



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 238 341**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>: **C07D 403/00**

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00992946 .4**

⑧⑥ Fecha de presentación: **25.10.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1280795**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

⑤④ Título: **Derivados de carbamoiloxialquilazoles sustituidos por N.**

③⑩ Prioridad: **02.11.1999 EP 99121694**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.09.2005**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.09.2005**

⑦③ Titular/es: **Basilea Pharmaceutica AG.**  
**Grenzacherstrasse, 487**  
**4005 Basel, CH**

⑦② Inventor/es: **Fukuda, Hiroshi;**  
**Hayase, Tadakatsu;**  
**Mizuguchi, Eisaku;**  
**Shimma, Nobuo;**  
**Ohwada, Jun;**  
**Oikawa, Nobuhiro;**  
**Sakaitani, Masahiro;**  
**Tsukazaki, Masao y**  
**Umeda, Isao**

⑦④ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 238 341 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de carbamoiloxialquilazoles sustituidos por N.

5 Sin bien algunos compuestos de azol se utilizan corrientemente para micosis sistémicas, ninguno de ellos cumple con los requerimientos clínicos de una forma extensa, es decir, con la eficacia contra la micosis sistémica mayor, incluyendo la aspergilosis diseminada, la seguridad, y las formulaciones orales o parenterales. De una forma particular, está incrementando la demanda de una administración parenteral para el tratamiento de la micosis sistémica grave. La mayoría de los compuestos de azol existentes en el mercado, así como los que se encuentran en fase de desarrollo, son moléculas altamente lipofílicas que convierten a la formulación parenteral en dificultosa.

Ejemplos de compuestos o de azoles conocidos, o de pre-fármacos de éstos, se proporcionan en las siguientes referencias.

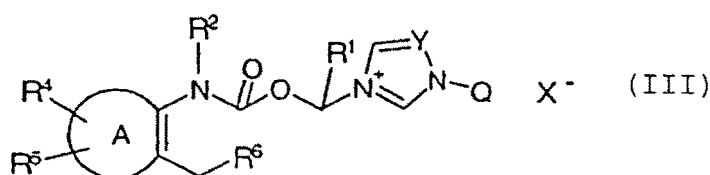
15 El documento de solicitud de patente internacional WO-A-99 45008, da a conocer derivados de azol, los cuales pueden utilizarse para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones fúngicas y micosis.

Los resúmenes de patente de Japón, Volumen 1999, nº 13, 30.11.1999; y la solicitud de patente japonesa JP-A-11 228 548, así como el documento de solicitud de patente internacional WO-A-98 43 970, se refieren a compuestos de imidazol-1-ilo ó 1,2,4-triazol-1-ilo, que contienen nitrógeno cuaternizado, los cuales pueden convertirse en compuestos antifúngicos de azol.

25 Davidsen, S.K. *et al.*, describen, en J. Med. Chem. 1994, 36(26), 4423-4429, sales de N-(acriloxialquil)-piridinio, como pro-fármacos solubles, de un potente antagonista del factor activante plaquetario.

La presente invención, se refiere a nuevos compuestos solubles de azol, de utilidad para el tratamiento de la micosis sistémica, y apropiados para ambos tipos de administración, la administración oral y, particularmente la administración parenteral, a un procedimiento para su fabricación, a composiciones antifúngicas que los contienen, y a un procedimiento para el tratamiento de la micosis.

30 De una forma más particular, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula (III)



40 tal y como se definen en la reivindicación 1.

En esta especificación, el término “alquilo”, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado, el cual consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, y que tiene únicamente de 1 a 6 átomos de carbono, de una forma preferible, de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique expresamente de otro modo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, ó tert.-butil-n-pentilo, ó pentano-3-ilo, ó por el estilo.

El término “cicloalquilo de 5 ó 6 miembros”, significa un radical carbocíclico monovalente, saturado, por ejemplo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido”, en el grupo R³, significa un cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, tal y como se define anteriormente, arriba, opcionalmente sustituido por hidroxilo, amino, alquilamino, aciloxi, acilamino, ó acilalquilamino, en donde, acilo, significa un radical fácilmente hidrolizable, bajo condiciones fisiológicas.

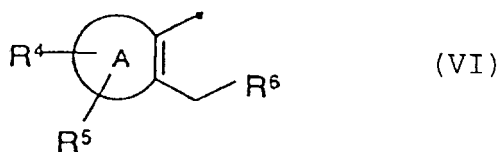
El término “solvatos” e “hidratos”, se refiere a compuestos los cuales comprenden adicionalmente moléculas de disolvente o, en el caso de hidratos, moléculas de agua.

El término “fenilo opcionalmente sustituido”, significa un fenilo opcionalmente sustituido con aminoalquilcarbonilo, nitro, alquilaminoalquilo, trifluorometoxi, alquilo, halógeno, alcoxi, ciano ó alquilaminoalquilcarboniloxi-alquilo. Otros sustituyentes, son R⁴, R⁵ y -CH₂-R⁶, tal y como se definen anteriormente, arriba.

El término “piridin-2-ilo opcionalmente sustituido”, significa piridin-2-ilo, opcionalmente sustituido con alquilaminoalquilcarboniloxialquilo, alquilcarboniloxi-alquilo, o aminoalquilcarboniloxialquilo. Otros sustituyentes, son R⁴, R⁵ y -CH₂-R⁶, tal y como se definen anteriormente, arriba.

65 De una forma preferible, los términos “fenilo opcionalmente sustituido” y “piridin-2-ilo opcionalmente sustituido”, se refiere al grupo de la fórmula (VI)

ES 2 238 341 T3



en donde, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, son tal y como se definen anteriormente, arriba.

De una forma preferible, R<sup>6</sup>, es hidroxilo, amino, alquilamino, aciloxi, acilamino ó acilo, alquilamino, alquilaminoalquilcarboniloxi, aminoalquilcarboniloxi, en los cuales, acilo, significa radical fácilmente hidrolizable, bajo condiciones fisiológicas.

De una forma preferible, "acilo", se refiere a un radical fácilmente hidrolizable, bajo condiciones fisiológica, el cual significa, de una forma preferible, un residuo acilo de un aminoácido, de un grupo representado por la fórmula R<sup>7</sup>CO- ó (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>PO-, en donde, R<sup>7</sup>, es hidrógeno, alcoxi, alquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, o arilo, preferiblemente, fenilo; y R<sup>8</sup>, es hidrógeno o alquilo). De una forma más preferible, "acilo", es formilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo, succinoilo, benzoilo, nicotinoilo, fosforilo, dimetilfosforilo, aminoacetilo, 3-aminopropionilo, 4-aminobutirilo, (2-amino-acetilamino)-acetilo, (S)-2,5-diaminopentanoilo, (s)-2-aminopropionilo, (S)-pirrolidin-2-carbonilo, (metilamino)acetilo, (propilamino)-acetilo, (S)-2-(metilamino)-propionilo, 3-(metilamino)-propionilo, (S)-2-amino-3-metilbutanoilo, (isopropilamino)-acetilo, (2S)-2-(etilamino)propionilo, (etilamino)acetilo, y por el estilo.

El término "alcoxi", se refiere a una cadena de O-alquilo, preferiblemente lineal, o ramificada, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi.

El término "halógeno", significa flúor, cloro o bromo.

El término "alquiltio", se refiere a una cadena de S-alquilo, preferiblemente lineal, o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metiltio, etiltio, n-propiltio.

X<sup>-</sup>, es un anión de un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, un ácido mineral, tal como cloruro, bromuro o sulfato; o de un ácido inorgánico, como por ejemplo, un ácido carboxílico alifático, aromático o arilalifático ó un ácido sulfónico, tal como un anión acetoxi, trifluoroacetoxi, mesiloxi, o por el estilo.

El término, "grupo saliente", se refiere a cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo, y por el estilo.

El término "carbonilo", se refiere al grupo -C(O)-.

El término "oxi", se refiere al grupo -O-.

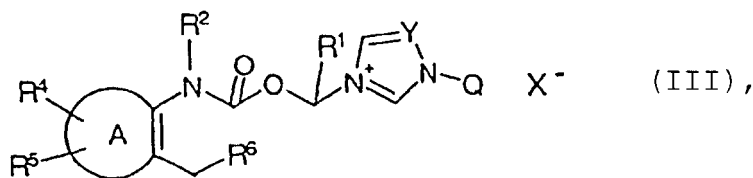
El término "amino", se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>.

El término "sulfinilo", se refiere al grupo -SO-.

El término "sulfonilo", se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>-.

El término "sulfo", se refiere al grupo HO-SO<sub>2</sub>.

En una forma de presentación más preferida de la presente invención, los compuestos anteriores, pueden caracterizarse por la fórmula (III);



en donde,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, Y, y X, son tal y como se definen anteriormente, arriba, y

R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxi, alcocarbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, aminosulfonilo, o sulfo;

ES 2 238 341 T3

R<sup>6</sup>, es hidroxilo, alcóxicarbonilalquilamino, alcóxi-carbonilamino, amino, alquilamino, alquilcarboniloxi, alcóxi-carbonilalquilamino-alquilcarboniloxi, alcóxicarbonil-amino-alquilcarboniloxi, alquilaminoalquilcarboniloxi, amino-alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilalquil-amino, aciloxi, acilamino, acilalquilamino;

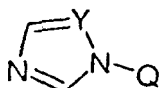
5 el grupo



10

es fenilo o piridini-2-ilo.

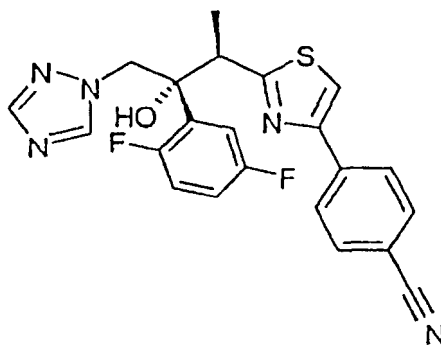
15 En los compuestos de la presente invención,



(II)

20

es un grupo de la siguiente estructura:



25

30

35

40 En una forma adicionalmente preferida de presentación de la presente invención, hay compuestos en donde, R<sup>1</sup>, es hidrógeno o alquilo, de una forma preferible, metilo, R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilalquilo, alcóxi-carbonilo, alquilcarbonilo, mono- ó dialquilaminoalquil-carbonilalquilo, de una forma preferible, hidrógeno o alquilo, de una forma más preferible, alquilo, por ejemplo, metilo.

45 En los compuestos preferidos, X, es halógeno, preferiblemente, cloro. En una forma preferida de presentación de la anterior invención, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se seleccionan de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alcóxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometoxi, nitro, aminosulfonilo o sulfo, preferiblemente, de entre hidrógeno, halógeno, alcóxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y nitro. En una forma preferible de presentación, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, halógeno, o alcóxi, de una forma mayormente preferible, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son ambas hidrógeno.

50 En otra forma preferida de presentación de la presente invención, ésta comprende compuestos, en donde, R<sup>6</sup>, es hidroxilo, alcóxicarbonilalquilamino, alcóxicarbonilamino, amino, alquilamino, alquilcarboniloxi, alcóxicarbonil-alquilamino-alquilcarboniloxi, alcóxicarbonilamino-alquil-carboniloxi, alquilaminoalquilcarboniloxi, aminoalquil-carboniloxi, alquil-carbonilamino, alquilcarbonilalquilamino, aciloxi, acilamino, acilalquilamino, de una forma preferible, R<sup>6</sup>, es alquilamino, alquilcarboniloxi, alquilamino-alquilcarboniloxi, ó amino-alquilcarbonilo, de una forma más preferible, R<sup>6</sup>, es aciloxi, en el cual, acilo, es el residuo acilo de un aminoácido, tal como sarcosilo, alanilo, serilo, cisteinilo, y por el estilo, por ejemplo, alquil-aminoalquilcarboniloxi.

55

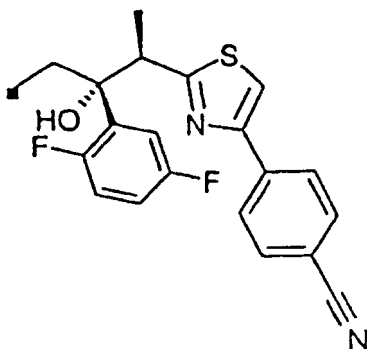
Adicionalmente, la presente invención, comprende compuestos, en donde, el grupo



60

65 es fenilo opcionalmente sustituido ó pirindin-2-ilo, de una forma preferible, piridin-2-ilo.

La invención, se refiere a los anteriores compuestos, en donde, Q, es



5

10

15 Y es nitrógeno, R<sup>1</sup>, es alquilo, R<sup>2</sup>, es alquilo, R<sup>3</sup>, es piridin-2-ilo opcionalmente sustituido, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son hidrógeno, R<sup>6</sup>, es alquilaminoalquilcarbonilo, y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de éste.

De una forma particular, la presente invención, se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en

20

a) Cloruro de [[N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]-carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

25

b) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilaminometil)fenil]-carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

c) Diclorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetilmetil]-piridin-2-il]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

30

d) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]-piridin-2-il]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

f) Cloruro de [[N-metil-N-fenil]-carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

35

g) Diclorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-(acetoximetil)-piridin-2-il]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

40

l) Yoduro de [[N-2-(metil)fenil-N-2-(acetoxi)etil]-carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

m) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-2-[(isopropilamino)metil]fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

45

n) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-2-[(pentano-3-ilamino)metil]fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

o) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)metil]fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

50

p) Clorhidrato del cloruro de [[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

q) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

55

r) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4,5-difluorofenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

60

s) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4-fluorofenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

t) Clorhidrato del yoduro de [[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4,5-dimetoxifenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

65

u) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-5-fluorofenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo,

## ES 2 238 341 T3

v) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-6-metilfenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

5 w) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

x) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-(metilamino)acetoxietil-N-2,4-difluorfenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

10 y) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoxietil-5-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

15 z) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-nitrofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

bb) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-fluorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

20 cc) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-ciano-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

dd) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

25 ee) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-4-cianofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

ff) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-trifluorometil-fenil]carbamoil-oxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

30 gg) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(amino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

35 hh) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

ii) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(amino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

40 jj) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-metil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

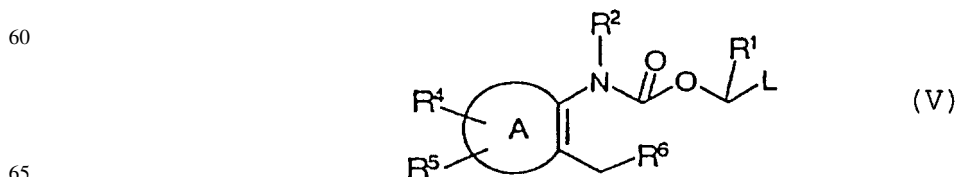
kk) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etoxicarbonil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

45 ll) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-pivaloil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de éstos.

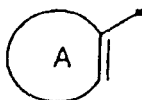
50 El compuesto mayormente preferido, es el clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io, y las sales, hidratos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, de éste.

55 Una forma de presentación adicional de la presente invención, se dirige a intermediarios de utilidad en la preparación de los compuestos anteriormente definidos, arriba. Son intermediarios preferidos, los compuestos de la fórmula (V)



en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, y el grupo

## ES 2 238 341 T3



5 son tal y como se define anteriormente, arriba.

Los compuestos preferidos de la fórmula (V), son compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en

- 10 a) Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]carbámico,
- b) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonilisopropilamino)metil)fenil]carbámico,
- 15 c) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-3-((tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil)piridin-2-il]-carbámico,
- e) Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-fenil]carbámico,
- 20 f) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-3-(acetoxi)piridin-2-il]carbámico,
- k) Éster clorometílico del ácido [N-2-(metil)-fenil-N-acetoxietil]carbámico,
- 25 l) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-2-[(tert.-butoxicarbonilisopropilamino)metil]fenil]carbámico,
- m) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-2-(tert.-butoxicarbonil-pentano-3-ilamino)metil]fenil]carbámico,
- 30 n) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)metil]fenil]carbámico,
- o) Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]fenil]carbámico,
- 35 p) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]fenil]-carbámico,
- q) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4,5-difluoro-fenil]carbámico,
- 40 r) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-fluoro-fenil]carbámico,
- s) Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4,5-dimetoxi-fenil]carbámico,
- 45 t) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-fluoro-fenil]carbámico,
- 50 u) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-6-metil-fenil]carbámico,
- v) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-cloro-fenil]carbámico,
- 55 w) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-N-2,4-difluoro-fenil-carbámico,
- 60 x) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-cloro-fenil]carbámico,
- y) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-nitro-fenil]carbámico,
- 65 aa) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-fluoro-fenil]carbámico,

## ES 2 238 341 T3

bb) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-ciano-fenil]carbámico,

5 cc) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]carbámico,

dd) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-ciano-fenil]carbámico,

10 ee) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-trifluoro-metil-fenil]carbámico,

15 ff) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]-carbámico,

gg) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-etil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]-carbámico,

20 hh) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-3-[(tert.-butoxicarbonilamino)acetoximetil]-piridin-2-il]-carbámico,

ii) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-metil-fenil]carbámico,

25 jj) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-etoxicarbonil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-metil-fenil]carbámico,

30 kk) Éster 1-cloroetílico del ácido [N-pivaloil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]fenil]carbámico.

Los compuestos de la fórmula (II), son antifúngicos bien conocidos y comercialmente obtenibles en el mercado (por ejemplo, Prepn. de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxietil]-1H-imidazol-1-il]imidazol: E.F. Godefroi *et al.* J. Med. Chem. 12.784 (1969); Prepn. de cis-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxalan-4-il]metoxi]fenil]piperazina: J. Heeres *et al.*, Ger. Pat. 2.804, - 096; Prepn. de 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxalan-4-il]metoxi]fenil-1-piperazinil]fenil-2,4-dihidro-2-(1-metoxipropil)-3H-[1,2,4]triazol-3-ona: J. Heeres. L. J. J. Backx, solicitud de patente europea 6.711; Prepn. de 2-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]-3(2H,4H)-1,2,4-triazolona: A. Tasaka *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 45, 321-326, 1997; Prepn. de (+)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(6-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridazin-3-iltio)butan-2-ol: T. Kai *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 44(3), 568-571, 1996; Prepn. de (2R)-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-[3-[(E)-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-estiril]-(1,2,4-triazol-1-il)-3-(1,2,4-triazol-1-il)]propano-2-ol: H. Yamada *et al.*, Antimicrob. Agents Chemother. 37 (11), 2412-2417, 1993; Prepn. de dl-Threo-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-sulfonil-1(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butano-2-ol: Drugs Future, 17, 1145-1146, 1992; Prepn. de (-)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-difluoro-fenil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)tetrahidro-furano-3-il]-metoxi]fenil]piperazinil]fenil]-2[(1S,2S)-1-etil-2-hidroxipropil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona: Curr. Pharm. Des., 2, 209-224, 1996; Prepn. de (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol: Eisai Co. Ltd. EP 667 346; Prepn. de 3-metil-3-metiltio-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(trifluoro-metilfenil)-butan-2-ol: S.S. Pharmaceutical Co. Ltd. EP 435 081.

50 Otros azoles de la fórmula (II), así como sales, hidratos o solvatos de éstos, como los derivados 3-fluoro, 2,5-difluoro y 2,4,5-trifluoro, pueden fabricarse en concordancia con el siguiente esquema sintético A, partiendo de 4-[(2R)-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propionil]-morfolina (la cual puede prepararse mediante el mismo procedimiento como el que se describe en Chem. Pharm. Bull, 41, 1035, 1993). Esta ruta de síntesis, se ha descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP-A-99 101 360.8.

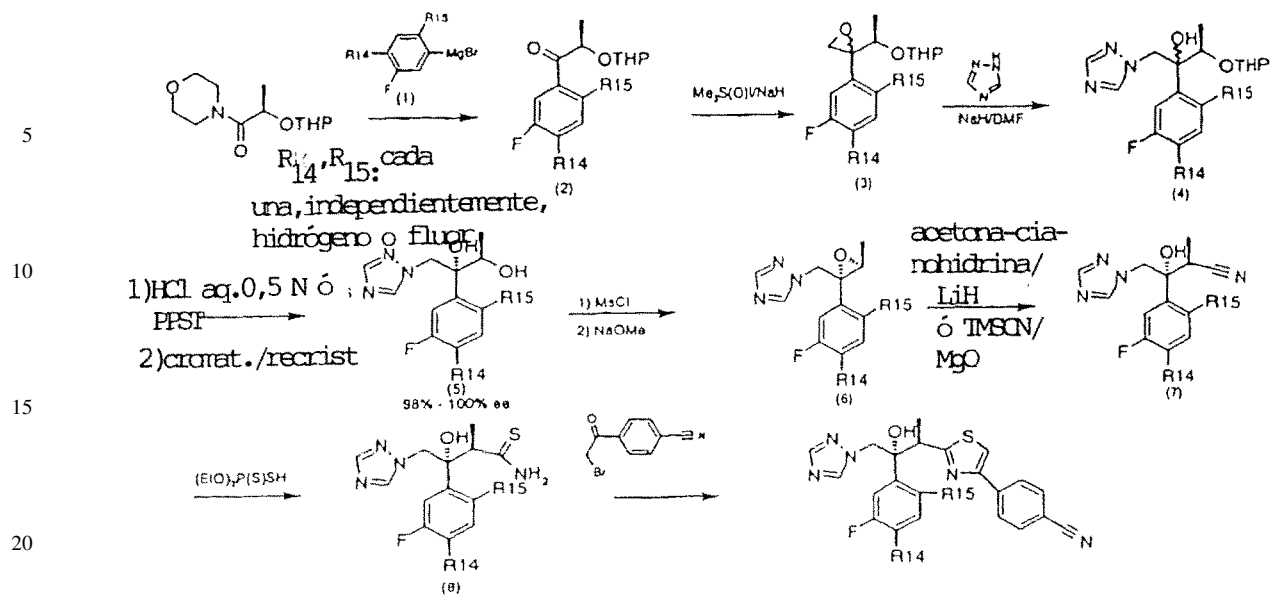
55

60

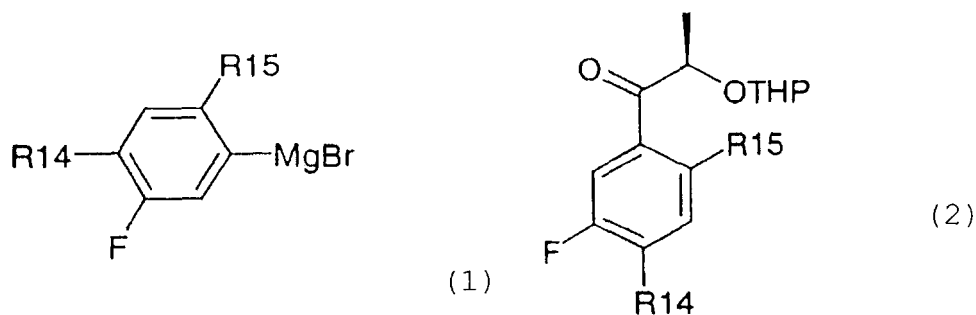
65



ES 2 238 341 T3



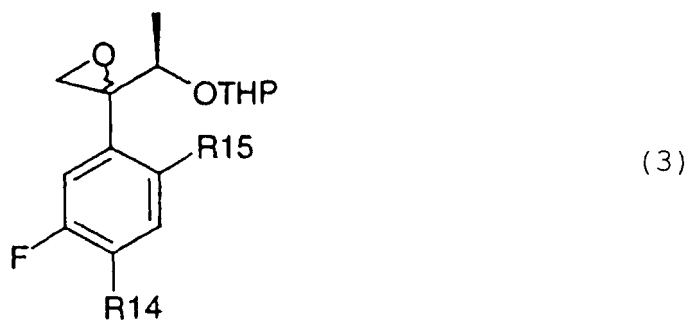
Haciendo reaccionar 4-[(2R)-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propionil]morfolina con un compuesto de la fórmula (1) en un disolvente orgánico, tal como (THF), a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura ambiente, durante un tiempo de 3 a 8 horas, para proporcionar el compuesto de la fórmula (2),



en la cual,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , son cada una de ellas, de una forma independiente, por ejemplo, hidrógeno ó flúor (a partir de ahora,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , tienen el mismo significado),

seguido de

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (2) con yoduro de trimetilsulfoxonio, en presencia de hidruro sódico en THF y dimetilsulfóxido (DMSO), o en presencia de BuLi en THF y N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), a una temperatura comprendida entre -5°C y la temperatura ambiente, durante 2 a 8 horas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (3),

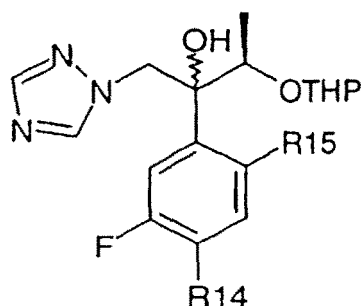


## ES 2 238 341 T3

seguido de

c) la reacción de un compuesto de la fórmula (3), con triazol, en presencia de hidruro sódico, en dimetilformamida (DMF) seca, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 50°C y 100°C, durante un tiempo de 6 a 12 horas, para proporcionar el producto de la fórmula (4),

10



(4)

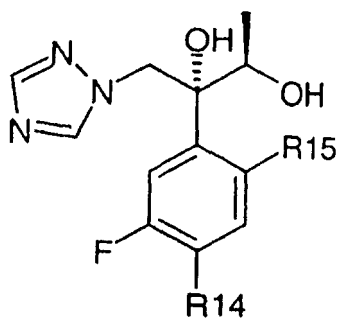
15

20

seguido de

d) la reacción del compuesto de la fórmula (4), con ácido clorhídrico acuoso, a una concentración comprendida entre 1N y 0,1N, en metanol y n-hexano, a la temperatura ambiente, o p-toluenosulfonato de piridinio en etanol, a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre la temperatura ambiente y los 100°C, durante un transcurso de tiempo de 2 a 6 horas. El compuesto resultante, se recristaliza en 1-tert.-butilmetil-éter y n-hexano, para proporcionar un compuesto de la fórmula (5)

30



(5)

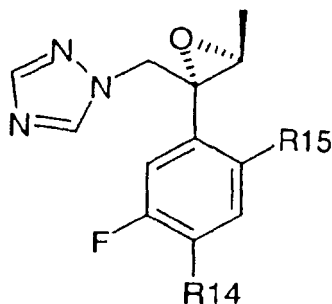
35

40

seguido de

e) la reacción de un compuesto de la fórmula (5), con cloruro de mesilo en CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y acetato de metilo (AcOEt), en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos a 2 horas. La reacción, se sigue de una formación de anillo de epoxi con metóxido sódico, en metanol, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos a 1 hora. El compuesto resultante, se purifica mediante recristalización en tert.-butilmetil-éter y n-hexano o mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y metanol, como eluyente, para proporcionar un compuesto de la fórmula (6),

50



(6)

55

60

seguido de

f) la reacción de un compuesto de la fórmula (6), con acetona-cianohidrina, en presencia de hidruro de litio en THF, bajo la acción de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 a 8 horas, o cianuro de trimetilsililo, en presencia de óxido de magnesio en o-xileno, a una temperatura comprendida entre 100°C y 160°C, durante un transcurso de

65

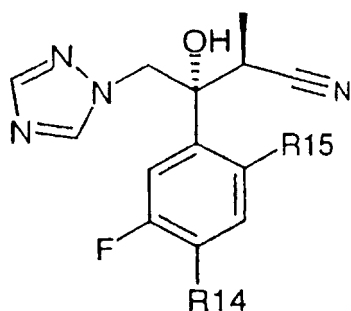
## ES 2 238 341 T3

tiempo de 20 a 40 horas, y a continuación, eliminando el grupo trimetilsililo con solución concentrada de cloruro de hidrógeno en THF, para proporcionar el compuesto de la fórmula (7),

5

10

15



(7)

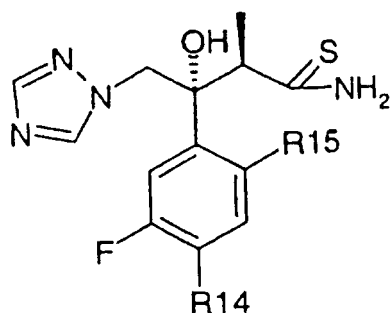
20 seguido de

g) la reacción de un compuesto de la fórmula (7), con éster O,O-dietílico del ácido ditiofosfórico y agua o éster O,O-dietílico del ácido ditiofosfórico, agua e iso-propanol, a una temperatura comprendida entre 90°C y 150°C, para proporcionar el compuesto de la fórmula (8),

25

30

35



(8)

40 seguido de

(h) la reacción de un compuesto de la fórmula (8) con 2-bromo-4'-cianoacetofenona, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 80°C, en acetonitrilo, etanol o metanol, durante un transcurso de tiempo de 2 a 24 horas, para proporcionar el compuesto de la fórmula (II).

45

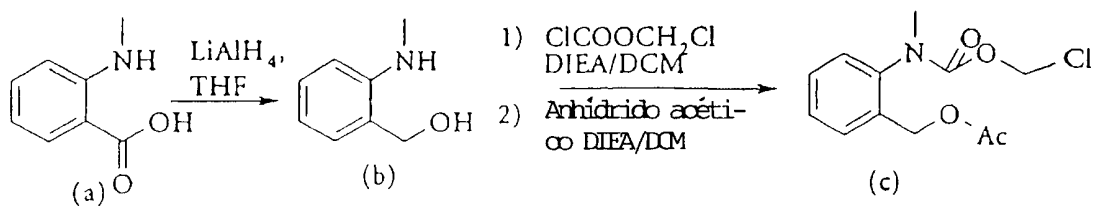
Los compuestos de las fórmulas (IV) y (V), pueden prepararse mediante procedimientos similares a los conocidos en el arte de la técnica especializada. El ejemplo típico de la reacción, se da a conocer en el ejemplo 1 [esquema (1)], en el ejemplo 2 [esquema (2)], en el ejemplo 3 [esquema (3)], ó en el ejemplo 4 [esquema (4)]. En estos ejemplos, cada material de partida [(a), (d), (i), (n), ó (r)], se compró de procedencia de la firma TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD (1-13-6-Nihonbashi Muromachi, Chuo-ku, Tokio 103, Japón). Otros materiales de partida, se conocen, en el arte de la técnica especializada y / o son comercialmente obtenibles en el mercado.

50

Esquema (1)

55

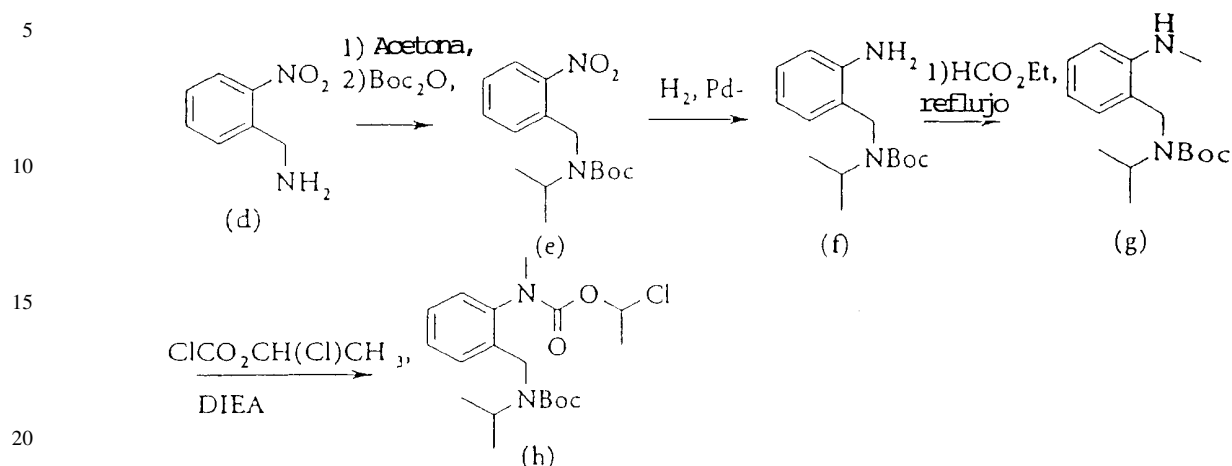
60



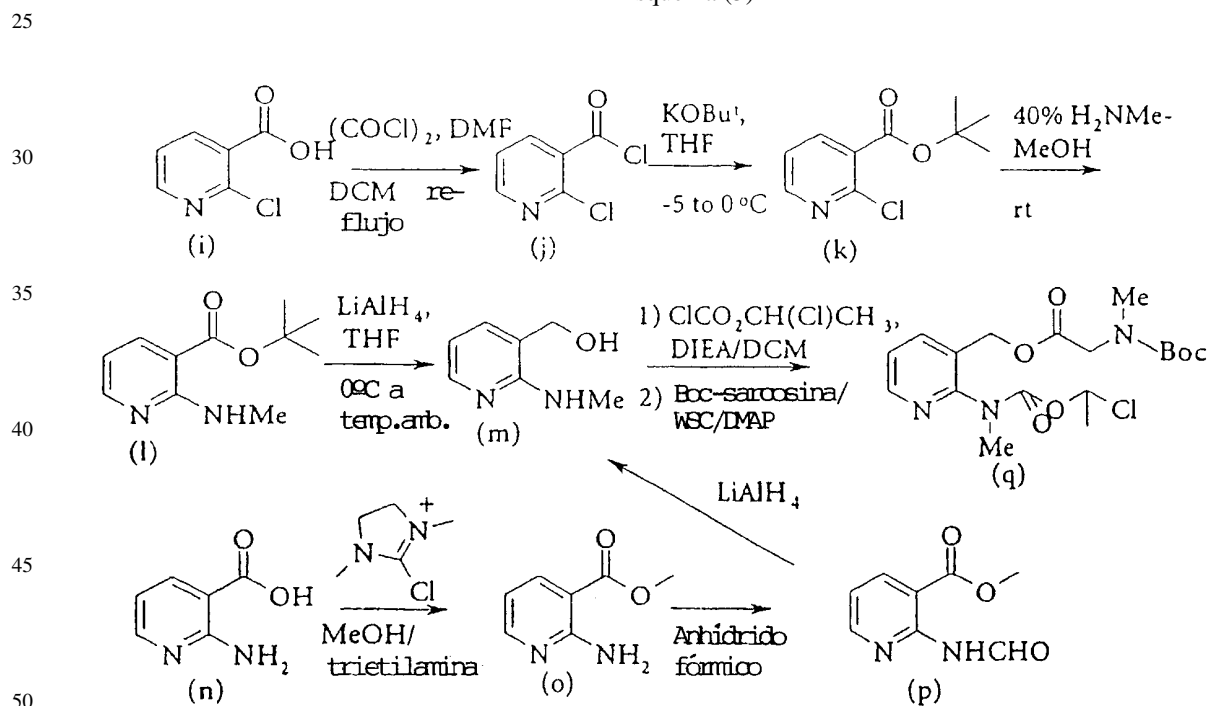
65

ES 2 238 341 T3

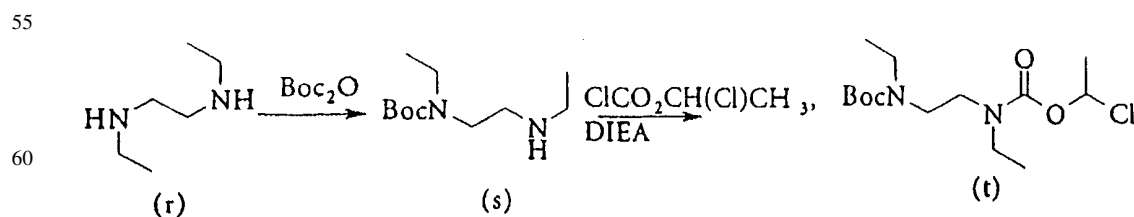
Esquema (2)



Esquema (3)



Esquema (4)



65 En concordancia con lo anteriormente expuesto, la presente invención, se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (III), tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, así como de sales, hidratos y solvatos de éste, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de azol, el cual contenga actividad

## ES 2 238 341 T3

antifúngica, de la fórmula (II), tal y como se ha definido anteriormente, arriba, con un compuesto de la fórmula general (V), tal y como se ha definido anteriormente, arriba.

El ejemplo típico de la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula (V), se da a conocer en el ejemplo 5 [esquema (5)], en el ejemplo 6 [esquema (6)] o en el ejemplo 7 [esquema (7)]. En estos ejemplos, el compuesto, se sintetizó mediante procedimientos conocidos por aquellas personas especializadas en el arte de la técnica, los cuales, describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea EP-A-99 101 360.8.

La reacción de cuaternarización, puede llevarse a cabo en un disolvente, tal como el cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, o dimetilformamida, de una forma preferible, cloroformo, acetonitrilo, o dimetilformamida.

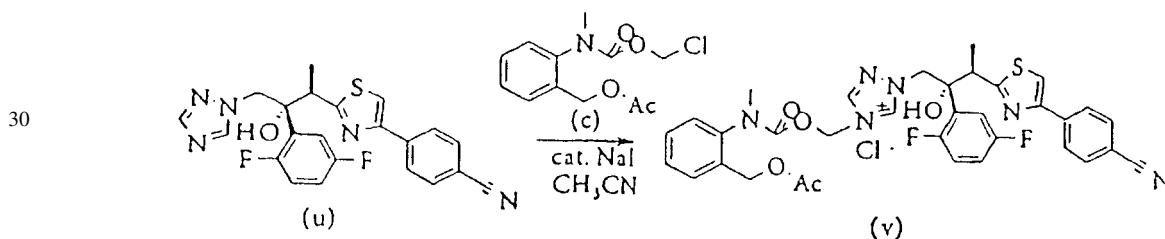
El tiempo de reacción, en la reacción de cuaternarización anteriormente mencionada, arriba, puede variarse dentro de unos márgenes relativamente amplios. De una forma general, la reacción, puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre 0°C y 100°C, de una forma preferible, entre 0°C y 50°C.

De una forma preferible, el grupo amino presente en R<sup>6</sup>, en el compuesto de la fórmula (V), se encuentra protegido por un apropiado grupo protector de amino, por ejemplo, tert.-butoxicarbonilo.

El grupo protector, en caso necesario, puede eliminarse después de la reacción de cuaternarización, tal y como se da a conocer en el ejemplo 6 [esquema (6)] o en el ejemplo 7 [esquema (7)], mediante procedimientos conocidos por parte de aquellas personas especializadas en este arte especializado de la técnica.

Esquema (5)

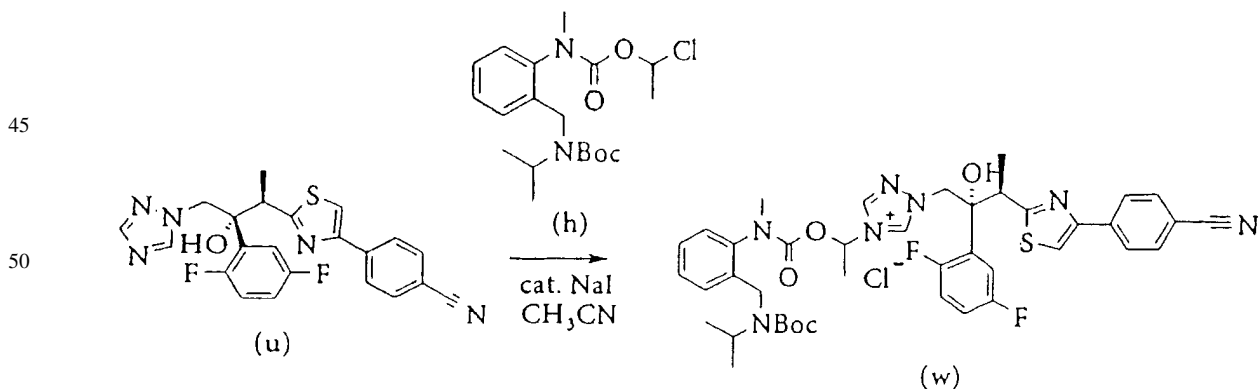
25



35

Esquema (6)

40



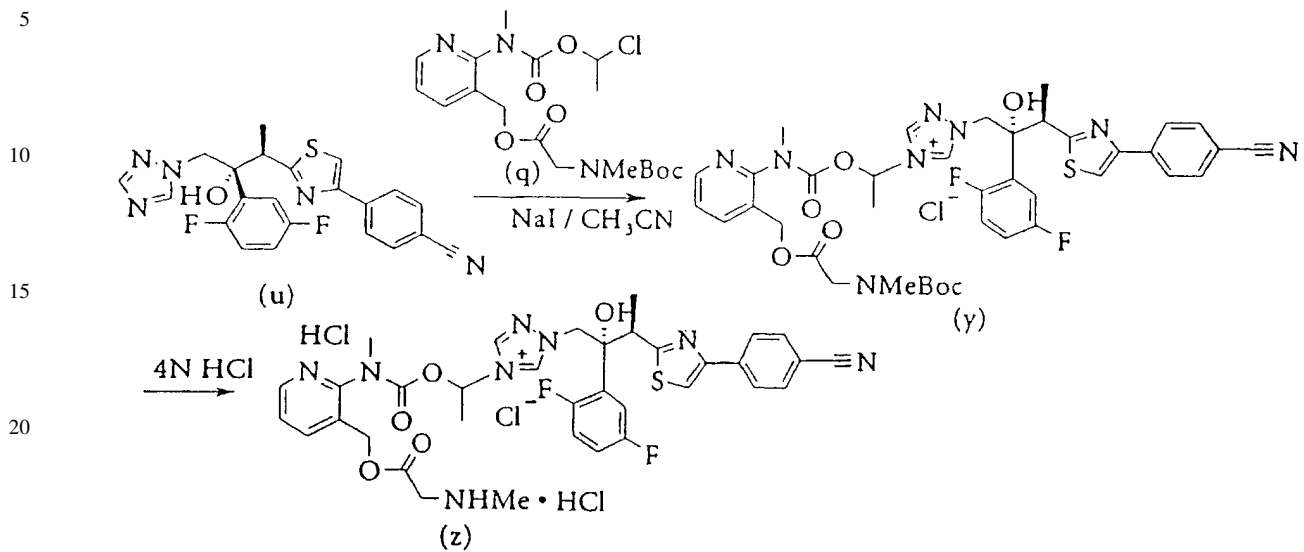
55

60

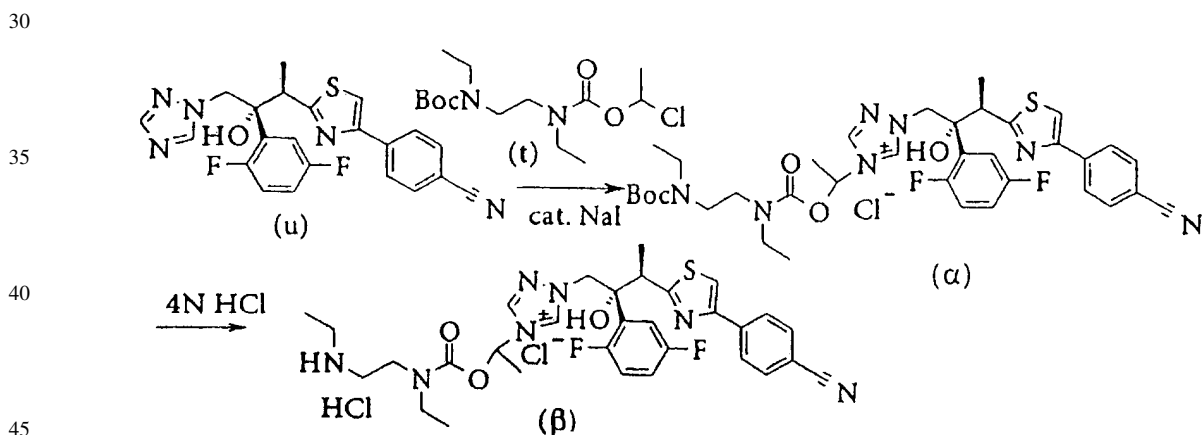
65

ES 2 238 341 T3

Esquema (7)



Esquema (8)



El compuesto de la fórmula (III), puede contener un sustituyente éster de aminoácido y / o otros grupos aminoácidos, básicos, los cuales pueden formar sales de adición de ácidos. El término, "sales de compuestos de la fórmula (III)", se refiere a tales tipos de ácidos de adición. Estas sales, pueden derivarse de ácidos farmacéuticamente aceptables, tal y como se han descrito anteriormente, con referencia al símbolo X<sup>-</sup>. La formación de sales, puede realizarse cuando se elimina un grupo protector, o puede realizarse, "ad hoc", mediante procedimientos en sí mismo conocidos.

La hidratación, puede efectuarse durante el transcurso del proceso de fabricación o puede acontecer gradualmente, como resultado de las propiedades higroscópicas de un producto inicialmente anhidro. Los solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como el etanol, pueden obtenerse, por ejemplo, durante la precipitación.

La presente invención, se refiere, también, a los compuestos de la fórmula (III), anteriormente mencionados, arriba, tal y como se obtienen mediante un procedimiento tal y como se describe anteriormente, arriba, y a una composición farmacéutica, de una forma particular, para su uso como un antifúngico, la cual comprende un compuesto tal y como se define anteriormente, arriba, y a un portador farmacéutica aceptable.

Adicionalmente, la presente invención, está dirigida a un procedimiento para el tratamiento de las infecciones fúngicas, el cual comprende la administración, al organismo infectado, de una cantidad efectiva de un compuesto tal y como se define anteriormente, arriba, a los compuestos anteriormente definidos, arriba, para su uso como sustancias terapéuticas, activas, de una forma particular, como sustancias antifúngicamente activas, y al uso de un compuesto tal y como se define anteriormente, arriba, para la preparación de un medicamento para al profilaxis y / o el tratamiento

## ES 2 238 341 T3

de infecciones fúngicas. Un medicamento de este tipo, comprende un compuesto tal y como se define anteriormente, arriba.

Los nuevos compuestos de azol presentados mediante la fórmula (III), así como los hidratos o sulfatos de ésta, tienen una solubilidad en agua mucho mayor que los compuestos antimicóticos de azol representados por la fórmula (II) (véase la tabla 1).

TABLA 1  
*Solubilidad*

Compuesto (N° de ejemplo)	Solubilidad (mg/ml)	Disolvente
5	1	a
6	>10	a
7	>1000	a.b
6.1.	>10	a
6.2.	>10	a
7.10.	>10	a
7.15.	>10	a
7.20.	>30	a
7.21	>10	a

\* Disolvente a = agua destilada,

\* Disolvente b = suero fisiológico.

Adicionalmente, los nuevos compuestos de azol de la fórmula (III), son químicamente estables en solución acuosa a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de más de tres días, pero se convierten de una forma eficiente en compuestos de la fórmula (II), tanto en plasma de ratones, en plasma de ratas, en plasma de monos, como en plasma humano.

La conversión de los compuestos representativos correspondientes a los nuevos compuestos de azol de la fórmula (III), a (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, en plasma humano, se muestran en la tabla 2.

Los compuestos de la fórmula, se incubaron en plasma humano, a una concentración de 10  $\mu\text{g/ml}$ , a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de hasta 120 minutos. Después de la extinción de la adición, mediante EtOH, la vida media de la conversión, se determinó mediante análisis de HPLC-MASS (véase el ejemplo D).

# ES 2 238 341 T3

TABLA 2

*Conversión de los nuevos compuestos de azol, a (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il)]-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, (u), en plasma*

5

10

15

20

25

30

N° de ejemplo	Conversión de los nuevos compuestos de azol, a (2H,3R)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il)]-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, (u), en plasma
5	< 2 minutos en plasma de rata
7	< 2 minutos en plasma humano
7.3.	6 minutos en plasma humano
7.4.	2 minutos en plasma humano
7.10	3 minutos en plasma humano
7.13.	2 minutos en plasma humano

35

La eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención, se muestra en la tabla 3. Para modelos experimentales de infección, tales como los modelos correspondientes al modelo de candidiasis sistémica, modelo de aspergilosis sistémica, y modelo de aspergilosis pulmonar, se emplearon ratas macho del tipo Fisher, de la raza F344/DuCrj.

40

Para la candidiasis sistémica o aspergilosis sistémica, se utilizaron ratas inmunocompetentes de 4 semanas de edad, la cual aconteció después de la infección con *Candida albicans conidia* de  $5 \times 10^6$  /rata, o con *Aspergillus fumigatus conidia* de  $6 \times 10^5$  /rata, vía vena cauda. De forma distinta, para el modelo de aspergilosis pulmonar, las ratas, se habían sometido a inmunosupresión, con tratamientos a base de acetato de cortisona, previamente a la infección con  $2 \times 10^5$  /rata, intratraquialmente. Los tratamientos, se administraron dos veces, en el primer día, y una vez al día, durante los 4 días siguientes, para ambos, la aspergilosis sistémica y la aspergilosis pulmonar (Ib. i. + 4q.d); para las candidiasis sistémica, las ratas, se trataron a las 0, 4, 14 y 48 horas, después de la infección (ib.i.d. + 2q.d.). Los valores de la dosis efectiva 50% (ED50), se determinaron en el día 14, después de la infección.

45

TABLA

*Eficacia in vivo*

50

55

60

65

	(µmol/kg)					
Candidiasis de resistencia Sistémica al flucanazol			Aspergilosis pulmonar		Aspergilosis sistémica	
	p.o.	i.v.	po.	iv.	p.o	i.v.
Ejemplo 7	14,1	13,3			8,8	13,5
Intraconazol					4,9	
Fluconazol	21,8					



## ES 2 238 341 T3

*Micosis sistémica de la rata [ED 50 ( $\mu\text{m}/\text{kg}$ ) en el día 14*

5			C. albi-	C. albi-	C.parapsi	C.tropi-	FCZ <sup>R</sup> .	A. fu-
			cans	cans	-losis	calis	C.albicans	migatus
10			CY1002	CY3003	KULM219C	CY5042	UTHS93-2067	CF1003
	Ejem-	I.V.	4	1,6	7,5	1	2,8	11
15	plo 7	PO.	4	2,5	6,5	1	7	9
	Fluca-	PO	1,9	1	17	2	8,1	9,4
20	nozol							
	Itra-	PQ.	4,7	2,3	20	2	4,2	8,9
25	canazol							

Así, por lo tanto, los agentes antifúngicos de azol, solubles en agua, representados por la fórmula (III), así como las sales, hidratos o solvatos de ésta, en concordancia con la presente invención, exhiben una potente actividad antifúngica contra varias infecciones fúngicas, incluyendo la aspergilosis en ratones, en una gama muy amplia de dosificaciones, de ambos tipos, oral o parenteral, y son de utilidad como agentes antifúngicos.

La presente invención, se refiere adicionalmente a las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de azol de la fórmula (III), así como sales, hidratos y solvatos de éste, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de azol de la fórmula (III), así como las sales, hidratos o solvatos de éstos, son activos contra una variedad de especies fúngicas, incluyendo *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Exophiala spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, e *Histoplasma capsulatum*.

Así, de esta forma, los compuestos de la presente invención, son de utilidad para tratamientos tópicos y sistémicos de la micosis en animales, así como en humanos. Por ejemplo, éstos son de utilidad en el tratamiento de infecciones fúngicas, tópicas y de las mucosas, provocadas, entre otros géneros, por los *Candida*, *Trichophyton*, o *Microsporum*. Éstos pueden también utilizarse en el tratamiento de infecciones sistémicas fúngicas, provocadas por ejemplo por *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Paracoccidioides spp.*, *Sporotrix spp.*, *Exophiala spp.*, *Blastomyces spp.*, o *Histoplasma spp.*

Para el uso clínico, los compuestos de azol de la fórmula (III), así como sus sales, hidratos o solvatos, pueden administrarse solos, pero, generalmente, se administran en mezcla farmacéutica formulada de una forma apropiada para el uso y propósito deseado, procediendo a mezclar un excipiente, agente ligante, lubricante, agente desintegrante, material de recubrimiento, emulsionante, agente de suspensión, disolvente, estabilizante, mejorador de la absorción y / o base de ungüento. La mezcla, puede usarse para la administración oral, inyectable, rectal o tópica.

La formulación farmacéutica para la administración oral, puede ser en forma granulada, en forma de tableta, en forma de tableta recubierta con azúcar, en forma de cápsula, en forma de píldora, en forma de suspensión o en forma de emulsión. Para la inyección parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intamuscular, o por vía subcutánea, los compuestos de azol de la fórmula (III), pueden utilizarse en forma de una solución acuosa, estéril, la cual puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa, para convertir a la solución en isotónica. Los compuestos de azol, pueden también administrarse en forma de un supositorio o un pesario, o éstos pueden aplicarse tópicamente, en forma de una loción, de una solución, de una crema, de un ungüento o en forma de materia en polvo.

El nivel diario de dosificación de los compuestos de azol de la fórmula (III), es de un valor que va desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg/kg (en dosis divididas), cuando se administra en una, dos ó más dosificaciones, tanto por vía oral, como por vía parenteral. Las tabletas o cápsulas de los compuestos, pueden contener desde aproximadamente 5 mg hasta 0,5 g de compuesto activo, para la administración. En cualquier caso, la dosis real, puede determinarse por parte del médico, y ésta podrá variarse, en dependencia de la edad, el peso y la respuesta del paciente particular.

## ES 2 238 341 T3

Adicionalmente, los compuestos de azol de la fórmula (III), así como sus sales, hidratos o solvatos, tienen actividad contra una variedad de hongos patogénicos de plantas, incluyendo, por ejemplo, a los *Pyricularia oryzae*, *Pythium aphanidermatum*, *Alternaria spp.* y *Paecilomyces variotti*.

5 Así, de esta forma, éstos pueden aplicarse para la propósitos de agricultura y de horticultura, de una forma prefe-  
rible, en forma de una composición formulada de un modo apropiado para el uso y propósitos particulares deseados,  
por ejemplo, en forma de materias en polvo, o granulados, abonos de semillas, soluciones acuosas, dispersiones o  
emulsiones, baños o proyecciones de pulverización (spray) o aerosoles. Tales tipos de composición, pueden contener  
10 los tipos convencionales de portadores o vehículos, diluyentes o adyuvantes que se conocen y que son aceptables en la  
agricultura y la horticultura. Pueden incorporarse, en la composición, otros compuestos que tengan actividad herbicida  
o insecticida, o antifúngicos adicionales. Los compuestos y las composiciones, pueden aplicarse en un gran número  
de formas, por ejemplo, éstos pueden aplicarse directamente, al follaje, tallos, ramas, semillas, o raíces de las plantas,  
o en el suelo, u otros medios de crecimiento, y éstos pueden utilizarse no únicamente para erradicar las enfermedades,  
sino también de una forma profiláctica, para proteger las plantas o semillas del ataque.

15 Los ejemplos que se facilitan a continuación, ilustran los procedimientos para la preparación de los compuestos de  
la presente invención, los cuales, no intentan limitar el ámbito de la invención.

### Ejemplos

20 Ejemplo 1

*Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-(acetoximetil)-fenil]carbámico*

25 a) *Preparación del alcohol 2-(N-metilamino)-bencílico*

Se procedió a añadir, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio (0,76 g, 0,02 mol) en tetrahidrofurano seco  
(40 ml), una solución de ácido N-metilantranílico (a) (1,51 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano, bajo atmósfera de Ar.  
Después de un reflujo de aproximadamente 1 hora, la reacción, se extinguió mediante la adicción de hielo-agua (50  
30 ml). La mezcla, se filtró en un relleno de celite y se lavó completamente, a fondo, con diclorometano (50 ml). La capa  
orgánica, se separó y, la capa de agua, se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada, se lavó con  
salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhídrido, y se concentró bajo presión reducida. EL aceite amarillento  
resultante, se purificó sobre una columna de gel de sílice (wacogel C-200 50 g, eluyente, n hexano : acetato de etilo =  
2 : 1), para proporcionar el compuesto (b), como un aceite incoloro (1,18 g, 86%).

35  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,87 (3H,s), 3,00-3,10 (1H, br.s), 4,64 (2H,s), 6,65-6,69 (2H, m), 7,05 (1H,d,j =  
7,2), 7,23-7,29 (1H, m).

40 b) *Preparación del éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]carbámico*

Etapa 1

Se procedió a añadir, a una solución de alcohol 2-[N-metilamino)-bencílico (b) (563 mg, 3,9 mmol) en diclorome-  
tano seco (25 ml) y dipropiltilamina (631  $\mu\text{l}$ , 3,9 mmol), por procedimiento de goteo, cloroformiato de clorometilo  
45 (360  $\mu\text{l}$ , 4,0 mmol) y, la mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 0°C, procediendo a realizar un chequeo  
ocasional del avance de la reacción mediante t.l.c (n-hexano : acetato de etilo) = 2 : 1). Después de 2 horas, el material,  
desapareció en la t.l.c y, la solución, se usó directamente para la siguiente reacción.

Etapa 2

50 Se procedió a añadir, a la mezcla de reacción, diisopropilamina (900  $\mu\text{l}$ , 5,0 mmol) y anhídrido acético (400 mg) y  
se agitó durante 3 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se distribuyó entre diclorometano (50 ml) y  
agua (30 ml). La capa de agua, se separó y se extrajo otra vez con diclorometano (50 ml). La capa orgánica combinada,  
se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El aceite  
55 amarillento resultante, se purificó en una columna de gel de sílice (wacogel C-200 10 g, eluyente diclorometano :  
metanol = 200 : 1), para proporcionar el compuesto del epígrafe (d) como un jarabe incoloro (740 mg, 70%).

60 EI-MS: m/z 271 ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,10 (3H, s), 3,30 (3H,s), 5,07-5,78 (2H, br. d), 5,60 (0,8H,  
d, J = 5,9), 5,73 (0,8H, d, J = 5,9), 5,85 (0,4H, br. S), 7,16-7,23 (1H, m), 7,37-7,49 (3H, m).

Los compuestos que se facilitan a continuación, en los ejemplos 1.1-1.7, se obtuvieron de una forma análoga a las  
descritas en el ejemplo 1.

65

## ES 2 238 341 T3

1.1.

### Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-fenil]-carbámico

5 Forma física, aceite incoloro;

LC-MS: m/z 200 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,35 (s, 3H), 5,76 (bs, 2H), 7,19-7,43 (m, 5H).

1.2.

### Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-3-(acetoximetil)piridin-2-il]-carbámico

Forma física, aceite incoloro;

15 LC-MS: m/z 287 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,60 (3H, br.s), 2,12(3H, s), 3,35 (3H, br.s.), 5,10 (2H, m), 6,57 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,82 (1H, m), 8,46 (1H, m).

1.7.

### Éster clorometílico del ácido [N-2-(metil)fenil-N-(acetoxietil)carbámico

Forma física, aceite amarillo;

25 LC-MS: m/z 286 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,99 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 4,04-4,29 (m, 3H), 5,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H).

### Ejemplo 2

#### 30 Éster 1-cloroetílico del ácido [N-2-((tert.-butoxicarbonil)isopropilamino)metil]fenilcarbámico

##### a) Preparación del éster tert.-butílico del ácido isopropil-(2-nitro-bencil)carbámico

35 Se procedió a añadir, a una mezcla de clorhidrato de 2-nitrobencilamina (500 mg, 2,65 mmol) y acetona (0,39 ml, 5,30 mmol), en metanol (13 ml), cianoborohidrato (500 mg, 7,95 mmol), a una temperatura de 0°C. La temperatura, se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de una agitación de un transcurso de tiempo de 3 horas, la mezcla, se concentró en vacío, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró en vacío, para proporcionar N-isopropil-2-nitrobencilamina, como un aceite amarillo. Este compuesto, se utilizó en la siguiente etapa, sin una purificación adicional.

40 A una mezcla de N-isopropil-2-nitrobencilamina y N,N-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,63 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml), se le añadió dicarbonato de di-tert.-butilo (1,22 ml, 5,30 mmol), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar durante el transcurso de toda la noche, la mezcla, se extinguió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhídrido, se filtró y se concentró bajo la acción de vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (15% acetato de etilo-hexano), para proporcionar éster tert.-butílico del ácido isopropil-(2-nitro-bencil)-carbámico (e) (736 mg, 2,50 mmol, 94%), como un aceite de color amarillo claro.

##### b) Preparación del éster tert.-butílico del ácido (2-amino-bencil)-isopropilcarbámico

50 Se procedió a añadir, a una solución de éster tert.-butílico del ácido isopropil-(2-nitro-bencil)carbámico (730 mg, 2,48 mmol) en acetato de etilo (10 ml), ácido acético (0,156 ml 2,73 mmol) y cantidades catalíticas de paladio al 10%, en peso, en carbono activado. La mezcla, se agitó durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla, se filtró y se concentró bajo la acción de vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (15% acetato de etilo-hexano), para proporcionar éster tert.-butílico del ácido (2-amino-bencil)-isopropil-carbámico (f) (568 mg, 2,15 mmol, 87%), como un aceite de color rojizo.

##### c) Preparación del éster tert.-butílico del ácido isopropil(2-metilamino-bencil)-carbámico

60 Se procedió a disolver éster tert.-butílico del ácido (2-amino-bencil)-isopropil-carbámico (f) (552 mg, 2,09 mmol), en formiato de etilo (10 ml). La solución, se agitó durante el transcurso de toda la noche, a una temperatura de 70°C. El disolvente, se eliminó bajo la acción de vacío, para proporcionar N-formiato, como aceite de color rojo. Este compuesto, se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

65 Se procedió a suspender hidruro de aluminio (79 mg, 2,09 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml). Se procedió a añadir una solución de N-formiato en tetrahydrofurano, cuidadosamente y mediante procedimiento de goteo, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio. Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, se añadió una solución de cloruro amónico, de una forma cuidadosa, con objeto de extinguir la reacción. La mezcla de reacción,

## ES 2 238 341 T3

se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo, se purificó mediante cromatografía de columna (10% acetato de etilo-hexano), para proporcionar éster tert.-butílico del ácido isopropil-(2-metilamino-bencil)-carbámico (g) (126 mg, 0,453 mmol, 22%).

### 5 d) Preparación del éster 1-cloro-etílico del ácido [N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonilisopropilamino)metil)fenil]-carbámico

10 A una solución de éster tert.-butílico del ácido isopropil-(2-metilamino-bencil)-carbámico (119 mg, 0,442 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,97 ml, 0,556 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió cloroformiato de cloroetilo (0,055 ml, 0,514 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla de la reacción, se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, la mezcla, se extinguió con agua, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhídrido, se filtró y se concentró bajo la acción de vacío. El producto crudo, se purificó mediante 15 cromatografía de columna (20% acetato de etilo-hexano), para proporcionar éster 1-cloro-etílico del ácido [N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonilisopropilamino)metil)fenil]-carbámico, como un aceite incoloro (158 mg, 0,409 mmol, 96%). Forma física: aceite incoloro.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,93 ~ 1,12 (6H, m), 1,16 ~ 1,60 (12H, m), 3,20 (3H,s), 4,02 ~ 4,58 (3H, m), 6,49 ~ 6,67 (1H, m), 6,98 ~ 7,31 (4H, m).

Los compuestos que se facilitan a continuación, en los ejemplos 2.1-2.3 se obtuvieron de una forma análoga a la descrita en el ejemplo 2.

#### 25 2.1.

### Éster 1-cloro-etílico del ácido [N-2-((tert.-butoxicarbonilisopropilamino)metil)fenil]-carbámico

Forma física, aceite incoloro;

30 LC-MS: m/z 371 (M + 1)<sup>+</sup>.

#### 2.2.

### 35 Éster 1-cloro-etílico del ácido [N-2-((tert.-butoxicarbonil-pentan-3-ilamino)metil)fenil]-carbámico

Forma física, aceite incoloro;

LC-MS: m/z 399 (M + 1)<sup>+</sup>.

#### 40 2.3.

### Éster 1-cloro-etílico del ácido [N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonilmetilamino)metil)fenil]-carbámico

45 Forma física, aceite amarillo claro;

LC-MS: m/z 357 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 ~ 1,71 (12H, m), 2,64 ~ 2,93 (3H, m), 3,21 (3H, m), 4,17 ~ 4,58 (2H, m), 6,49 ~ 6,63 (1H, m), 7,02 ~ 7,39 (4H, m).

### 50 Ejemplo 3

### Éster 1-cloro-etílico del ácido [N-metil-N-3-((tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil)piridin-2-il]-carbámico

#### 55 a) Preparación del cloruro de 2-cloronicotinoilo

Se procedió a añadir, a una suspensión de ácido 2-cloronicotínico (37,8 g, 0,240 mol) en DCM seca (150 ml), y DMF (0,1 ml), enfriada en un baño de hielo, mediante procedimiento de goteo, cloruro oxálico (22,9 ml, 0,264 mol), en un transcurso de tiempo de 15 minutos. Después de agitar durante un transcurso de tiempo de 1 hora a 0°C, la 60 mezcla de reacción, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas (la mezcla se convirtió en una solución de color amarronado, claro). El disolvente y el exceso de cloruro oxálico, se evaporó bajo la acción de presión reducida. Se procedió a añadir tolueno (100 ml), al residuo y, la mezcla, se evaporó. El residuo obtenido, se purificó mediante destilación al vacío, para proporcionar cloruro de 2-cloronicotinoilo (4,17 g, 99%): punto de ebullición 98-100°C / 2 mm Hg, punto de fusión 38-39°C (del catálogo de Lancaster). Precaución: La destilación, puede necesitar un cuidado especial, debido al elevado punto de fusión del producto.

#### 65 b) Preparación del 2-cloronicotinato de tert.-butilo

Se procedió a enfriar una solución de cloruro de 2-cloronicotinoilo (41,7 g), 0,237 mol) en THF seco (400 ml),

## ES 2 238 341 T3

enfriada en un baño de EtOH-agua (-5°C). Se añadió KoBu<sup>1</sup> (27,9 g, 0,249 mol), en porciones, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 0°C. El THF, se evaporó bajo la acción de presión reducida y, el residuo, se extrajo con EtOAc (600 ml). La capa de EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido, se purificó bajo una cromatografía de columna reducida, de gel de sílice (aproximadamente 100 g de gel de sílice, eluyente: EtOAc/hexano = 1/1), para proporcionar 2-cloronicotinato de ter.-butilo (49,0 g, 97%), como un aceite.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,64 (s, 9H), 7,32 (dd, J = 4,6 y 7,6 Hz, 1H); 8,06 (dd, J = 20 y 7,6 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 2,0 y 4,6 Hz, 1H).

### c) Preparación del 2-(N-metilamino)nicotinato de tert.-butilo

Se procedió a disolver 2-cloronicotinato de tert.-butilo (k) (50,0 g, 0,234 mol), en una solución de metilamino-metanol, al 40% (300 ml) y, la mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 30 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla, se evaporó bajo presión reducida y, el residuo resultante, se disolvió en EtOAc (750 ml). La solución de EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó bajo la acción de presión reducida. El producto crudo aceitoso obtenido, se purificó bajo una cromatografía de columna reducida, de gel de sílice (aproximadamente 300 g de gel de sílice, eluyente: EtOAc/hexano = 1/3), para proporcionar 2-(N-metilamino)nicotinato de ter.-butilo (l), (45,0 g, aprox. 92%), contaminado mediante el material de partida;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,57 (s, 9H), 3,05 (d, J = 50Hz, 3H); 6,49 (dd, J = 4,6 y 7,6 Hz, 1H), 7,96 (bs, 1H), 8,04 (dd, J = 2,0 y 7,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0 y 4,6 Hz, 1H).

### d) Preparación de la 3-hidroximetil-2-(metilamino)-piridina

Se procedió a añadir, a una solución de 2-(metilamino)nicotinato de tert.-butilo (45,0 g, 0,216 mol), en THF seco (500 ml), enfriado en un baño de hielo, LiAlH<sub>4</sub> (9,84 g, 0,259 mol), en porciones, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de agitar durante 1 hora a una temperatura de 0°C, la mezcla, se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de haber procedido a enfriar en un baño de hielo-agua, el exceso de LiAlH<sub>4</sub>, se descompuso completamente, mediante la adición cuidadosa de H<sub>2</sub>O (10 ml) y una solución acuosa de NaOH, 1N (10 ml). Se procedió a añadir Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 g) y, la mezcla, se filtró a través de una carga de celite. El filtrado, se evaporó bajo la acción de presión reducida y, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (400 g de gel sílice, eluyente : DCM / MeOH = 20/1-10/1), para proporcionar el producto deseado, el cual se purificó adicionalmente mediante recristalización en DCM-hexano, para proporcionar 3-hidroximetil-2-(N-metilamino)piridina (m), (2,7 g, 76%);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,30 (brs, 1H), 3,01 (d, J = 4,6 Hz, 3H); 4,58 (s, 2H), 5,40 (brs, 1H), 6,50 (dd, J = 5,1 y 7,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1,7 y 7,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,7 y 5,1 Hz, 1H).

### e) Preparación del 2-aminonicotinato de metilo

Se procedió a añadir, a una mezcla de ácido 2-aminonicotínico (n) (30,0 g, 217 mmol) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (55,2 g, 352 mmol) en MeOH (750 ml), trietilamina (91 ml, 652 mmol), mediante procedimiento de goteo. La mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante una hora. La mezcla, se evaporó a continuación bajo la acción de presión reducida, para proporcionar un residuo. El residuo, se purificó mediante extracción, con acetato de etilo (300 ml x 2). La fase orgánica combinada, se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml). Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, para proporcionar 2-aminonicotinato esencialmente puro (31,3 g, rendimiento productivo, 94%). Este compuesto, se utilizó en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

### f) Preparación del N-formilaminonicotinato de metilo

Se procedió a generar anhídrido fórmico (AFA), en el matraz, mediante la adición, mediante procedimiento de goteo, de ácido fórmico al 98% (24,5 ml), 650 mmol), a anhídrido acético (50,0 ml, 530 mmol), mantenido a una temperatura de 0°C, seguido de un calentamiento cuidadoso (50°C, 2h).

La mezcla, se enfrió a la temperatura ambiente. Se procedió a disolver 2-aminonicotinato de metilo (o) (31,3 g, 206 mmol), en THF seco (120 ml), y se añadió a la mezcla. La mezcla, se agitó durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente y, los disolventes, se eliminaron bajo la acción de vacío, para proporcionar un N-formilaminonicotinato de metilo, esencialmente puro (p) (37,0 g). Este compuesto, se utilizó en la siguiente etapa, sin purificación adicional.

### g) Preparación de la 2-(N-metilamino)-3-hidroximetilpiridina

Se procedió a añadir, a una suspensión de hidruro de litio-aluminio (22,0 g, 578 mmol), en THF seco (750 ml) en un matraz de 3 l de capacidad, provisto de condensador, embudo de goteo, y agitador mecánico, mediante procedimiento de goteo, una solución de nicotinato de N-formilamino (37,0 g, 243 mmol), en 400 ml de THF seco. La mezcla, se agitó durante un tiempo de 30 minutos. Se procedió a añadir, a la mezcla, por procedimiento de goteo, acetato de etilo (80 ml), MeOH (50 ml) DCM (600 ml), y agua (60 ml), y a continuación, se añadió sulfato magnésico (300 g).

## ES 2 238 341 T3

Después de proceder a agitar durante un transcurso de tiempo de 1 hora, la mezcla, se filtró y se concentró al vacío. La solución residual, se cristalizó con n-hexano, para proporcionar 2-(N-metilamino)-3-hidroximetilpiridina (19,8 g, el rendimiento productivo total a partir del ácido 2-aminoacético, era de un 66%).

### 5 h) Preparación del éster 1-cloro-etílico del ácido [N-metil-N-3-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-piridin-2-il]carbámico

Se procedió a disolver 2-(N-metilamino)-3-hidroximetilpiridina (22 g, 0,159 mol) y diisopropilamina (36,1 ml, 0,207 mol, 1,3 equivalentes), en diclorometano (1 l), y se enfrió en un baño de etanol-hielo (a aproximadamente -13°C). Se procedió a añadir cloroformiato de 1-cloroetilo (17,5 ml, 0,161 mol, 1,01 equivalentes), mediante procedimiento de goteo, durante un período de tiempo de 1 hora y, la mezcla, se agitó durante un tiempo de 1 hora. Se procedió a añadir boc-sarcosina (39,2 g, 0,207 mol, 1,3 equivalentes), a la mezcla en régimen de agitación y se procedió a añadir WSC (39,7 g, 0,206 mol, 1,3 equivalentes), en porciones, durante un período de tiempo de 10 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió DMA (5,8 g, 0,047 mol, 0,3 equivalentes) y la mezcla, se agitó durante 2 horas a -70°C. La mezcla de reacción, se concentró a una temperatura de 25°C y, el residuo, se disolvió en dietiléter (1 l). La solución, se transfirió al embudo separado, y se lavó con HCl (50 ml x 3) 0,1 N, agua (500 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml) y salmuera (500 ml x 2), de una forma sucesiva, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido 48,2 g, aproximadamente 72,9% de rendimiento productivo), se utilizó para la siguiente etapa, sin purificación.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (9H, d, J = 24,1), 1,57 (1,5 H, br.s), 1,88 (1,5 H, br.s), 2,94 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,00 (2H, d, J = 21,1), 5,18 (2H, d, J = 13,5), 6,58 (1H, q, J = 5,45, 11,0), 7,30 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 6,9), 8,47 (1H, s); FAB-MS: m/z 416 (M + H)<sup>+</sup>.

Los compuestos siguientes, en los ejemplos 3.1-3.23, se obtuvieron en concordancia con una forma análoga a los del ejemplo 3.

#### 3.1.

### 30 Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]fenil]carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 401 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (s, 9/2H), 1,46 (s, 9/2H), 2,93 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,93-4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,57-5,84 (m, 2H), 7,15-7,49 (m, 4H).

#### 3.2.

### 40 Éster 1-cloroetilico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]fenil]carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 415 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (s, 9/2H), 1,46 (s, 9/2H), 1,55-1,60 (m, 9/4H), 1,90 (d, d = 5,6 Hz, 3/4H), 2,93 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,94-4,05 (m, 2H), 5,10-5,19 (m, 2H), 6,51-6,63 (m, 1H), 7,11-7,48 (m, 4H).

#### 3.3.

### 50 Éster 1-cloroetilico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4,5-difluoro-fenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 451 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 9/2H), 1,47 (s, 9/2H), 1,59-1,64 (m, 9/4H), 1,89 (d, J = 5,3 Hz, 3/4H), 2,94 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 2H), 5,07-5,16 (m, 2H), 6,51-6,61 (m, 1H), 6,96-7,37 (m, 2H).

#### 3.4.

### 60 Éster 1-cloroetilico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-fluoro-fenil]-carbámico

Forma física: aceite de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 433 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (s, 9/2H), 1,44 (s, 9/2H, s), 1,55 (3/2H, d, J = 5,61 Hz), 1,59 (3/2H, d, J = 5,61 Hz), 2,92 (3H, brs.), 3,18 ~ 3,30 (3H, m), 3,87 ~ 4,08 (2H, m), 4,95 ~ 5,18 (2H, m), 6,44 ~ 6,60 (1H, m), 6,90-7,21 (3H, m).

## ES 2 238 341 T3

3.5.

Éster clorometílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4,5-dimetoxifenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 461 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35-1,45 (9H, m), 2,92 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,80-4,00 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,05 (2H, m), 5,62-5,84 (2H, m), 6,62 (1H, br.s), 6,93 (1H, br.s).

3.6.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-fluorofenil]carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 433 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (s, 9/2H), 1,46 (s, 9/2H), 1,56-1,62 (m, 9/3H), 1,89 (d, J = 5,3 Hz, 3/4H), 2,92 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,93-4,02 (m, 2H), 5,05-5,13 (m, 2H), 6,52-6,60 (m, 1H), 6,83-7,09 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 1H).

3.7.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-6-metil-fenil]carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 429 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36-1,49 (9H, m), 1,61 (3H, s), 2,18-2,25 (3H, m), 2,92 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,91-4,05 (2H, m), 5,04-5,22 (2H, m), 6,51-6,64 (1H, m).

3.8.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-clorofenil]carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 449 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38-1,47 (9H, m), 1,59 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,94-4,08 (2H, m), 5,05-5,17 (2H, m), 6,55 (1H, m), 7,02-7,21 (1H, m), 7,45 (1H, s).

3.9.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoxietil]-N-2,4-difluoro-fenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 451 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,41 (s, 9/2 H), 1,46 (s, 9/2H), 1,59-1,64 (m, 9/4H), 1,89 (d, d = 5,6 Hz, 3/4H), 2,89 (s, 3H), 3,85-4,00 (m, 4H), 4,27-4,36 (m, 2H), 6,59-6,83 (m, 3H), 7,19-7,32 (m, 1H).

3.10.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-cloro-fenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 449 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (4,5H, s), 1,46 (4,5H, s), 1,59 (2H, br.s), 1,89 (1H, br.s), 2,92 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,94 (1H, s), 4,02 (1H, s), 5,06 (1H, br.s), 5,10 (1H, br.s), 6,39-6,59 (1H, m), 7,17-7,23 (1H, m), 7,31-7,43 (2H, m).

3.11.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-nitro-fenil]carbámico

Forma física: aceite de tonalidad amarilla;

LC-MS: 460 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22-1,70 (11H, m), 1,88 (1H, d, J = 4,95 Hz), 2,90 (3H, br.s), 3,29 (3H, br.s), 3,90-4,08 (2H, m), 5,03-5,28 (2H, m), 6,46-6,61 (1H, m), 7,55-7,72 (1H, m), 7,96-8,27 (2H, m).

## ES 2 238 341 T3

3.13.

*Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-fluoro-fenil]-carbámico*

5 Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 433 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (s, 9/2 H), 1,44 (s, 9/2H), 1,58-1,62 (m, 9/4H), 1,89 (d, J = 5,6 Hz, 3/4H), 2,91 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 5,00-5,35 (m, 2H), 6,50-6,61 (m, 1H), 6,96-7,14 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 1H).

10 3.14.

*Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-ciano-fenil]-carbámico*

15 Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 440 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36-1,48 (s, 9H, m), 1,57 (3H, s), 2,93 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,29 (3H, s), 3,88-4,04 (2H, m), 5,06-5,20 (2H, m), 6,53 (1H, m), 6,81-6,95 (1H, m), 7,46-7,68 (2H, m).

20 3.15.

*Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]-carbámico*

25 Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 499 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (s, 9/2 H), 1,44 (s, 9/2H), 1,57-1,61 (m, 9/4H), 1,89 (m, 3/4H), 2,91 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 2H), 5,06-5,39 (m, 2H), 6,50-6,56 (m, 1H), 7,07-7,45 (m, 3H).

30 3.16.

*Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-4-ciano-fenil]-carbámico*

35 Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 440 (M + 1)<sup>+</sup>.

3.17.

40 *Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-5-trifluorometil-fenil]-carbámico*

Forma física: aceite incoloro;

45 LC-MS: m/z 483 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36-1,45 (9H, m), 1,56 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,95-4,08 (2H, m), 5,12-5,21 (2H, m), 6,56 (1H, m), 7,37-7,60 (3H, m).

3.18.

50 *Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]-carbámico*

Forma física: aceite incoloro;

55 LC-MS: m/z 449 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (s, 9 H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,88-3,94 (m, 2H), 5,03 (bs, 1H), 5,13-5,36 (m, 2H), 6,48-6,56 (m, 1H), 7,08-7,45 (m, 3H).

3.19.

60 *Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-cloro-fenil]-carbámico*

Forma física: aceite incoloro;

65 LC-MS: m/z 463 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,14-1,21 (m, 3H), 1,41 (s, 9/2 H), 1,44 (s, 9/2H), 1,56-1,66 (m, 9/4H), 1,89 (m, 3/4H), 2,91 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 1H), 3,80-4,05 (m, 3H), 5,03-5,14 (m, 1H), 5,26-5,40 (m, 1H), 6,49-6,60 (m, 1H), 7,04-7,46 (m, 3H).



## ES 2 238 341 T3

3.20.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-3-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]piridin-2-il]-carbámico

5 Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 401 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (9H, s), 1,53 (3/2H, br.s), 1,87 (3/2, br.s), 3,20 (3H, s), 3,93 (1H, s), 3,96 (1H, s), 5,15 (1H, br.s), 5,20 (1H, br.s), 5,64 (1H, br.s), 6,57 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,46 (1H, m).

10

3.21.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-3-metil-fenil]-carbámico

15

Forma física: aceite incoloro;

LC-MS: m/z 429 (M + 1)<sup>+</sup>.

20

3.22.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-etoxicarbonil-N-2-((tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil)fenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

25

LC-MS: m/z 473 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,41-1,47 (9H, m), 1,66 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,91 (3H, d, J = 3,6 Hz), 3,92-4,00 (2H, m), 4,26 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,13 (2H, m), 6,53 (1H, q, J = 5,6 Hz), 7,12-7,21 (1H, m), 7,38-7,50 (3H, m).

30

3.23.

Éster 1-cloroetílico del ácido [N-pivaloil-N-2-((tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil)fenil]-carbámico

Forma física: aceite incoloro;

35

LC-MS: m/z 485 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33-1,49 (18H, m), 1,65 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,0 Hz), 3,91-4,05 (2H, m), 5,03-5,26 (2H, m), 6,50 (1H, q, J = 5,6 Hz), 7,06-7,19 (1H, m), 7,36-7,53 (3H, m).

40

Ejemplo 5

Cloruro de [[N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

45

a) Preparación del cloruro de [[N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Se procedió a agitar una solución de 1-[3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-2-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxibutil-1H-[1,2,4]triazol (200 mg, 0,457 mmol), yoduro sodio (6,8 mg, 0,045 mmol) y éster bencílico del ácido 2-(clorometoxicarbonil-metil-amino)bencílico (150 mg, 0,552 mmol), durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, a una temperatura de 80°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción, se concentró bajo la acción de presión reducida y, el material resultante, se eluyó en una columna de gel de sílice (Kusano Si-5, eluyente, diclorometano : metanol = 20 : 1). La fracciones que contenían el producto, se concentraron bajo la acción de presión reducida, proporcionando el compuesto del epígrafe a), como una materia amorfa e incolora (204,5 mg, 63%).

55

<sup>1</sup>H-NMR, (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (3H, d, J = 6,9), 1,99 (3H, s), 3,12 (2,4 H, s), 3,15 (0,6H, s), 4,15 (1H, q, J = 7,3), 4,79-4,91 (3H, m), 5,09 (1H, d, J = 14,8), 5,76 (1H, s), 5,90-6,10 (1,6 H, m), 6,17 (0,4H, br.s), 6,61-6,66 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,26-7,44 (6H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,20-8,24 (2H, m), 8,49 (1H, s), 9,01 (0,8H, br.d, J = 3,6), 9,12 (0,2 H, br.s), 10,16 (0,8H, br.d, J = 4,9), 10,27 (0,2H, br. s); FAB-MS: 673 (M-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 1,79 (véase el ejemplo D).

60

Los compuestos siguientes, en los ejemplos 5.1-5.7, se obtuvieron en concordancia con una forma análoga a la del ejemplo 5.

65

## ES 2 238 341 T3

5.1.

Cloruro de [[N-metil-N-fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

5

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS-601 (M-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 1,10 (véase el ejemplo D).

10 5.2.

Clorhidrato del cloruro de [[N-metil-N-3-(acetoximetil)piridin-2-il]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

15 Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS-688 (M-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,82 (véase el ejemplo D).

<sup>1</sup>H-NMR, (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50-1,88 (3H, m), 2,02 (3H, m), 3,18 (3H, br. s), 4,16 (1H, m), 4,70-5,12 (4H, m), 6,80 (1H, m), 7,05-7,48 (4H, m), 7,91 (3H, br.d, J = 8,3 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,46 (2H, br. s), 9,21 (1H, m), 10,4 (1H, m).

20 5.7.

25 Yoduro de [[N-2-(metil)fenil-N-2-(acetoxi)etil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

30 FAB-MS-687 (M-I)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 1,79 (véase el ejemplo D).

### Ejemplo 6

35 Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilaminometil)fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

a) Preparación del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonil-isopropilaminometil)fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

40 Se procedió a añadir, a una solución de éster 1-cloroetílico del ácido [N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonil-isopropilamino)metil)fenil]carbámico (143 mg, 0,342 mmol) en acetonitrilo (1 ml), el compuesto de azol (163 mg, 0,372 mmol), y una cantidad catalítica de yoduro sódico, a una temperatura de 70°C. Después de haber procedido a agitar durante el transcurso de toda la noche, se eliminó el disolvente, y se extrajo con acetato de etilo. Se procedió a lavar la fase orgánica, con agua y salmuera. El disolvente, se eliminó bajo la acción de vacío. El residuo, se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo a 10% en metano 1-diclorometano), para proporcionar cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(tert.-butoxicarbonil-isopropilaminometil)-fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io (155 mg, 0,189 mmol, 51%), como una materia amorfa, de color blanquecino.

50 b) Preparación del clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilaminometil)fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

55 Se procedió a añadir, a una solución (1 ml) de cloruro de 1-[[N-metil-N-2-((tert.-butoxicarbonil)isopropilaminometil)fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io (148 mg, 0,180 mmol) en acetato de etilo (1 ml), una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo 4N (1 ml), a la temperatura ambiente. Después de haber procedido a agitar durante un transcurso de tiempo de 2 horas, el precipitado, se filtró, y se lavó con acetato de etilo. Se procedió a secar el precipitado, para proporcionar clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilaminometil)-fenil]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io (137 mg, 0,180, cuant.), como una materia amorfa, de color blanquecino.

60 Forma física: materia en forma de polvo, amorfa, blanquecina;

FAB-MS: 686 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (DMSO): δ 1,10 ~ 1,64 (12H, m), 3,10 ~ 3,30 (3H, m), 3,79 ~ 4,28 (2H, m), 4,56 ~ 5,22 (5H, m), 6,59 ~ 6,84 (1H, m), 7,02-7,49 (6H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,25 Hz), 8,20 (2H, d, J = 7,92 Hz), 8,48 (1H, s), 9,08 ~ 9,39 (3H, m), 10,35 ~ 10,62 (1H, m).

## ES 2 238 341 T3

Los siguientes compuestos, en los ejemplos 6.1. - 6.3., se obtuvieron en concordancia con una forma análoga a los del ejemplo 6.

6.1.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilamino)metil]-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Forma física: materia en forma de polvo, amorfa, incolora;

FAB-MS:672 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (DMSO): δ 1,09 ~ 1,39 (6H, m), 1,82 (3H, brs), 3,30 (1H, brs), 3,98 ~ 4,20 (3H, m), 4,78 (1H, dd, J = 4,95, 9,51 Hz), 5,08 (2H, d, J = 14,18 Hz), 6,73 ~ 6,92 (1H, m), 7,05 ~ 7,48 (7H, m), 7,58-7,68 (1H, m), 7,92 (2H, d, J = 7,92 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,25 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,97 Hz), 9,17-9,37 (3H, m), 9,96 (1H, brs), 10,50 (1H, d, J = 13,86 Hz).

6.2.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-2-[pentano-3-ilamino)metil]-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Forma física: materia en forma de polvo, amorfa, incolora;

FAB-MS:700 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (DMSO): δ 0,78 ~ 0,97 (6H, m), 1,07 ~ 1,28 (3H, m), 1,59 ~ 1,90 (4H, mn), 2,96 (1H, brs), 4,08 ~ 4,19 (3H, m), 4,79 (1H, dd, J = 4,28, 9,51 Hz), 5,08 (2H, d, J = 14,18 Hz), 6,74 ~ 6,99 (2H, m), 7,08 ~ 7,46 (6H, m), 7,92 (1H, dd, J = 1,32, 3,25 Hz), 8,19 (2H, d, J = 8,58 Hz), 8,48 (2H, d, J = 2,97 Hz), 9,21 (1H, brs.), 9,30 (1H, s), 10,00 (1H, brs), 10,54 (1H, d, J = 16,8 Hz).

6.3.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)metil]-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Forma física: materia en forma de polvo, amorfa, incolora;

FAB-MS: 658 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR, (DMSO): δ 1,13 ~ 1,32 (4H, m), 1,48 ~ 1,65 (2H, m), 1,78 ~ 1,96 (1H, m), 3,08 ~ 3,32 (4H, brs), 3,80 ~ 4,25 (3H, m), 4,70 ~ 4,89 (1H, m), 5,06 (1H, d, J = 13,85 Hz), 6,38 (1H, brs), 6,58 ~ 6,84 (1H, m), 7,05 ~ 7,52 (7H, m), 7,72 ~ 8,15 (1H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,24 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8,25 Hz), 8,49 (1H, s), 9,08 ~ 9,42 (1H, m), 9,78 (1H, brs), 10,30 ~ 10,77 (1H, m).

Ejemplo 7

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

a) Preparación del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

Se procedió a disolver éster 1-cloroetilico del ácido [N-metil-N-3((tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbámico (q) (55 g, 0,132 mol, 1,4 eq.) y el compuesto de azol del ejemplo 5a) (41,2 g, 0,0944 mol), en CH<sub>3</sub>CN (350 ml), y se calentó a una temperatura de 45-50°C. Se procedió a añadir NaI (19,7 g, 0,131 mol, 1,4 eq.) a la solución, y se agitó durante un transcurso de tiempo de 15 horas. Después de proceder a enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ((eluyente: desde un gradiente de AcEt hasta AcOEt / MeOH (10/l, v/v), para proporcionar el producto del epígrafe, como su forma correspondiente al yoduro (78,7%, 88,4% de rendimiento productivo).

Se procedió a disolver el yoduro (66,5 g, 0,07 mmol) en MeOH (300 ml), y se añadió agua destilada (200 ml), a una temperatura de 0°C, y una resina intercambiadora de iones, fuerte [Dia Ion SA10A (200 g)]. La mezcla, se agitó utilizando un evaporador. Después de un tiempo de 1 hora, la mezcla, se filtró, se lavó con metanol, y se evaporó el filtrado. El residuo obtenido, se diluyó con agua (200 ml), salmuera (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica, se extrajo con acetato de etilo y, la capa combinada de acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró bajo la acción de presión reducida. El residuo obtenido, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice ((eluyente: DCM / MeOH (10/l, v/v), para proporcionar el producto del epígrafe (52,1 g, 86,7% de rendimiento productivo).

## ES 2 238 341 T3

b) *Preparación del clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Se procedió a disolver éster cloruro de 1-[[N-metil-N-3[(tert.-butoxicarbonilmetilamino)acetoximetil]-piridin-il]-carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io (51,5 g, 0,06 mol), en acetato de etilo seco (900 ml), y se enfrió a una temperatura de 0°C. A esta solución, se le añadió, por procedimiento de goteo, 4N-HCl/EtOAc (0,8 mol, 200 ml). La mezcla, se agitó vigorosamente, durante 4 horas, a la temperatura ambiente. Después de filtración, el filtrado, se lavó con EtOAc, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. El sólido de color blanco obtenido, se secó mediante N<sub>2</sub>, durante 2 días, y se secó adicionalmente, a una temperatura de 70°C, bajo la acción de presión reducida, durante 24 horas. El sólido secado, se disolvió en agua destilada (2 l), y se lavó con diclorometano (2l x 5) y hexano (1 l x 2), y secó por congelación la capa de agua, para proporcionar el producto final (32,8 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (3H, d, J = 6,1), 1,72 (3H, br.s), 2,58 (3H, d, J = 4,0), 3,21 (3H, s), 3,94 (2H, d, J = 2,8), 4,16 (1H, q, J = 6,1), 4,85-4,90 (1H, m), 5,08-5,14 (1H + 2H, m), 6,84 (1H, q, J = 6,0), 7,14-7,17 (2H, m), 7,18-7,27 (1H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,4), 8,00 (1H, d, J = 6,8), 8,16 (2H, d, J = 8,4), 8,28 (1H, s), 8,44-8,48 (1H, m), 9,17 (1H, s), 10,47 (1H, d, J = 18,0): FAB-MS: m/z 717 (M-2HCl-Cl)<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos, en los ejemplos 7.1. - 7.23., se obtuvieron en concordancia con una forma análoga a los del ejemplo 7.

7.1.

*Clorhidrato del cloruro de [[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 702 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,78 (véase el ejemplo D).

7.2.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 716 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,75 (véase el ejemplo D).

7.3.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-4,5-difluorofenil]carbamoiloxi]-etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 752 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,94 (véase el ejemplo D).

7.4.

*Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-4-fluoro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 734 (M-HCl-I)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,83 (véase el ejemplo D).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 1,15 ~ 1,30 (3H, m), 1,49 ~ 1,61 (3H, m), 1,79 ~ 1,89 (1H, m), 2,52 ~ 2,65 (3H, m), 3,05 ~ 3,21 (4H, m), 3,98 ~ 4,22 (2H, m), 3,67 ~ 5,25 (5H, m), 6,66 ~ 6,93 (1H, m), 7,03 ~ 7,53 (4H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,24 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,25 Hz), 8,48 (1H, brs), 9,06 ~ 9,30 (1H, m), 9,32 ~ 9,62 (2H, m), 10,32 ~ 10,53 (1H, m).

7.5.

*Clorhidrato del yoduro de [[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-4,5-dimetoxi-fenil]carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

## ES 2 238 341 T3

FAB-MS: m/z 762 (M-HCl-I)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,79 (véase el ejemplo D).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,18 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,50 (3H, br.s), 3,12 (3H, br.s), 3,65-4,18 (1H, m), 4,79-5,12 (2H, m), 5,90-7,38 (7H, m), 7,92 (2H, br.d, J = 8,2 Hz), 8,21 (2H, br. d, J = 8,2 Hz), 8,50 (1H, br.s.), 9,05 (1H, br.s), 9,45 (2H, br.s), 10,2 (1H, br.s).

7.6.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-5-fluoro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 734 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,80 (véase el ejemplo D).

7.7.

*Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-6-metil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia sólida, de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 731 (M-H)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,70 (véase el ejemplo D).

7.8.

*Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-4-cloro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia sólida, de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 750 (M-HCl-I)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,70 (véase el ejemplo D).

7.9.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-(metilamino)acetoxietil-N,-2,4-difluoro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 732 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,76 (véase el ejemplo D).

7.10.

*Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-(metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-cloro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 750 (M-HCl-I)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,60 (véase el ejemplo D).

7.11.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil-5-nitro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 761 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,83 (véase el ejemplo D).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ 1,10 ~ 1,31 (4H, m), 1,45 ~ 1,65 (2H, m), 1,79 ~ 1,96 (2H, m), 3,08 ~ 3,30 (4H, m), 3,95 ~ 4,25 (4H, m), 4,65-4,90 (1H, m), 4,99 ~ 5,25 (1H, m), 6,63 ~ 6,89 (1H, m), 7,05 ~ 7,46 (4H, m), 7,78 ~ 8,04 (4H, m), 8,12 ~ 8,39 (4H, m), 8,5 (1H, s), 9,02 ~ 9,38 (1H, m), 9,60 (1H, br.s.), 10,31 ~ 10,69 (1H, m).

## ES 2 238 341 T3

7.13.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-fluoro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 734 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,77 (véase el ejemplo D).

7.14.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-ciano-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, de tonalidad amarillo pálido;

LC-MS: m/z 741 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,50 (véase el ejemplo D).

7.15.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-cloro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 750 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,88 (véase el ejemplo D).

7.16.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-4-ciano-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 741 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,82 (véase el ejemplo D).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1,22-2,00 (6H, m), 2,73-2,77 (6H, m), 2,3-3,4 (1H, m), 3,88-4,10 (3H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 5,06-5,24 (2H, m), 5,29-5,33 (1H, m), 7,00-7,30 (3H, m), 7,40-7,56 (1H, m), 7,73-7,85 (3H, m), 7,86-7,95 (1H, m), 8,10-8,22 (4H, m), 8,80-9,05 (1H, m).

7.17.

*Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-trifluorometil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 784 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 1,09 (véase el ejemplo D).

7.18.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(amino)acetoximetil-3-cloro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 736 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,83 (véase el ejemplo D).

7.19.

*Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-cloro-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io*

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 764 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,91 (véase el ejemplo D).

## ES 2 238 341 T3

7.20.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(amino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

5

Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 703 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>; Factor de relación del tiempo de retención en HPLC: 0,70 (véase el ejemplo D).

10 7.21.

Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-metil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

15 Forma física; materia en forma de polvo, incolora, amorfa;

FAB-MS: m/z 730 (M-HCl-I)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,50-1,86 (3H, m), 2,32-2,55 (6H, m), 3,12 (3H, m), 3,82-4,20 (3H, m), 4,75-5,30 (4H, m), 6,66-7,38 (7H, m), 7,93 (2H, br., d, J = 8,3 Hz), 8,22 (2H, br. d, J = 8,3 Hz), 8,47 (1H, br.s), 9,20 (1H, m), 10,5 (1H, m).

20

7.22.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etoxicarbonil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

25

Forma física; materia sólida, de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 774 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>.

30 7.23.

Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-pivaloil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io

35 Forma física; materia sólida, de tonalidad amarillo claro;

LC-MS: m/z 786 (M-HCl-Cl)<sup>+</sup>.

### Ejemplo A

40

*Fabricación de ampollas secas, para la administración intramuscular*

Se prepara un liofilizado de 0,5 g de clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io, de la forma usual, y se llena en una ampolla. Previamente a la administración, el liofilizado, se trata con 2,5 ml de una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína al 2%.

45

### Ejemplo B

50 Se procedió a fabricar cápsulas de gelatina, de una forma conocida de "per se", y las cuales contenían los siguientes ingredientes:

55	a) Clorhidrato del cloruro de (1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-io	100 mg
	b) Lactosa	56 mg
	c) Celulosa cristalina	30 mg
60	d) Ácido silícico, anhidro, suave	10 mg
	e) Talco	3 mg
	f) Estearato magnésico	1 mg
		<hr/> Total 200 mg

65

## ES 2 238 341 T3

### Ejemplo C

Se procedió a fabricar tabletas, de una forma conocida de “*per se*”, y las cuales contenían cada una los siguientes ingredientes:

5	a)	Clorhidrato del cloruro de (1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoilo]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1-H-[1,2,4]-triazol-4-ilo	100 mg
10	b)	Lactosa	60 mg
	c)	Almidón de maíz	20 mg
	d)	Glicolato de almidón, sódico	10 mg
	e)	Polivinilpirrolidona	6 mg
15	f)	Talco	3 mg
	g)	Estearato magnésico	1 mg
			<hr/> Total 200 mg

### 20 Ejemplo D

Condición de HPLC y factor de relación del tiempo de retención del compuesto de la fórmula general (I)

#### Condición de HPLC

##### 25 1. Columna analítica:

YMC-Pack DS-AM (AM-313) 5 mm, 120 A

30 250 x 6,0 mm I.D. (N° 062505696(W)

con precolumna:

YMC Guardpack ODS-AM, 5 mm, 120 A

35 10 x 50 mm I.D. (N° 4099 (W)

##### 2. Eluyente:

40 MeOH/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/AcOH = 65 : 10 : 25 : 0,1 (v/v)

el cual contiene:

1 g/l de 1-nonanosulfonato sódico: fase móvil A ó

45 1 g/l de 1-heptanosulfonato sódico: fase móvil B ó

1 g/l de 1-pentanosulfonato sódico: fase móvil C ó

50 1 g/l de 1-hexanosulfonato sódico: fase móvil D

##### 3. Caudal de flujo: 1,1 ml/l

##### 4. Detección: Longitud de onda de la fluorescencia:

55 Excitación: 280 nm

Emisión: 350 nm

##### 5. Volumen de inyección: 7 µl

#### 60 Instrumentos

1. Bomba A: LC-10AS (Shimadzu), Bomba B: LC-6A (Shimadzu)

65 2. Detector: FP-920 (JASCO)

3. Inyector: SCL-10 A / SIL-10 A (Shimadzu), tiempo de carrera: 18-30 minutos



## ES 2 238 341 T3

4. Válvula de conmutación: PT-8000 (TOSOH)

5. Integrador: HPLC Chemstation

5 Factor de relación del tiempo de retención del compuesto de la fórmula general (I)

Factor de relación del tiempo de retención:

$$\frac{\text{Tiempo de retención del compuesto de la fórmula general (I)}}{\text{Tiempo de retención del compuesto standard del ejemplo 5 a)}$$

Compuesto standard del ejemplo 5 a):

(2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol.

Tiempo de retención del compuesto standard del ejemplo 5 a):

13,2 minutos para la fase móvil A

12,6 minutos para la fase móvil B

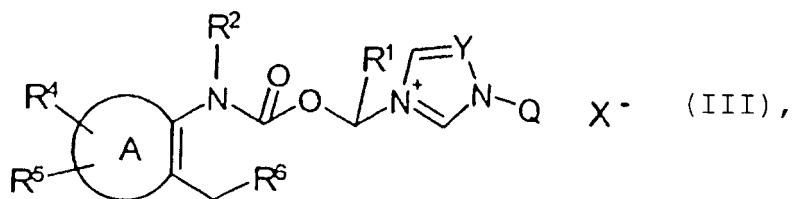
14,1 minutos para la fase móvil C

13,0 minutos para la fase móvil D

Resultados de HPLC		
Nº de ejemplo	Fase móvil	Factor de relación del tiempo de retención
5	A	1.79
7	B	0.77
5.1.	B	1.10
5.2.	B	0.82
5.7.	B	1.79
7.1.	B	0.78
7.2.	B	0.75
7.3.	B	0.94
7.4.	B	0.83
- 7.5.	B	0.79
7.6.	B	0.80
7.7.	D	0.70
7.8.	D	0.70
7.9.	B	0.76
7.10.	B	0.60
7.11.	B	0.83
7.13.	B	0.77
7.14.	C	0.50
7.15.	B	0.88
7.16.	B	0.82
7.17.	A	1.09
7.18.	B	0.83
7.19.	B	0.91
7.20.	B	0.70

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (III);



15 en donde,

R<sup>1</sup>, es hidrógeno o alquilo,

20 R<sup>2</sup>, es hidrógeno, alquilo, alquilcarboniloxialquilo, acoxicarbonilo, alquilcarbonilo, mono- ó dialquilminoalquilcarboniloxialquilo;

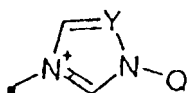
R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxi, alcoxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, aminosulfonilo, o sulfo;

25 R<sup>6</sup>, es hidroxi, alcoxicarbonilalquilamino, alcoxi-carbonilamino, amino, alquilamino, alquilcarboniloxi, alcovicarbonilalquilamino-alquilcarboniloxi, alcovicarbonil-amino-alquilcarboniloxi, alquilaminoalquilcarboniloxi, aminoalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilalquil-amino, aciloxi, acilamino, acilalquilamino;

30 el grupo

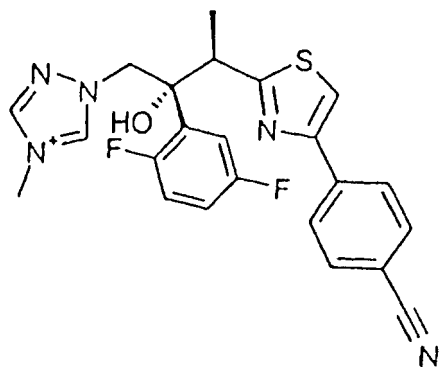


es fenilo o piridini-2-flo;



X<sup>-</sup>

45 es



y,

65 X<sup>-</sup>, es un anión farmacéuticamente aceptable,

en donde,

## ES 2 238 341 T3

“acilo”, se refiere a un residuo representado por la fórmula  $R^7CO-$  ó  $(R^8O)_2PO-$ , en donde,  $R^7$ , es hidrógeno, alcoxi, alquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, o fenilo, y  $R^8$ , es hidrógeno o alquilo,

5 “alquilo”, se refiere a un radical hidrocarburo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

“alcoxi”, se refiere a una cadena de  $-O$ -alquilo, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono,

10 “halógeno”, significa flúor, cloro o bromo y,

“alquiltio”, se refiere a un cadena de  $-S$ -alquilo, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, así como sales, hidratos o solvatos, farmacéuticamente aceptables, de la fórmula (III).

15 2. Compuestos, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es hidrógeno o alquilo.

3. Compuestos, según la reivindicación 1 ó 2, en donde,  $R^1$ , es metilo.

20 4. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde,  $R^2$ , es hidrógeno o alquilo.

5. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde,  $R^2$ , es alquilo.

6. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, X, es halógeno.

25 7. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, X, es cloro.

8. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alcoxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y nitro.

30 9. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , se seleccionan, de una forma independiente, de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno y alcoxi.

10. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , son hidrógeno.

35 11. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde,  $R^6$ , es alquilamino, alquilcarboniloxi, alquilaminoalquilcarboniloxi ó amino-alquilcarboniloxi.

40 12. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde,  $R^6$ , es alquilaminoalquil-carboniloxi.

13. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde, el grupo



50 es fenilo ó piridin-2-ilo.

14. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde, el grupo

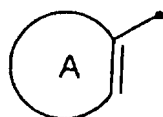


60 es piridin-2-ilo.

15. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde,

$R^1$ , es alquilo;

65  $R^2$ , es alquilo;



5

es piridin-2-ilo.

$X^-$ , es halógeno;

10

$R^4$  y  $R^5$ , son hidrógeno;

$R^6$ , es alquilaminoalquilcarboniloxi;

15

así como sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de éstos.

16. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, seleccionados de entre el grupo consistente en

20

a) Cloruro de [[N-metil-N-2-(acetoximetil)fenil]-carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-(1,2,4)triazol-4-io,

b) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(isopropilaminometil)fenil]-carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

25

c) Diclorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetilmetil]-piridin-2-il]carbamoiloxi]-etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

d) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]-piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

30

f) Cloruro de [[N-metil-N-fenil]-carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

g) Diclorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-(acetoximetil)-piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

35

l) Yoduro de [[N-2-(metil)fenil-N-2-(acetoxi)etil]-carbamoiloxi]metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]-triazol-4-io,

40

m) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-2-[(isopropilamino)metil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

n) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-2-[(pentano-3-ilamino)metil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

45

o) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)metil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

p) Clorhidrato del cloruro de [[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

50

q) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-[(metilamino)acetoximetil]fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

r) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-4,5-difluorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

55

s) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-4-fluorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

60

t) Clorhidrato del yoduro de [[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4,5-dimetoxifenil]carbamoiloxi]-metil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

u) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-5-fluorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

65

v) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-6-metilfenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

## ES 2 238 341 T3

w) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil]-4-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

5 x) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-(metilamino)acetoxietil-N-2,4-difluorfenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

y) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoxietil-5-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

10 z) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-nitrofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

bb) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-fluorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

15 cc) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-ciano-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

dd) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

ee) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-4-cianofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

25 ff) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-5-trifluorometil-fenil]carbamoil-oxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

gg) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-2-(amino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

30 hh) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-clorofenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

35 ii) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(amino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

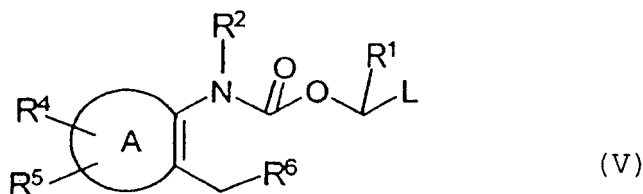
jj) Clorhidrato del yoduro de 1-[[N-metil-N-2-(metilamino)acetoximetil-3-metil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

40 kk) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-etoxicarbonil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

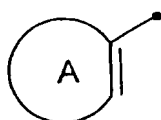
ll) Clorhidrato del cloruro de 1-[[N-pivaloil-N-2-(metilamino)acetoximetil-fenil]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]triazol-4-io,

45 17. Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el cual es el clorhidrato del cloruro de 1-[[N-metil-N-3-[(metilamino)acetoximetil]piridin-2-il]carbamoiloxi]etil-1-[(2R,3R)-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxi-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]butil-1H-[1,2,4]-triazol-4-io.

50 18. Un compuesto de la fórmula (V), el cual es



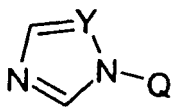
60 en donde, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y el grupo



## ES 2 238 341 T3

son tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y, L, es un grupo saliente.

5 19. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula general (III), tal y como se define en la reivindicación 1, el cual comprende la reacción de un compuesto de azol que posee actividad antifúngica de la fórmula general (II)



10 (II)

en donde, Y y Q, son tal y como se definen en la reivindicación 1,

15 con un compuesto de la fórmula general (V), tal como se define en la reivindicación 18.

20 20. Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, tal y como se obtienen mediante un procedimiento según la reivindicación 19.

21. Una composición farmacéutica, de una forma particular, para su uso como un antifúngico, la cual comprende un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 22. Los compuestos, tal y como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso como sustancias terapéuticas activas, de una forma particular, como sustancias antifúngicamente activas.

30 23. El uso de un compuesto tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medicamento por la profilaxis y / o el tratamiento de infecciones fúngicas.

35

40

45

50

55

60

65

70