroxilamina (23,43 g, 375 mmol, 2,5 equivalentes) a una disolución del éster de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) del ácido 2-[(3-cianofenil)metil]-imidodicarbónico (50 g, 150 mmol, 1 equivalente) en metanol (450 mL) y la mezcla se enfría en un baño de hielo y agua. Se añade trietilamina (37,87 g, 375 mmol, 2,5 equivalentes) y se permite que la mezcla de reacción se mantenga en agitación durante toda la noche, calentando lentamente hasta temperatura ambiente conforme el baño se descongela. A continuación, la reacción se evapora a vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo (1 L) y agua (500 mL). La capa de agua se extrae con una porción adicional de acetato de etilo (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 mL), se secan sobre sulfato de sodio, y se filtran. En este momento, se añaden heptano y tolueno (100 mL de cada uno) y la reacción se evapora a vacío para dar el éster de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) del ácido 2-[[3-[(hidroxiamino)iminometil]fenil]metil]-imidodicarbónico como un gel transparente (54,7 g (>99%)), que se usa directamente sin purificación adicional.

Etapas 3



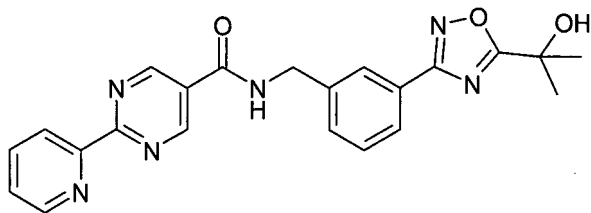
Se añade carbonato de potasio (4,35 g, 31,46 mmol, 1,15 equivalentes) a un matraz cargado con éster de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) del ácido 2-[[3-[(hidroxiamino)iminometil]fenil]metil]-imidodicarbónico (10 g, 27,36 mmol, 1 equivalente) de la Etapa 2 en tolueno (30 mL), seguido por el éster de metilo del ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico (3,716 g, 31,46 mmol, 1,15 equivalentes). La reacción se calienta a reflujo. Después de 48 horas, la reacción se reparte entre EtOAc (300 mL) y agua (200 mL). El EtOAc se lava con salmuera (100 mL), se seca sobre sulfato de

sodio, se filtra y entonces se evapora a vacío para dar un residuo que se se toma directamente.

Se añade una disolución de 4N HCl en dioxano (60 mL) a una mezcla enfriada en hielo del residuo (27 mmol) de la reacción
 5 previa en p-dioxano (60 mL). Se separa el baño de hielo y agua y se permite que la reacción se caliente a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la reacción se diluye con éter dietílico (200 mL). El sólido blanco se recoge por filtración, se lava con éter dietílico (~50 mL) y a continuación se seca a
 10 vacío para dar el hidrocloreto de 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-amina (5,84 g, 79% entre las dos etapas).

MS: 234 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 1,626 (s, 6H), 4,13-4,15 (d, 2H), 6,11 (bs, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,72 (d, 1H),
 15 8,02 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,45 (bs, 3H).

Etapas 4



20

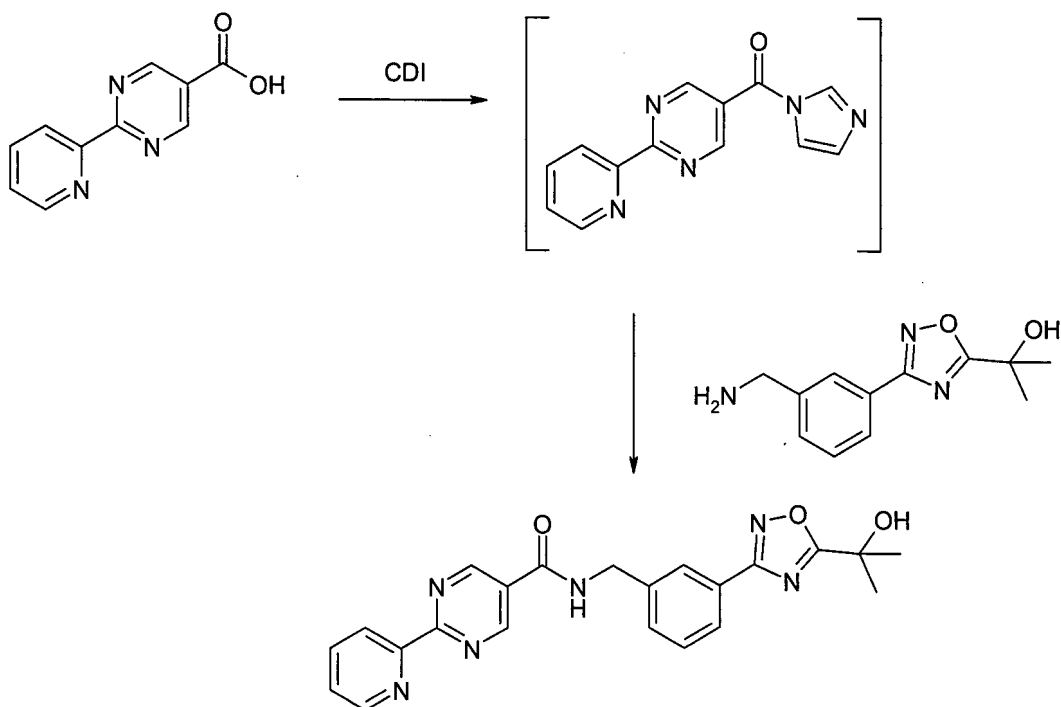
Se añade N-metil morfolina (NMM) (1,12 g, 11,12 mmol, 1 equivalente) a una mezcla de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (2,24 g, 11,12 mmol, 1 equivalente) e hidrocloreto de 3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-
 25 amina (3 g, 11,12 mmol, 1 equivalente) en DMF (50 mL). 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-morfolin-4-io (DMTMM) (3,08 g, 11,12 mmol, 1 equivalente) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La
 30 reacción se diluye en hielo y agua (500 mL) y la suspensión se extrae con EtOAc (2 x 300 mL). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavan con salmuera (2 x 100 mL), se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a vacío para dar el producto

bruto el cual se recristaliza usando acetato de etilo/etanol para dar la 3-[5-(1-hidroxil-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-bencilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico como un sólido blanco cristalino (1,95 g, 42%).

5 Nota: los rendimientos son variables dependiendo de la pureza de los socios de condensación y de los disolventes usados en la recristalización. MS: 417 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 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),
10 9,37 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Alternativamente, la condensación puede conseguirse usando CDI (carbonildiimidazol) o TBTU. La condensación mostrada a continuación puede hacerse en, por ejemplo, DMF y/o THF.

15



20 Se añadieron 68,89 g del ácido carboxílico y aproximadamente 346 mL de DMF a un reactor encamisado de 5 L. A esta suspensión se añadieron 74,9 g del CDI a 22±2°C. La amina (79,87 g) se disolvió en aproximadamente 69 mL de DMF y se

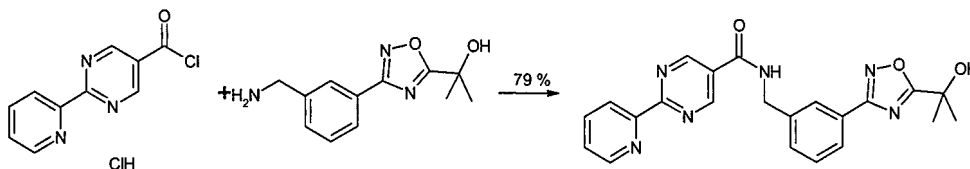
US2009/120 WO.NP

-28-

añadió en 8 minutos. Esto tornó la suspensión espesa en una disolución transparente amarillo/marrón. La temperatura aumentó hasta 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. Como la mezcla de reacción estaba agitada comenzaron a formarse cristales. Se añadió agua (5,15 L). La mezcla de reacción se filtró por un Buchner de 185 mm de diámetro y se lavó con 2 x 750 mL de agua. La torta se recogió y se secó a vacío (45°C, 100 mbar de presión, flujo de nitrógeno) para dar 122,15 g de producto.

Método de HPLC: columna Eclipse XDB fenilo, 3,5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, detección a 254 nm, gradiente: iniciado a ACN/water/TFA 5:95:0,1%, luego modificado gradualmente durante 8 min hasta ACN/water/TFA 70:30:0,1%, mantenido 4,5 min; tiempo de retención del producto: 6,5 min.

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



20

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 mL equipado con agitación magnética, controlador de temperatura y una válvula Firestone (N₂) se cargó con la base libre 2-[3-(3-aminometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol (600 mg, 2,57 mmol, 1 eq), NMP (5 mL) y trietilamina (2,25 mL). Se añadió cloruro de 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carbonilo HCl (0,7 g, 2,7 mmol, contenido de ácido aproximadamente 96%). La reacción se paró rápidamente después de aproximadamente 2,5 horas añadiendo tolueno (5 mL) y agua (5 x 10 mL). La reacción se filtró y la torta se lavó con tolueno y agua para dar un sólido (0,85g, rendimiento 79%).

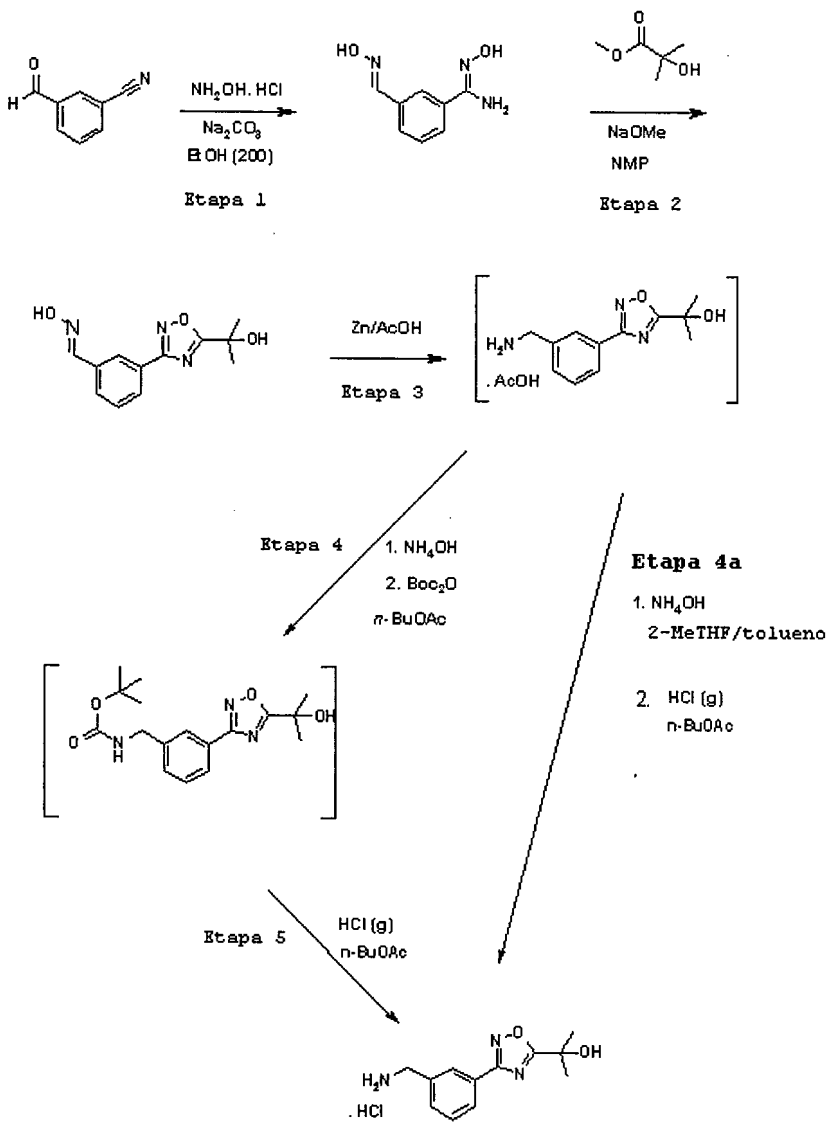
30

^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,61$ (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).

5 Ejemplo 1a

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

ESQUEMA V



Esquema V - Etapa 1

Un reactor encamisado de vidrio de 5 L equipado con un agitador mecánico suspendido, una sonda termopar y una purga de nitrógeno se cargó a 20-25°C con 3-cianobenzaldehído (100,0 g, 0,763 mol, 1,0 eq.) y etanol (394,5 g, 500 mL, 5 partes p/v). Se añadió a la suspensión vía un embudo de adición una disolución de hidrocloreuro de hidroxilamina (159,0 g, 2,288 mol, 3,0 eq.) en agua (250 mL, 2,5 partes) en un período de 30-45 min mientras se mantenía la temperatura de 20-25°C. El embudo de adición se enjuagó con agua (20 mL) y el agua de enjuagado se añadió al reactor. Después de la adición de aproximadamente 45 mL de disolución de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, el sólido se disolvió para dar una disolución transparente. Antes de 10 min la disolución se volvió turbia y cristalizó un sólido para dar una suspensión. Se cree que el sólido era la oxima resultante de la adición de hidroxilamina a la función aldehído. La suspensión se agitó a 20-25°C durante 1 h. A la suspensión se añadió, vía un embudo de adición, una disolución de carbonato de sodio (121,25 g, 1,144 mol, 1,5 eq.) en agua (390 mL, 3,9 partes) en un período de 1,5-2,0 h mientras se mantenía una temperatura de 20-22°C. El embudo de adición se enjuagó con agua (20 mL) y el agua de enjuagado se añadió al reactor. Se observó evolución de CO_2 . La suspensión se calentó a 29-30°C y se agitó a 29-30°C durante 24 h. Se cargó agua (1,32 L, 13,2 partes) en el reactor en 45-60 min mientras se mantenía una temperatura de 30-32°C. La suspensión se calentó hasta y se mantuvo en 76-78°C durante 30-60 min para conseguir una disolución transparente. La disolución se enfrió a 55-60°C en 90 min. El producto cristalizó a 55-60°C. La suspensión se agitó a 55-60°C durante 60 min. La suspensión se enfrió a 20-22°C en 8-12 h. La suspensión se enfrió a 2-5°C y se agitó a 2-5°C durante 4 h. La suspensión se filtró (embudo Buchner, diámetro externo 14,5) y la torta se lavó con agua (250 mL, 2,5 partes). La torta se secó con succión durante 5 h. La torta se transfirió a un disco de secado y se secó a vacío (25-50 torr, 50°C, N_2) durante 60 h para dar 127,33 g (rendimiento 93,2%) de

producto como un sólido cristalino blanco con una pureza de 99,9% (HPLC).

Método de HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25°C, detección a 240 nm, gradiente:
5 CH₃CN/H₂O/TFA 5:95:0,1, isocrático 2 min, luego se aumentó gradualmente en 16 min a CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1; tiempo de retención del producto: 3,6-4,4 min (tres picos).

Esquema V - Etapa 2

10 Un reactor encamisado de vidrio de 5 L equipado con un agitador mecánico suspendido, una sonda termopar y una purga de nitrógeno se cargó a 22-27°C con (N-hidroxi-3-hidroxiiminometil)benzamidina) (100,0 g, 0,558 mol, 1,0 eq.) y
15 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (267,3 g, 260 mL, 2,6 partes v/p). A la suspensión se añadió vía un embudo de adición 2-hidroxiisobutirato de metilo (197,8 g, 1,674 mol, 3,0 eq.) en 15-30 min mientras se mantenía una temperatura de 25-27°C. La mezcla se agitó a 25-27°C durante 30-45 min para conseguir una disolución transparente. A la disolución se añadió vía un
20 embudo de adición una disolución de metóxido de sodio al 25% en peso en metanol (361,7 g, 1,674 mol, 3,0 eq.) en 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 tornó en una suspensión. Se cargó
25 agua (1,8 L, 18 partes) vía un embudo de adición en 30-60 min mientras se mantenía una temperatura de 22-25°C. La suspensión se disolvió para dar una disolución transparente con un pH de 12,2 (pHímetro). El pH de la disolución se ajustó a 5,0 cargando ácido clorhídrico (37,1% en peso) (77,4 g, 0,787 mol,
30 1,4 eq) en 30-45 min mientras se mantenía una temperatura de 22-25°C. El producto cristalizó tras acidificar con ácido clorhídrico. Después de enfriar a 5-10°C y agitar a 5-10°C durante 2 h, la suspensión se filtró (embudo Buchner, diámetro interno 27,5 cm), y la torta se lavó con agua (700 mL, 7
35 partes) y se secó con succión durante 7 h. La torta se transfirió a un disco de secado y se secó a vacío (25-50 torr, 50°C, N₂) durante 20-24 h para dar 132,0 g (rendimiento 95,6%)

de producto como un sólido cristalino blanco con una pureza de 99,7% (HPLC).

Método de HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25°C, detección a 240 nm, gradiente:
5 CH₃CN/H₂O/TFA 5:95:0,1, isocrático 2 min, luego se aumentó gradualmente en 16 min hasta CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1; tiempo de retención del producto: 10,8 min.

Esquema V - Etapa 3

10 Un reactor encamisado de vidrio de 5 L equipado con un agitador mecánico suspendido, una sonda termopar y una purga de nitrógeno se cargó a 20-25°C con la oxima del 3-[5-(1-hidroxil-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]benzaldehído (100,0 g, 0,404 mol, 1,0 eq.) y ácido acético glacial (1888,2 g, 1,8 L, 18 partes v/p).
15 La suspensión se calentó a 28-30°C y se agitó hasta que se obtuvo una disolución transparente (30-45 min). La disolución se enfrió a 22-24°C y se añadió polvo de cinc (105,8 g, 1,618 mol, 4,0 eq.) vía un embudo de adición en 90-120 min mientras se mantenía una temperatura de 22-26°C. Nota: la
20 adición de polvo de cinc fue exotérmica. La suspensión se agitó a 24-26°C durante 2-3 horas. La suspensión se filtró en N₂ (un embudo invertido con suministro de N₂) a través de celite (40 g). Los sólidos se lavaron con EtOH (calidad 200 proof)/H₂O (1/1, 894,5 g, 1 L, 10 partes) y EtOH (calidad 200 proof) (250 mL, 197,3 g, 2,5 partes).
25 El filtrado se transfirió a un reactor de 5-L y se concentró a presión reducida (45-50 torr, 44-47°C, temperatura de la camisa 50-55°C) hasta un volumen de aproximadamente 350 mL (3,5 partes). El vacío se rompió con N₂ y el reactor se enfrió a 22°C. La mezcla fue una suspensión espesa.
30 Se cargó tolueno (2162,5 g, 2,5 L, 25 partes) al reactor y la suspensión se concentró a presión reducida (70-75 torr, 42-47°C, temperatura de la camisa 50-55°C) hasta un volumen de aproximadamente 350 mL (3,5 partes). El vacío se rompió con N₂ y el reactor se cargó con tolueno (129,8 g, 150 mL, 1,5 partes) a 22°C. La suspensión se agitó a 22°C durante
35 15-20 minutos y se permitió que las fases se separaran. La capa

US2009/120 WO.NP

-33-

superior es principalmente tolueno y la capa inferior contiene la sal de acetato del producto deseado.

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

Esquema V - Etapa 4a

10 Se añadió 2-MeTHF (1290,0 g, 1,5 L, 15 partes) al reactor. Se cargó hidróxido de amonio acuoso (29,5%b en peso) (353,8 g, 400 mL, 4 partes) vía un embudo de adición en 30-45 min mientras se mantenía una temperatura de 20-25°C. La mezcla se agitó a 22-25°C durante 30-45 min y se permitió que las fases 15 se separaran. El pH de la fase acuosa debe ser básico (pH observado 10,9). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de cloruro de sodio al 15,3% en peso (2 x 442,1 g, 2 x 400 mL, 2 x 4 partes). Nota: la disolución acuosa de cloruro de sodio al 15,3% en peso se preparó disolviendo NaCl (180 g) en 20 agua (1000 g). La fase orgánica se concentró a presión reducida (100-110 torr, 30-34°C, temperatura de la camisa 35-40°C) hasta un volumen de aproximadamente 900 mL (9 partes). El vacío se rompió con N₂ y la disolución se filtró para separar una pequeña cantidad de NaCl (aproximadamente 400 mg). El embudo se 25 enjuagó con 2-MeTHF (86,0 g, 100 mL, 1 parte) para dar una disolución de la base libre 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 análisis (p/p) de la disolución dio el producto (83,61 g, 9,3% en peso) con un rendimiento de 88,7% con una 30 pureza de A 95,1% (HPLC); 2-MeTHF 68,7% en peso y tolueno 21,2% en peso.

Método HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25°C, detección a 240 nm, gradiente: 35 CH₃CN/H₂O/TFA 5:95:0,1 isocrático 2 min, luego se aumentó gradualmente en 16 min hasta CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1; tiempo de retención del producto: 7,8 min.

Esquema V - Etapa 4

Un reactor de 5 L equipado con un agitador mecánico, una sonda termopar y una entrada de N₂ se cargó con THF (1,5 L) y 2-[3-(3-aminometilfenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-propan-2-ol

5 AcOH (111,27g). La disolución se volvió una suspensión. Se añadió lentamente con enfriamiento (termopar a 15°C) una disolución de Na₂CO₃ (85,73g) en agua (600 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (97,1g) en THF

10 (90 mL) vía un embudo de adición en aproximadamente 12 minutos con enfriamiento (termopar programado a 15°C). La mezcla de reacción se calentó (termopar programado a 22°C). La mezcla se separó en dos capas distintas, después aparecer primero como una suspensión y luego se tornó de nuevo una suspensión. Se

15 añadió acetato de etilo (750 mL) y la suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió celite 545 (25 g) al reactor y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La suspensión se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 4 L. Se filtró a través de celite 545 (embudo de vidrio sinterizado,

20 Kimax 2000 mL-125 C cargado con 100 g de celite 545). Las sales de celite/cinc se lavaron con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se recogió y se lavó con H₂O/Disol. ac. sat. de NaCl 1/1 (2 x 500 mL), pH de la capa acuosa 5-7. El filtrado se cargó en un reactor limpio y el reactor se equipó con un

25 aparato de destilación de una pieza (P = 250 torr, Δp = 5 torr, termopar programado a 40 °C). Cuando el volumen de líquido en el reactor fue aproximadamente 250 mL, la presión se compensó con N₂ y la reacción se enfrió (termopar programado a 22 °C). El reactor se cargó con acetato de etilo (1500 mL). La

30 destilación se reanudó (P = 180-200 torr, Δp = 5 torr, termopar programado a 50°C) hasta que el volumen de disolución en el reactor fue aproximadamente 500 mL. La presión se compensó con N₂ y la reacción se enfrió (termopar programado a 22 °C). Rendimiento de éster de terc-butilo del ácido {3-[5-(1-hidroxil-

35 1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-carbámico = 126,46 g

(cuant., disolución en acetato de etilo). La disolución se usó en la etapa 5.

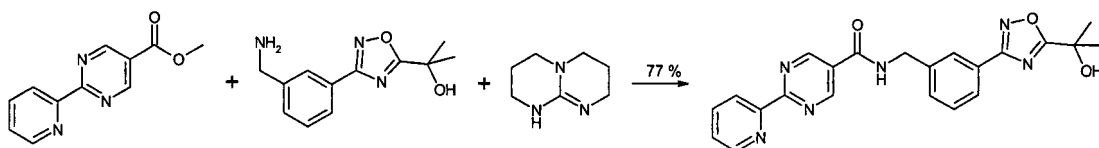
Método HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 25°C, detección a 240 nm, gradiente: 5 CH₃CN/H₂O/TFA 5:95:0,1 isocrático 2 min, luego se aumentó gradualmente en 16 min hasta CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1; tiempo de retención del producto: 13,8 min.

Esquema V - Etapa 5

10 Un reactor de 5 L equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de N₂ se cargó con el éster de terciobutilo del ácido {3-[5-(1-hidroxil-1-metiletil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-bencil-carbámico (126,46g) como una disolución en acetato de etilo (de la etapa 4). La disolución 15 se enfrió (3-15°C). Se añadió HCl gas (102 g) desde una botella en 30 minutos. La reacción se calentó a 15°C en 45 minutos y se formó una suspensión. Esta suspensión se transfirió a un matraz Erlenmeyer (1 L). El contenido se filtró a continuación usando un embudo Büchner. La torta se enjuagó con acetato de etilo 20 (350 mL) y se secó por succión. A continuación, el sólido se transfirió a un disco de secado y se secó (0,9 mm de Hg, 35°C, N₂) para dar 83,52 g de un sólido (rendimiento global de las etapas 3-5, 76,6 %).

Método HPLC: columna Zorbax Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 25 4,6 x 150 mm, 25°C, detección a 240 nm, gradiente: CH₃CN/H₂O/TFA 5:95:0,1 isocrático 2 min, luego se aumentó gradualmente en 16 min hasta CH₃CN/H₂O/TFA 90:10:0,1; tiempo de retención del producto: 8,0 min.

30 Ejemplo 1b:



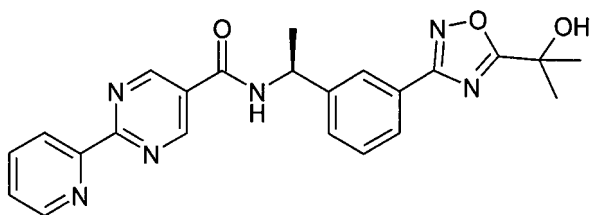
Se cargó un reactor con agitación y una atmósfera de nitrógeno con 2-Me-THF (5 mL), el éster (500 mg), la bencilamina (545 mg) y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) (97,5 mg, 0,3 eq) para dar una suspensión amarillenta. El reactor se posicionó en un bloque de calentamiento que se precalentó a 79°C.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

Tratamiento alternativo: después de que finalizara una reacción que empleó 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), la mezcla se extrajo con 2 mL de agua y se enfrió. La fase orgánica se separó, se diluyó con 2 mL de 2-Me-THF y a continuación se lavó con 5 mL de agua. La fase acuosa combinada se extrajo con 2 mL de 2-Me-THF. La fase orgánica combinada se concentró y se secó. Rendimiento: 0,57 g, 97%.

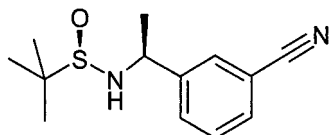
Método de HPLC: columna Eclipse XDB C8, 5 micrómetros, 4,6 x 150 mm, 35°C, detección a 270 nm, gradiente: ACN/agua/TFA 5:95:0,1% se mantuvo 5 min, luego se modificó gradualmente en 7 min hasta ACN/agua/TFA 50:50:0,1% y se mantuvo 3 min; tiempo de retención del producto: 12,9 min.

Ejemplo 2

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



Etapa 1

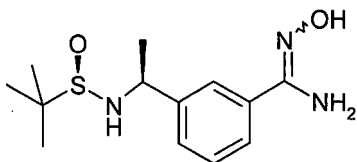


- 5 Se añade 3-acetilbenzonitrilo (5 g, 34,4 mmol) a un matraz que contiene (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (3,48 g, 28,7 mmol) y etóxido de Ti (IV) (13,1 g, 57,4 mmol) en THF (70 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría (-48°C) y se añade gota a gota
- 10 L-Selectrida (disolución 1M en THF, 57,4 mL) en una 1 hora. La reacción se agitó durante 2 h y se permitió que calentara a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se enfría a 0°C y se añade metanol (3mL). Se añade salmuera (150 mL) con agitación y la suspensión se filtra a través de celite. El
- 15 material bruto se extrae con acetato de etilo, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con heptano-acetato de etilo para dar N-[(1S)-1-(3-cianofenil)etil]-2-metil-[S(R)]-2-propanosulfinamida (78%).

20 MS: 251 (M+H)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): d = 1,22 (s, 9H), 1,54 (d, 3H), 3,36 (bs, 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).

25 Etapa 2

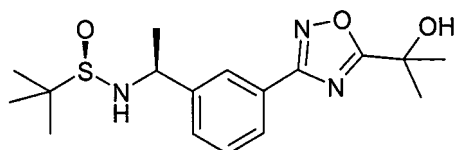


N-hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etilo]-benzamidina

Se añaden hidrocloreuro de hidroxilamina (3,43 g, 55 mmol) y metanol (70 mL) a un matraz que contiene N-[(1S)-1-(3-cianofenil)etil]-2-metil-[S(R)]-2-propanosulfinamida (5,5 g, 22 mmol) y la suspensión se enfría en un baño de hielo y agua. Se añade trietilamina (5,55 g, 55 mmol) al matraz y se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el producto bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para dar N-hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etilo]-benzamidina (5,48 g).

MS: 284 (M+H). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,77 (bs, 1H), 4,59-4,61 (m, 1H), 4,88 (1H, bs), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,64 (s, 1H).

Etapas 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-sulfínico

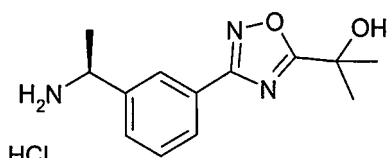
Se añaden 2-hidroxi-2-metil-propionato de metilo (20 mL) y K₂CO₃ (806 mg, 5,8 mmol) a un matraz que contenía N-hidroxi-3-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etilo]-benzamidina (1,5 g, 5,3 mmol) y se calientan a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y se reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se purifica por cromatografía rápida en columna eluyendo con una mezcla heptano-acetato de etilo para dar la [(S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico]

fenil}-etil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (1,05 g).

MS: 352 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): d = 1,22 (s, 9H), 1,58 (d, 3H),
 5 1,75 (s, 6H), 3,48 (bs, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H),
 8,01 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

Etapas 4



10

Hidrocloreuro de 2-{3-[3-((S)-1-amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol

Se añade cloruro de hidrógeno en p-dioxano (4N, 1,42 mL) a una disolución enfriada de la ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-
 15 metil-propano-2-sulfínico (1 g, 2,85 mmol) en metanol (3 mL) a 0°C y se agita durante 20 min. Se añade éter dietílico (30 mL), se decanta, y el residuo se lava con otra parte alícuota de éter dietílico. El residuo se seca a vacío para dar
 20 hidrocloreuro 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)

¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 1,55 (d, 3H), 1,63 (s, 6H),
 4,53-4,57 (m, 1H), 6,1 (bs, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H),
 25 8,01 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (bs, 2H).

Etapas 5

Se añade N-metil morfolina (NMM) (196 mg, 1,94 mmol) a una mezcla de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (390
 30 mg, 1,94 mmol) e hidrocloreuro de 2-{3-[3-((S)-1-amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol (550 mg, 1,94 mmol) 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-morfolin-4-io (DMTMM) (537 mg, 1,94 mmol) y la

reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y agua y la suspensión se extrae con EtOAc (7x100 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan a vacío para dar el producto bruto que se purifica por HPLC (columna C18) eluyendo con una mezcla acetonitrilo-agua para dar la ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico como un vidrio amorfo
 10 (650 mg, 78%).

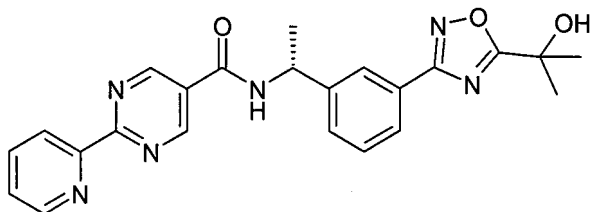
MS: 431 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 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),
 15 9,59 (d, 1H).

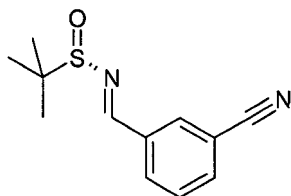
[α]_D (metanol) = +5,2°

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-pirimidina-5-carboxílico
 20 carboxílico



25 Etapla 1



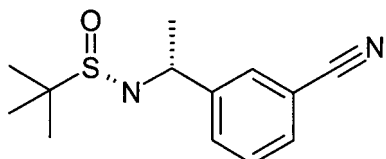
Se añade hidrógeno-sulfato de potasio (13,6 g, 100 mmol) a una mezcla de 3-formilbenzonitrilo (7,21 g, 55 mmol) y (S)-(+)-

2-metil-2-propanosulfinamida (6,06 g, 50 mmol) en tolueno (500 mL) y se calienta a 45°C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora a presión reducida y se purifica en columna eluyendo con una mezcla acetato de etilo-heptano para dar N-[(3-cianofenil)metileno]-2-metil-, [S(S)]-2-propanosulfinamida (9,65 g).

MS: 235 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,29 (s, 9H), 7,62 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H).

Etapa 2



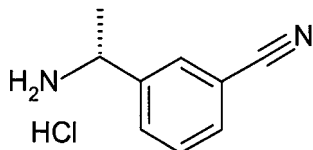
Se añade bromuro de metil-magnesio (34,3 mL de una disolución 3M en éter dietílico, 102,9 mmol) en 30 minutos a una disolución de N-[(3-cianofenil)metileno]-2-metil-, [S(S)]-2-propanosulfinamida (9,65 g, 41,18 mmol) en DCM (200 mL) a -45°C y se agita a esa temperatura durante 4 hrs. A continuación, se separa el baño de refrigeración, se permite calentar hasta -10°C y la reacción se para con disolución saturada de NaHCO₃ (250 mL). La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con más DCM (100 mL). Los extractos orgánicos se combinan, se secan

(Na₂SO₄) y se evaporan a presión reducida para dar la [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etilo]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico como el producto principal.

MS: 251 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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).

Etapa 3

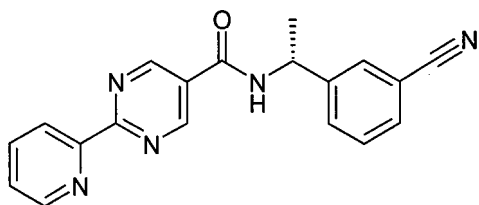


5 Se añade cloruro de hidrógeno (4N en p-dioxano, 21mL) a una disolución de la [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etilo]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (10,29 g, 41,1 mmol) en metanol (21 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo bruto se tritura con éter dietílico para dar un sólido blanco apagado el cual se cristaliza en una mezcla de metil t-butil éter y etanol para dar hidrocloruro de 3-((R)-1-amino-etil)-benzonitrilo como el producto principal.

15 MS: 147 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 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 (bs, 3H).

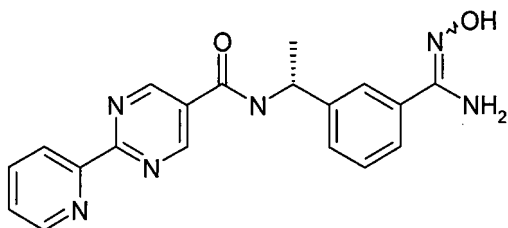
20 Etapa 4



25 Se añade N-metil morfolina (NMM) (1,01 g, 10 mmol) a una mezcla de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (2 g, 10 mmol) e hidrocloruro de 3-((R)-1-amino-etil)-benzonitrilo (1,82 g, 10 mmol) 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-morfolin-4-io (DMTMM) (10 mmol) y la reacción se agita durante toda la

noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre agua (500 mL) y acetato de etilo (300 mL) y la capa acuosa se extrae con más acetato de etilo (100 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y a continuación se evapora a presión reducida para dar la [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etilo]-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico como el producto principal (3,2 g) el cual se usa directamente en la siguiente reacción (formación de la amidoxima).

Etapas 5



Se añade hidrocloreuro de hidroxilamina (1,52 g, 24,2 mmol) a una disolución enfriada de la [(R)-1-(3-ciano-fenil)-etilo]-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (3,2 g, 9,7 mmol) en metanol (40 mL) y la suspensión se enfría en un baño de hielo y agua. Se añade trietilamina (2,44 g, 24,2 mmol) al matraz y se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el producto bruto se reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se evapora a presión reducida. Se añaden tolueno (50 mL) y CHCl₃ (50 mL) y se evapora a presión reducida para dar la {(R)-1-[3-(N-hidroxicarbamimidóil)-fenil]-etilo}-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (3 g) como el producto principal.

MS: 363 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ = 1,54 (d, 3H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,80 (bs, 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).

Etapas 6

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

Se añaden 2-hidroxi-2-metil-propionato de metilo (2 mL) y K₂CO₃ (219 mg, 1,59 mmol) a un vial de microondas que contiene
 10 la {(R)-1-[3-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-etilo}-amida del
ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 1,38 mmol) y se calienta a 180°C en un microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y se purifica por HPLC en fase inversa para dar la ((R)-1-{3-[5-
 15 (1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-
amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico como el compuesto principal (110 mg).

MS: 431 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): d = 1,58 (d, 3H), 1,61 (s, 6H),
 20 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).

La ((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-
 25 fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-
carboxílico también puede prepararse siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 2 pero sustituyendo el hidrocloruro
de 2-{3-[3-((S)-1-amino-etil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-
propan-2-ol por el hidrocloruro de 2-{3-[3-((R)-1-amino-etil)-
 30 fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-propan-2-ol.

PROTOCOLOS DE ENSAYO IN VITRO PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES DE PGD2 SINTASA HEMATOPOYÉTICA

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse
 35 respecto a la actividad inhibidora enzimática contra la PGD2 Sintasa de acuerdo con uno de los siguientes ensayos.

Ensayo 1: Ensayo de polarización de la fluorescencia

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

5 Ensayo 2: Método del inmunoensayo enzimático (EIA)**I. Disoluciones de Ensayo**

- a. Preparación del tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)
Prepárese KH_2PO_4 0,1 M a partir de KH_2PO_4 1 M (Sigma, N° Cat P-8709)
10 Prepárese K_2HPO_4 0,1 M a partir de K_2HPO_4 en polvo (Fisher, BP363-500)
Mézclese K_2HPO_4 0,1 M con KH_2PO_4 0,1 M para ajustar el valor del pH a 7,4.
- b. Preparación de γ -globulina al 0,5%
15 Añádanse 0,1 g de γ -globulina (Sigma, N° Cat G-5009) a 20 mL de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4), prepárense partes alícuotas de 1 mL/vial y almacénense a $-80^\circ C$.
- c. Preparación de GSH 100 mM
Añádanse 307 mg de GSH (Sigma, N° Cat G-6529) a 10 mL
20 de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4) y almacénense a $-80^\circ C$.
- d. Preparación de tampón de reacción:
198 mL de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)
GSH 2 mM - preparado a partir de GSH 100 mM
25 0,4 g de glicerol
2 mL de γ -globulina al 0,5%
Añádanse 0,4 g de glicerol y 2 mL de γ -globulina al 0,5% a 198 mL de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M pH 7,4).
Añádanse 0,4 mL de GSH 100 mM a 19,6 mL de tampón de
30 reacción antes del ensayo (suficiente para dos placas de 96 pocillos).
- e. Preparación de disolución de parada de $FeCl_2$ /ácido cítrico: 8 mg/mL de $FeCl_2$, ácido cítrico 0,1 M)
Añádanse 40 mg de $FeCl_2$ nuevo (IGN, N° Cat 158046) a 5
35 mL de ácido cítrico 0,1 M (Sigma, N° Cat C0759).
- f. Preparación de reactivo MOX:

EtOH al 10% - Añádase 1mL de EtOH a 9 mL de H₂O ultrapura
 Disuélvanse 0,1 g de metoxilamina (Cayman, N° Cat 400036/) en EtOH al 10% (10 mL).
 5 Añádanse 0,82 g de acetato sódico (Cayman, N° Cat 400037) a la disolución MOX y disuélvanse.

II. Materiales y método

Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; N° Cat D2650)
 10 Kit EIA de expresión de prostaglandina D2-MOX (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151)

Antes del ensayo, enfríense 10 mL de acetona en tubos de polipropileno y vacíense las placas de 96 pocillos en hielo.
 15 Todos los procedimientos excepto la dilución del compuesto se realizan en hielo.

III. Dilución del compuesto

1. Dilúyase el compuesto en DMSO
 20

Vol de disolución madre 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

2. Dilúyanse 2 µL de cada una de las concentraciones anteriores de compuesto en 38 µL de tampón de reacción en placas de 96 pocillos y mézclense.
 25

IV. Preparación de la disolución de enzima y sustrato

1. Preparación de la disolución enzimática en una concentración de 0,39 ng/ μ L (0,35 ng/ μ L al final después de la adición del compuesto).
- 5 Mézclense 4 μ L de h-PGDS de ser humano a 4 mg/mL con 396 μ L de tampón de reacción (para dar una concentración de enzima de 40 μ g/mL). Añádanse 46,8 μ L de h-PGDS en una concentración de 40 μ g/mL a 4,753 mL de tampón de reacción para dar un volumen total de 4,8mL
- 10 2. Preparación de la disolución de sustrato (PGH2): Añádanse 0,375 mL de PGH2 en una concentración de 0,1 mg/mL a 1,625mL de acetona.

V. Reacción enzimática:

1. Añádanse 60 μ L de disolución enzimática al pocillo de compuesto y al testigo positivo (sin compuesto) en una placa de polipropileno de fondo en U en hielo.
- 15 2. Añádanse 60 μ L de tampón de reacción y 6,6 μ L de DMSO al 5% en tampón de reacción en los pocillos de testigo negativo de la placa.
- 20 3. Añádanse 6,6 μ L de compuesto diluido en tampón de reacción a los pocillos de compuesto y mézclense.
4. Añádanse 6,6 μ L de DMSO al 5% en tampón de reacción al pocillo de testigo positivo.
5. Incúbese la placa en hielo durante al menos 30 min.
- 25 6. Añádanse 20 μ L de disolución de sustrato (PGH2) a los pocillos de compuesto, testigo negativo y testigo positivo en la placa de 96 pocillos de fondo en U en hielo.
7. Séquese la placa en una sala fría durante aproximadamente 25-28 minutos
- 30 8. Introdúzcanse con una pipeta 45 μ L de disolución enzimática (anterior) en una placa de 96 pocillos con PGH2 secada y mézclese 3 veces. Incúbese en el hielo durante 1 minuto.
- 35 9. Añádanse 45 μ L de disolución de FeCl_2 a cada pocillo y mézclense.
10. Añádanse 90 μ L de disolución de MOX y mézclense.

11. Incúbese durante 30 min a 60°C

12. Dilúyanse las muestras 2500X con tampón de EIA.

VI. Ensayo EIA

5 Realícese el ensayo de acuerdo con el procedimiento del kit EIA proporcionado por Cayman. Las concentraciones totales de PGD2 (pg/mL) se determinaron en las muestras por kits EIA (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151).

10 Calcúlese la cantidad de PGD2 como se indica a continuación.

Calcúlese el % de testigo positivo de acuerdo con la siguiente ecuación:

15
$$\text{Testigo positivo (\%)} = (\text{Valor del compuesto-testigo negativo}) \times 100 / (\text{Valor positivo-Valor de testigo negativo}).$$

$$\text{Testigo positivo (\%)} = (\text{Valor del compuesto-Testigo negativo}) \times 100 / (\text{Valor positivo-Valor de testigo negativo})$$

20 Valor del compuesto = concentraciones de PGD2 (pg/mL) obtenidas a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con compuesto

25 Valor del testigo negativo = concentraciones de PGD2 (pg/mL) obtenidas a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras sin enzima

Valor del testigo positivo = concentraciones de PGD2 (pg/mL) obtenidas a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con enzima pero sin compuesto

30 Los valores del CI_{50} se determinan por ajuste excel para conseguir el valor de x cuando $y=1/2Y_{max}$ usando un modelo logístico de 4 parámetros para las curvas de CI_{50} .

Resultados

35 Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el ensayo de polarización de la fluorescencia o en el ensayo EIA a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 30

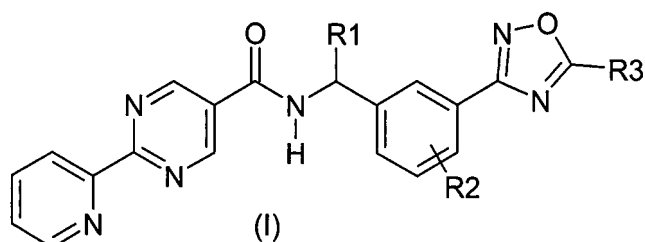
micromolar, particularmente de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 1 micromolar, y más particularmente de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar.

Ejemplo	hPGDS EIA CI50 nM	solidsol μ M
1	12	135,9
2	11	854,9
3	26	29,4

5 La presente invención puede llevarse a la práctica en otras formas específicas manteniendo su espíritu o sus atributos esenciales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y

R3 es hidroxialquilo;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

15 3. El compuesto según la reivindicación 2, el cual es la 3-5-(1-hidroxi-1-metil-etil) [1,2,4]oxadiazol-3-il]bencil amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico.

20 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R1 es alquilo de C₁-C₆, R2 es hidrógeno y R3 es hidroxialquilo.

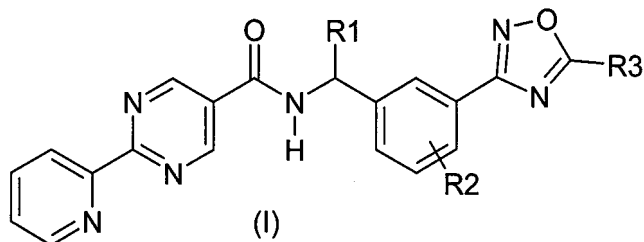
5. El compuesto según la reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en ((S)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico y ((R)-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-fenil}-etil)-amida del ácido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

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

7. Un método para tratar un trastorno inflamatorio o alérgico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto según la reivindicación 1.

8. El método según la reivindicación 7, 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 fórmula (I):



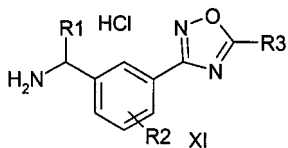
en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

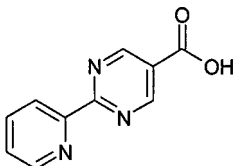
R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y

R3 es hidroxialquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula XI

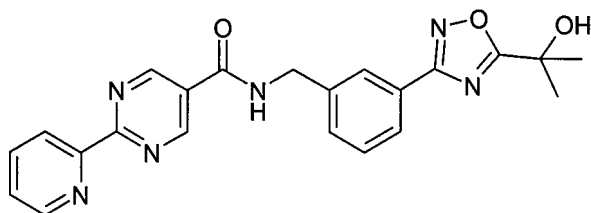


en la que R1, R2 and R3 son como se definen en la fórmula I, con un compuesto ácido de fórmula

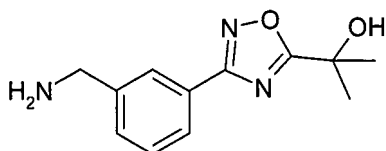


en presencia de un agente de condensación adecuado.

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

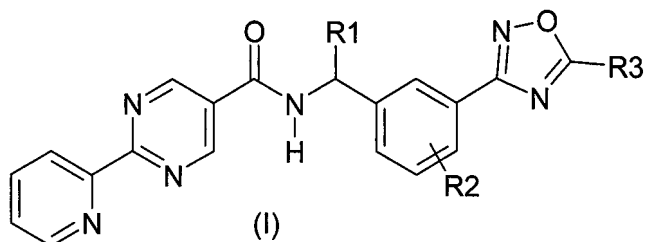


y el compuesto de fórmula XI es



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

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



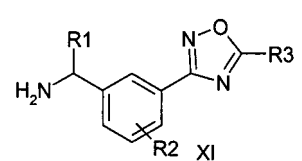
en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

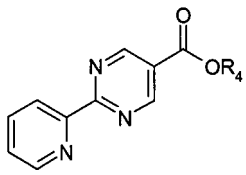
R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y

R3 es hidroxialquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula XI

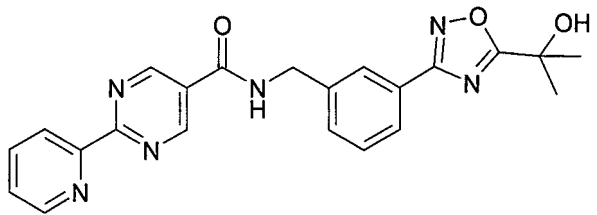


en la que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula I, con un compuesto tipo éster de fórmula

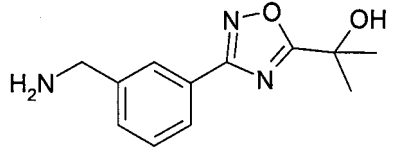


5 en la que R4 es alquilo de C₁-C₃, en presencia de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD).

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto de fórmula I es

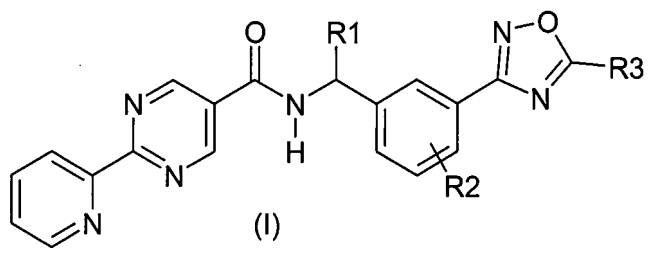


10 y el compuesto de fórmula XI es



15 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que R4 del compuesto tipo éster es CH₃.

15. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



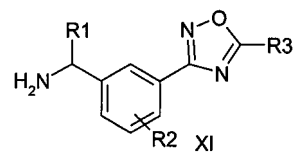
en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

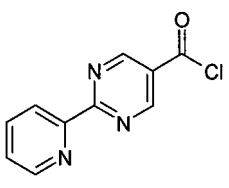
R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y

5 R3 es hidroxialquilo;

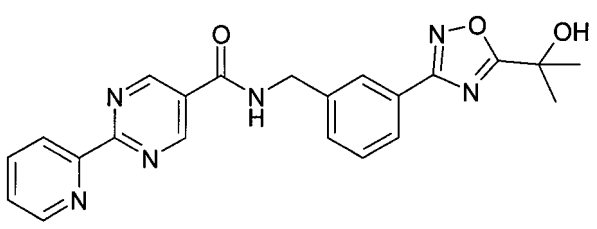
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula XI



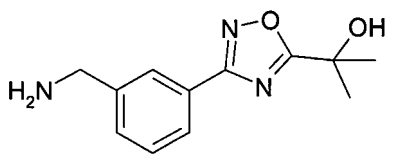
10 en la que R1, R2 y R3 son como se definen en la fórmula I, con un compuesto tipo cloruro de ácido de fórmula



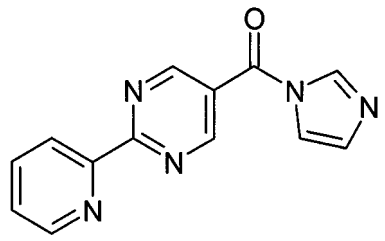
15 16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula I es



y el compuesto de fórmula XI es

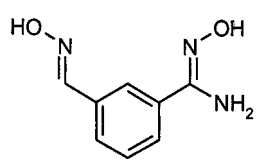


17. Un compuesto de fórmula



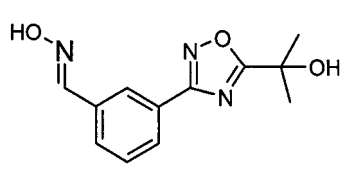
o una de sus sales de adición de ácidos.

5 18. Un compuesto de fórmula

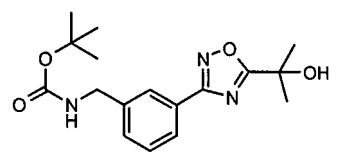


o una de sus sales de adición de ácidos.

10 19. Un compuesto de fórmula

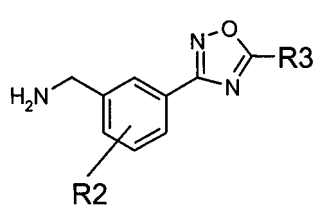


20. Un compuesto de fórmula



15

21. Un compuesto de fórmula

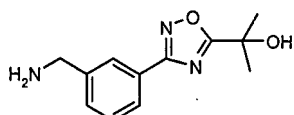


US2009/120 WO.NP

-56-

en la que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y
 R3 es hidroxialquilo;
 o una de sus sales de adición de ácidos.

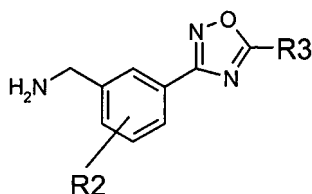
5 22. El compuesto según la reivindicación 21, que es



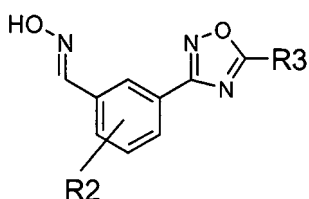
o una de sus sales de adición de ácidos.

10 23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que la
 sal de ácido es la sal de hidrocloreuro.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



15 en la que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y
 R3 es hidroxialquilo;
 que comprende la etapa de reducir un compuesto tipo oxima de
 fórmula

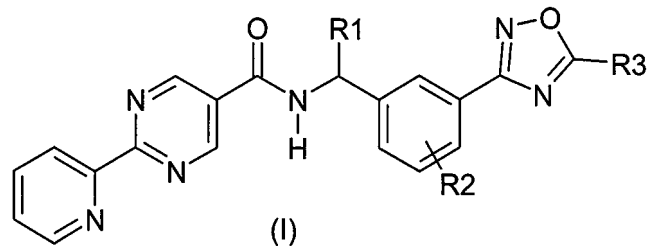


20 en la que R2 es hidrógeno, halógeno o alquilo de C₁-C₃; y
 R3 es hidroxialquilo.

25

RESUMEN

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



5 en la que R1, R2 and R3 son como se definen en la presente memoria, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, compuestos intermedios y a un procedimiento para fabricar dichos compuestos, y al uso del compuesto para tratar
10 trastornos inflamatorios y/o alérgicos, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/051727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D271/06 A61K31/506 A61P5/00 A61P37/00 C07D413/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007 051121 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD; OSAKA BIOSCIENCE INST) 1 March 2007 (2007-03-01) Page 36, scheme 1; paragraphs [0877] - [0888]	1-16
A	US 2008/207651 A1 (BLAKE TANISHA D [US] ET AL BLAKE TANISHA D [US] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) Formula (I), examples; paragraphs [0007], [0070] - [0072]; claims 1,5	1-8
A	DE 101 17 823 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17 October 2002 (2002-10-17) page 16, line 37	21,22
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 November 2010		Date of mailing of the international search report 30/11/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/051727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1 927 860 A (JIANGSU BASE NAT RES AND DEV C [CN]) 14 March 2007 (2007-03-14) Formula on page 9, last line; compound (II)	18,21,22
X,P	----- WO 2010/080563 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; HAHN CHANG S [US]) 15 July 2010 (2010-07-15) page 4, lines 5-10; claim 4 page 5, lines 1-3 -----	1-3,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/051727

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2007051121 A	01-03-2007	NONE	
US 2008207651 A1	28-08-2008	AR 065464 A1	10-06-2009
		CA 2679198 A1	04-09-2008
		CL 5852008 A1	29-08-2008
		EP 2132196 A1	16-12-2009
		WO 2008104869 A1	04-09-2008
		JP 2010519328 T	03-06-2010
		US 2009281125 A1	12-11-2009
		UY 30938 A1	30-09-2008
DE 10117823 A1	17-10-2002	CA 2445538 A1	24-10-2002
		CN 1514823 A	21-07-2004
		CZ 20032935 A3	14-01-2004
		WO 02083630 A1	24-10-2002
		EP 1377543 A1	07-01-2004
		HU 0303733 A2	01-03-2004
		MX PA03010205 A	10-03-2004
		PL 364901 A1	27-12-2004
		SK 13382003 A3	02-03-2004
		US 2004220411 A1	04-11-2004
		ZA 200308669 A	07-02-2005
CN 1927860 A	14-03-2007	NONE	
WO 2010080563 A2	15-07-2010	NONE	

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: see form PCT/ISA/220		PCT WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)	
		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2010/051727	International filing date (day/month/year) 07.10.2010	Priority date (day/month/year) 08.10.2009	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D271/06 A61K31/506 A61P5/00 A61P37/00 C07D413/14			
Applicant SANOFI-AVENTIS			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Rudolf, Manfred Telephone No. +49 89 2399-8604 

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
- a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application no.
PCT/US2010/051727

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/051727

To section V

Reference is made to the following documents:

- D1 JP 2007 051121 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD; OSAKA BIOSCIENCE INST) 1 March 2007 (2007-03-01)
- D2 US 2008/207651 A1 (BLAKE TANISHA D [US] ET AL BLAKE TANISHA D [US] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28)
- D3 DE 101 17 823 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17 October 2002 (2002-10-17)
- D4 CN 1 927 860 A (JIANGSU BASE NAT RES AND DEV C [CN]) 14 March 2007 (2007-03-14)
- D5 WO 2010/080563 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; HAHN CHANG S [US]) 15 July 2010 (2010-07-15)

The present application relates to oxadiazole compounds of formula (I) as defined in claim 1 which have been found to be prostaglandin D synthase inhibitors, and the use of these compounds in the treatment of inflammatory diseases. Also claimed are processes for the manufacture of compounds (I), and intermediates therefor.

Document D1 and D2 describe structurally related prostaglandin D synthase inhibitors. There is no indication in these documents to oxadiazole compounds as now claimed. Documents D3 and D4 disclose compounds which are similar to the intermediates defined in claims 18, 21 and 22.

The claimed subject therefore is considered novel with respect to the cited prior art D1-D4, and is not suggested by these documents.

Claims 7, 8: The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/051727

To section VI:

Document D5, filed on 18 December 2009 and claiming priorities of 18 December 2008 and 25 August 2009, discloses compositions comprising a compound of formula (I) and the pharmaceutical use thereof.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KURYS, Barbara, E.
Sanofi-aventis U.S. Inc.
1041 Route 202-206
Mail Code: BWD-303A
Bridgewater, NJ 08807
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 May 2011 (27.05.2011)	
Applicant's or agent's file reference US2009120WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/051727	International filing date (day/month/year) 07 October 2010 (07.10.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

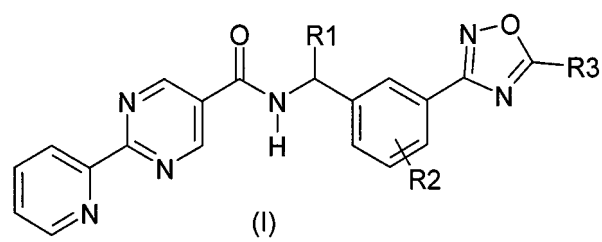
☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 20	Authorized officer Giffo Schmitt Beate e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 271/006	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/249,693 1056094	(32) Fecha 08/10/2009 26/07/2010	(33) País US FR
		(72) Inventor(es) CHRISTOPHER L. VANDEUSEN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/05/2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/04/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/10/2010		N° publicación: WO 2011/044307 A1	
No. de solicitud PCT/US2010/051727			
(54) Titulo: DERIVADOS DE FENILOXADIAZOL COMO AGENTES INHIBIDORES DE LAS PGDS			

Resumen:

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que R1, R2 and R3 son como se definen en la presente memoria, a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, compuestos intermedios y a un procedimiento para fabricar dichos compuestos, y al uso del compuesto para tratar trastornos inflamatorios y/o alérgicos, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Sobre

con

Artas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0024975

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157717630	09/03/2012	64.070.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-049237- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:54:19
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 76

Colo: 00707-841-044-9.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 12 de 2012 - 07:29:51

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0024918

Bogotá D.C., Marzo 12 de 2012 - 07:29:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157717630	09/03/2012	64.070.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL	300.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
			=====	

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049237 - -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:54:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Colo: 00757-841-044-9.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 12 de 2012 - 07:29:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0027309

Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 07:28:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185803251	16/03/2012	31.650.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-049237- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:54:19 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

010: 00707-841-044-9.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 20 de 2012 - 07:28:41



No. 12-049237- -00000-0000

Fecha: 2012-03-23 11:54:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT. ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐