

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 924**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05765373 .5**

96 Fecha de presentación: **28.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1767526**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54

Título: **Derivado de arilamidina, sal del mismo y antifúngico que lo contiene**

30

Prioridad:

30.06.2004 JP 2004193386

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

02.01.2013

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

02.01.2013

73

Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5, 3-CHOME, NISHISHINJUKU, SHINJUKU-KU
TOKYO 160-0023, JP**

72

Inventor/es:

**HAYASHI, KAZUYA;
KUNITANI, KAZUTO;
UEHARA, SAYURI y
MORITA, TEIICHI**

74

Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 393 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de arilamidina, sal del mismo y antifúngico que lo contiene

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal de un nuevo derivado de arilamida que tiene actividad antifúngica, y a un agente antifúngico que comprende el mismo como un ingrediente activo.

10 Técnica anterior

Las micosis profundas graves, tales como candidiasis invasiva a menudo resultan ser una enfermedad fatal. Originalmente, se ha considerado que un mecanismo protector principal en el lado de un organismo hospedador para hongos, tal como candida, sería inmunización no específica mediante neutrófilos. Cuando este mecanismo protector funciona normalmente, hay poco riesgo de resultar infectado con hongos. Sin embargo, en los últimos años, un riesgo de sufrir micosis profundas se ha visto estimulado por un aumento en el número de pacientes con enfermedades subyacentes que disminuyen la función inmunológica de un organismo, tal como tumores malignos y SIDA, uso frecuente de agentes anticancerígenos o agentes inmunosupresores, el difícil uso de antibióticos antibacterianos o de la hormona esteroidea, el uso a largo plazo de hiperalimentación venosa central o cateterización venosa y similares (Documento Distinto de Patente 1).

Solo hay 6 agentes, es decir anfotericina B, flucitosina, miconazol, fluconazol, itraconazol y micafungina como agentes para tales micosis profundas. La anfotericina B tiene una acción fungicida extremadamente fuerte; sin embargo, tiene un problema respecto a los efectos secundarios tales como nefrotoxicidad y su uso clínico, por lo tanto, está limitado. La flucitosina se usa muy poco en solitario actualmente porque el agente tiene problemas, por ejemplo, desarrollo de resistencia. La micafungina tiene una baja actividad contra el género *Cryptococcus*. Los otros agentes se denominan genéricamente agente antifúngico de azol, y se usan más frecuentemente actualmente considerando un equilibrio entre eficacia y seguridad, aunque su acción antifúngica tiende a ser generalmente inferior en comparación con la de la anfotericina B (Documento Distinto de Patente 2).

Actualmente, se ha detectado *Candida albicans* (*C. albicans*) resistente a fluconazol con una alta frecuencia en lesiones por candidiasis orofaríngea de pacientes con SIDA a los que se ha administrado repetidamente fluconazol. Lo que es más, la mayoría de cepas resistentes muestran resistencia cruzada a itraconazol y otros agentes de azol. Adicionalmente, también se ha informado de que tales cepas resistentes se aíslan de pacientes que no padecen SIDA que han desarrollado candidiasis mucocutánea crónica o candidiasis profunda (Documento Distinto de Patente 3). Los problemas respecto a resistencia afectan gravemente a la gestión de pacientes con micosis profunda, cuyo número ha aumentado de forma continuada (Documento Distinto de Patente 3).

[Documento Distinto de Patente 1]: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), Vol. 17: pág. 265-266, 1990

[Documento Distinto de Patente 2]: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), Vol. 21: pág. 277-283, 1994

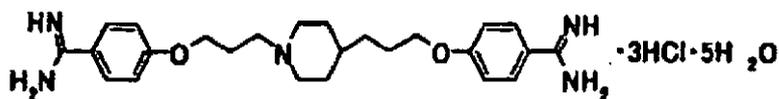
[Documento Distinto de Patente 3]: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), Vol. 28: pág. 51-58, 2001

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Se desea en gran medida un agente antifúngico cuyo mecanismo de acción difiera de aquellos de los agentes existentes y que sea eficaz incluso contra hongos resistentes a agentes de azol que tengan efectos secundarios reducidos. El documento WO03/074476 describe que un derivado de arilamidina tiene actividades antifúngicas fuertes y es útil como un agente antifúngico; sin embargo, hay una necesidad de un compuesto que tenga efectos secundarios más reducidos y propiedades físicas mejoradas tales como higroscopicidad y deliquesencia y, además, un compuesto que tenga también un efecto excelente contra protozoos y similares.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos en tales circunstancias, los presentes inventores han descubierto que un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



tiene una excelente estabilidad química aunque no tiene deliquesencia o higroscopicidad y es adecuado como sustancia farmacéutica y, adicionalmente, tiene excelentes actividades contra protozoos, consiguiendo de esta manera la invención.

aralquilideno, un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilideno, un grupo diarilfosforilo, un grupo diaralquilfosforilo, un grupo alquilo heterocíclico que contiene oxígeno, y un grupo sililo sustituido.

5 Los grupos protectores de hidroxilo abarcan todos los grupos convencionales que pueden usarse como grupos protectores para un grupo hidroxilo e incluyen, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo oxicarbonilo heterocíclico, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloalquilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

10 Los grupos protectores de amidino abarcan todos los grupos convencionales que pueden usarse como grupos protectores para un grupo amidino e incluyen, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo aralquiloalquilo, un grupo ariltio, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo cicloalquiloxicarbonilo, un grupo alquiltiocarbonilo, un grupo dialquilaminoalquilideno, un grupo aralquilideno, un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, un grupo cicloalquilideno, un grupo alquiheterocíclico que contiene oxígeno y un grupo sililo sustituido.

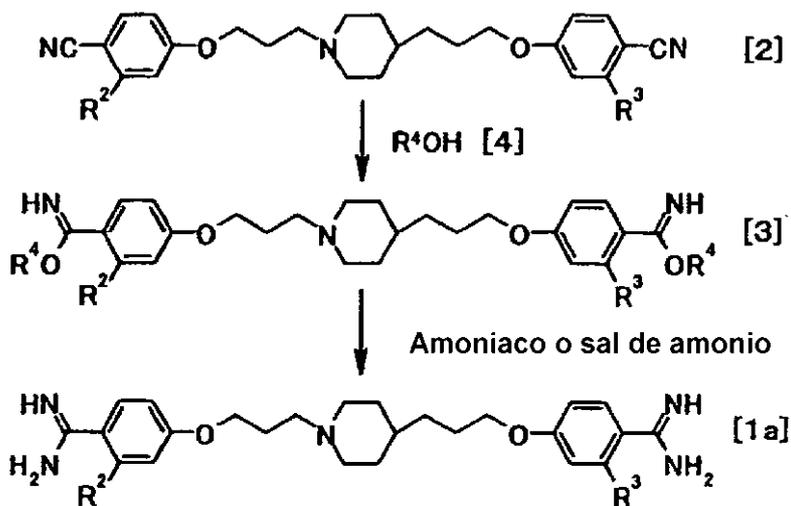
20 Los sustituyentes para un grupo amidino incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido con un grupo acilo, y grupos alcoxi y aralquiloxi opcionalmente sustituidos.

Los grupos salientes incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo, y un grupo aciloxi.

25 Un método para producir el compuesto de la invención se describe después.

El compuesto de la invención se produce combinando métodos conocidos por sí mismos y, por ejemplo, mediante los métodos de producción dados a continuación.

30 (Método de producción 1)



en la que R^4 representa un grupo alquilo inferior; y cada uno de R^2 y R^3 es un átomo de hidrógeno.

35 El compuesto de fórmula general (1a) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (2) con el compuesto de fórmula general (4) para convertirlo en el compuesto de fórmula general (3), seguido de reacción del compuesto de fórmula general (3) con amoniaco o una sal de amonio. Esta reacción puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en el documento WO96/16947 y J. Org. Chem., 64: 12-13, 1999, o por un método equivalente a este.

40 Esta serie de reacciones se describirá ahora en detalle.

(1-1)

45 El compuesto de fórmula general (3) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (2) con el compuesto de fórmula general (4) en presencia de un ácido.

El disolvente usado en esta reacción no está limitado particularmente, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxanos, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol, y monometiléter de etilenglicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; y ácidos carboxílicos tales como ácido acético. Estos pueden usarse en forma de una mezcla. El compuesto de fórmula general (4) puede usarse también como disolvente.

Un ejemplo del ácido usado en la reacción incluye cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico, y la cantidad de uso del mismo es de 1 a 200 veces en moles, preferentemente de 5 a 100 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (2).

En la reacción, la cantidad de uso del compuesto de fórmula general (4) puede ser de 2 a 1.000 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (2) y preferentemente se usa como disolvente.

La reacción puede realizarse de -30 a 150 °C, preferentemente de 10 a 50 °C durante 30 minutos a 24 horas.

(1-2)

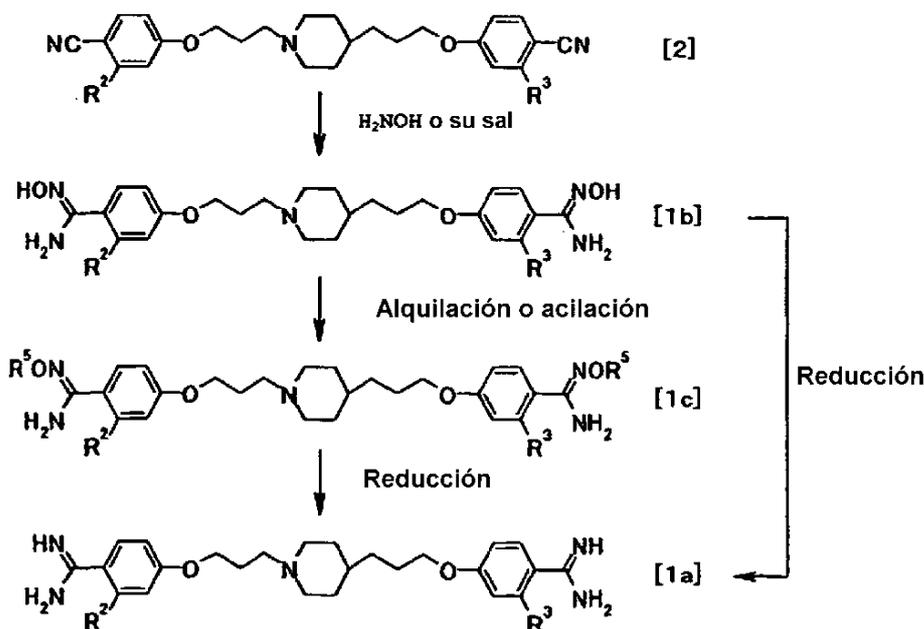
El compuesto de fórmula general (1a) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (3) con amoniaco o una sal de amonio.

El disolvente usado en esta reacción no está limitado particularmente, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxanos, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; heteroaromáticos tales como piridina y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

Los ejemplos de la sal de amonio incluyen cloruro de amonio, bromuro de amonio y acetato de amonio. La cantidad de uso de amonio o la sal de amonio puede ser de 3 a 100 veces en moles, preferentemente de 3 a 10 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (3).

La reacción puede realizarse de 0 a 150 °C, preferentemente de 20 a 120 °C durante un minuto a 24 horas.

(Método de producción 2)



en la que R⁵ representa un grupo acilo, alquilo inferior o aralquilo opcionalmente sustituido; y R² y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de fórmula general (1b) puede producirse a partir del compuesto de fórmula general (2). El compuesto de fórmula general (1b) puede alquilarse o acilarse después para producir el compuesto de fórmula general (1c). El compuesto de fórmula general (1c) puede reducirse adicionalmente para producir el compuesto de fórmula general (1a). Además el compuesto de fórmula general (1b) puede reducirse para producir el compuesto de fórmula general (1a). Estas reacciones pueden realizarse por los métodos descritos, por ejemplo, en Tetrahedron, 51: 12047-12068, 1995; Synthetic Communication, 26: 4351-4367, 1996; Synthesis, 16: 2467-2469, 2003; Heterocycles, 60:1133-1145, 2003; y Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 12: 1203-1208, 2002, o por métodos equivalentes a los mismos.

Esta serie de reacciones se describirá ahora en detalle.

(2-1)

El compuesto de fórmula general (1b) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (2) con hidroxilamina o su sal en presencia o ausencia de una base.

El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; heteroaromáticos tales como piridina y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

Los ejemplos de la base usada en la reacción, si se desea, incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; sales inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico y carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina y piridina.

La cantidad de uso de la base puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferentemente de 2 a 20 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (2).

Los ejemplos de la sal de hidroxilamina incluyen clorhidratos y sulfatos.

La cantidad de uso de hidroxilamina o su sal puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferentemente de 2 a 20 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (2).

La reacción puede realizarse de 0 a 150 °C, preferentemente de 50 a 150 °C durante un minuto a 24 horas.

(2-2)

El compuesto de fórmula general (1c) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (1b) con un derivado reactivo o un agente de alquilación en presencia o ausencia de una base.

El disolvente usado en esta reacción no está limitado particularmente, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

Los ejemplos del derivado reactivo incluyen anhídridos de ácido tales como óxido de acetilformilo, anhídrido acético, anhídrido tricloroacético, y anhídrido trifluoroacético; anhídridos de ácido mixtos de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético con ésteres monoalquílicos de ácido carbónico tales como clorocarbonato de etilo y clorocarbonato de isobutilo; anhídridos de ácido mixtos de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético con ácidos orgánicos tales como ácido pivalico; cloruros de ácido tales como cloruro de acetilo, cloruro de tricloroacetilo y cloruro de trifluoroacetilo; bromuros de ácido tales como bromuro de acetilo y ésteres activos tales como éster de p-nitrofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida y éster de N-hidroxi-ftalimida. Estos derivados reactivos pueden usarse sin aislamiento.

El derivado reactivo puede generarse en el sistema usando un agente de acoplamiento. Los ejemplos de agente de acoplamiento incluyen carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos tales como carbonildiimidazol; azidas ácidas tales como difenilfosforil azida; cianuros ácidos tales como cianuro de dietilfosforilo; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina;

hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio; y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

5 Los ejemplos del agente de alquilación incluyen alquilos halogenados tales como yoduro de metilo y yoduro de etilo; aralquilos halogenados tales como cloruro de bencilo y bromuro de bencilo; y sulfatos tales como dimetil sulfato.

10 Los ejemplos de la base usada en la reacción, si se desea, incluyen alcóxidos metálicos tales como, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; sales inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina y piridina.

Las cantidades de uso del derivado reactivo, agente de alquilación y base pueden ser cada uno de 2 a 100 veces en moles, preferentemente de 2 a 10 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (1b).

15 La reacción puede realizarse de -20 a 100 °C, preferentemente de 0 a 50 °C durante un minuto a 24 horas.

(2-3)

20 El compuesto de fórmula general (1a) puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general (1b) a una reacción de reducción. Además, el compuesto de fórmula general (1a) puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general (1c) a una reacción de reducción.

Los ejemplos de la reacción de reducción usada aquí incluyen una reacción de hidrogenación catalítica que emplea un catalizador metálico y que emplea reducción de un metal y ácido tal como cinc-ácido acético.

25 Cuando el compuesto de fórmula general (1b) o el compuesto de fórmula general (1c) se somete a una reacción de hidrogenación catalítica, el disolvente usado no está limitado particularmente, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; 30 hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol, y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetoniitrilo; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; 35 heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

Los ejemplos de catalizador metálico incluyen catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, óxido de paladio, hidróxido de paladio y negro de paladio, catalizadores de níquel tales como níquel Raney y óxido de platino y la cantidad de uso de los mismos puede ser de 0,001 a 1 veces (p/p), preferentemente de 0,01 a 0,5 veces (p/p) la 40 del compuesto de fórmula general (1b) o el compuesto de fórmula general (1c).

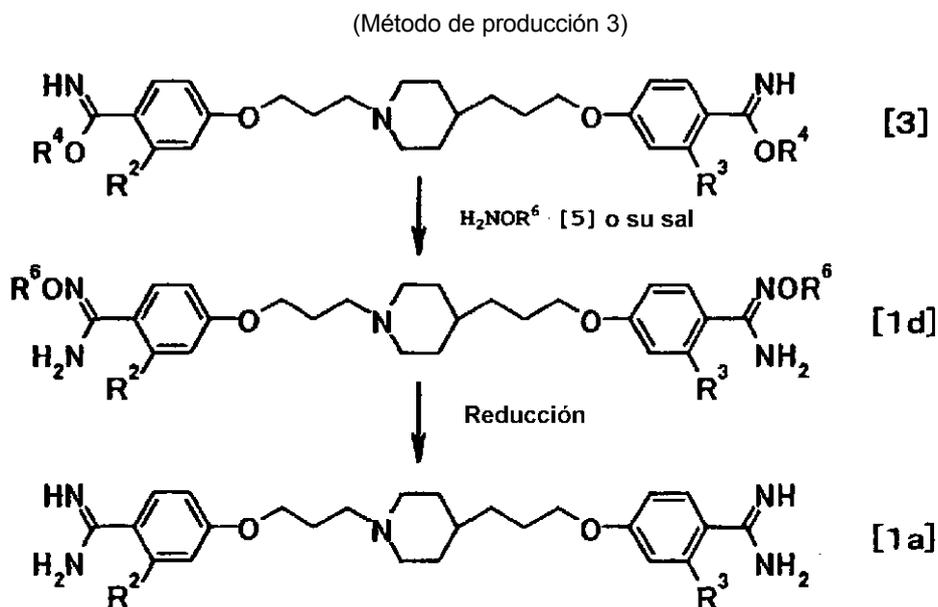
Los ejemplos de agentes reductores distintos de hidrógeno incluyen ácido fórmico; formiatos tales como formiato sódico, formiato de amonio y formiato de trietilamonio; ciclohexeno; y ciclohexadieno y la cantidad de uso de los 45 mismos puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferentemente de 2 a 10 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (1b) o el compuesto de fórmula general (1c).

Cuando el compuesto de fórmula general (1b) se somete a una reacción de hidrogenación catalítica, la presión de hidrógeno puede ser de presión normal a 30 presiones atmosféricas, preferentemente de 2 a 10 presiones 50 atmosféricas.

Cuando el compuesto de fórmula general (1c) se somete a una reacción de hidrogenación catalítica, la presión de hidrógeno puede ser la presión normal.

La reacción puede realizarse de 0 a 200 °C, preferentemente de 0 a 100 °C durante un minuto a 24 horas.

55



en las que R^6 representa un grupo alquilo inferior o aralquilo opcionalmente sustituido; y R^2 , R^3 y R^4 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

5 El compuesto de fórmula general (1d) puede producirse a partir del compuesto de fórmula general (3). Después, el compuesto de fórmula general (1d) puede reducirse para producir el compuesto de fórmula general (1a).

Esta serie de reacciones se describirá ahora en detalle.

10 (3-1)

El compuesto de fórmula general (1d) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (3) con el compuesto de fórmula general (5) o una sal del mismo.

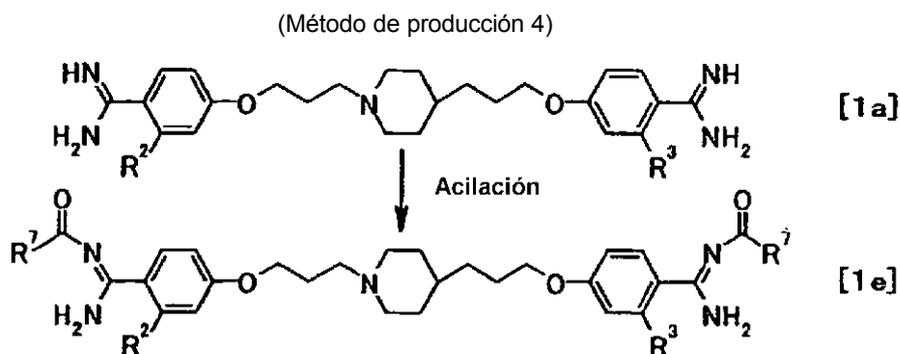
15 Los ejemplos del compuesto de fórmula general (5) incluyen O-metilhidroxilamina y O-bencilhidroxilamina.

Los ejemplos de la sal del compuesto de fórmula general (5) incluyen clorhidratos y sulfatos.

20 Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (1-2).

(3-2)

25 El compuesto de fórmula general (1a) puede producirse reduciendo el compuesto de fórmula general (1d). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-3).

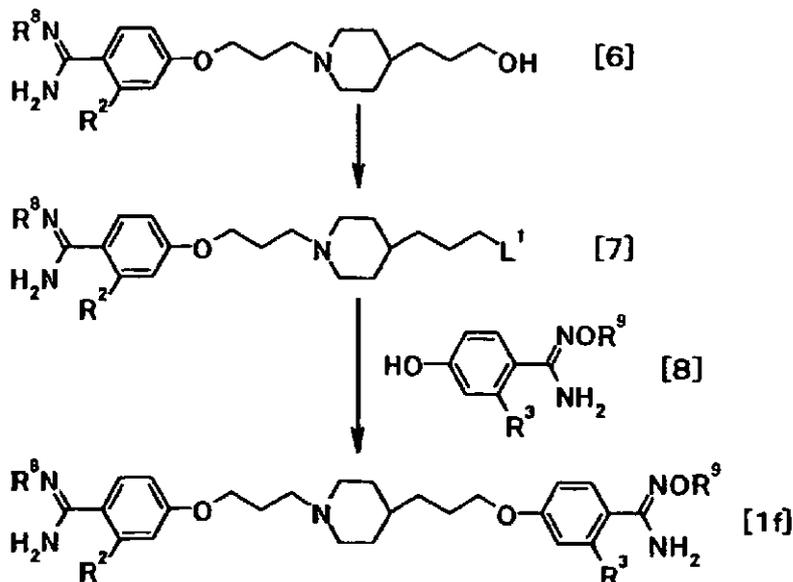


30 en las que R^7 representa un grupo alquilo inferior, aralquilo, arilo, alcoxi, cicloalquiloxi o aralquiloxi opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de fórmula general (1e) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (1a) con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base.

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-2).

(Método de producción 5)



5 en las que R⁸ representa un grupo protector de amidino; R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o aralquilo opcionalmente sustituido; L¹ representa un grupo saliente; y R² y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

10 El compuesto de fórmula general (7) puede producirse a partir del compuesto de fórmula general (6). El compuesto de fórmula general (7) puede hacerse reaccionar después con el compuesto de fórmula general (8) para producir el compuesto de fórmula general (1f).

Esta serie de reacciones se describirá ahora en detalle.

15 (5-1)

El compuesto de fórmula general (7) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (6) en un grupo saliente.

20 Cuando el grupo saliente es un grupo alcanosulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi, el compuesto de fórmula general (6) puede hacerse reaccionar en presencia o ausencia de una base, por ejemplo, con un cloruro de alcanosulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo o un cloruro de arilsulfonilo tal como cloruro de ácido p-toluenosulfónico.

25 Los ejemplos de esta base usados en esta reacción, si se desea, incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina.

30 La cantidad de uso del cloruro de alcanosulfonilo o cloruro de arilsulfonilo puede ser de 1 a 10 veces en moles, preferentemente de 1 a 3 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (6).

Cuando el grupo saliente es un átomo de halógeno, el compuesto de fórmula general (6) puede hacerse reaccionar, por ejemplo, con cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, tribromuro de boro o tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina.

35 Las cantidades de uso de estos reactivos pueden ser cada una de 1 a 10 veces en moles, preferentemente de 1 a 3 veces en moles, basado en el compuesto de fórmula general (6).

40 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción y los ejemplos del mismo incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y heteroaromáticos tales como piridina. Estos pueden

usarse en forma de una mezcla.

(5-2)

- 5 El compuesto de fórmula general (1f) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (7) con el compuesto de fórmula general (8) en presencia o ausencia de una base.

10 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, siempre y cuando no afecte negativamente a la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; heteroaromáticos tales como piridina
15 y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

20 Los ejemplos de la base usada en esta reacción, si se desea, incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina.

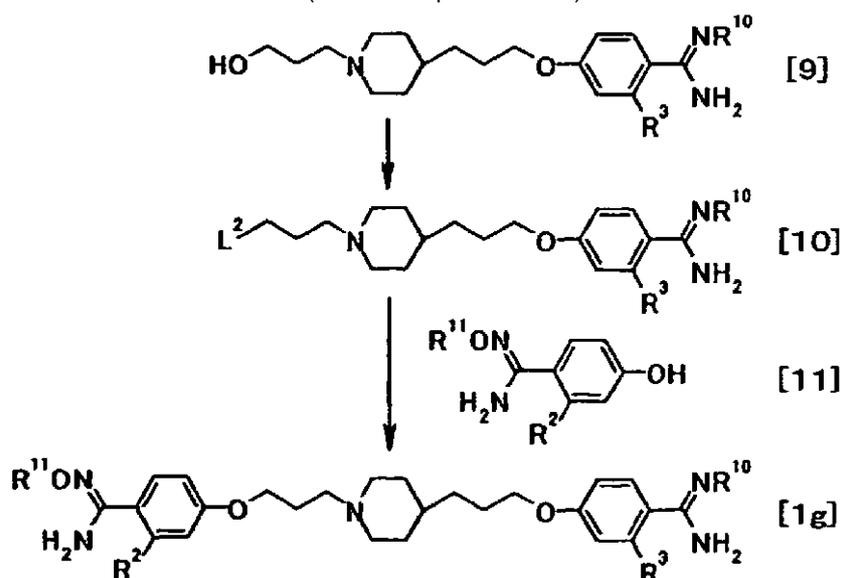
La cantidad de uso de la base puede ser de 1 a 10 veces en moles, preferentemente de 1 a 3 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (7).

- 25 La cantidad de uso del compuesto de fórmula general (8) usado en esta reacción puede ser de 1 a 20 veces en moles, preferentemente de 1 a 5 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (7).

La reacción puede realizarse de 0 a 200 °C, preferentemente de 0 a 150 °C durante un minuto a 24 horas.

- 30 La retirada del grupo protector amidino representado por R⁸ puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3: 494-653, 1999, o un método equivalente a este.

(Método de producción 6)



- 35 en las que R¹⁰ representa un grupo protector de amidino; R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o aralquilo opcionalmente sustituido; L² representa un grupo saliente; y R² y R³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

40 El compuesto de fórmula general (10) puede producirse a partir del compuesto de fórmula general (9). El compuesto de fórmula general (10) puede hacerse reaccionar después con el compuesto de fórmula general (11) para producir el compuesto de fórmula general (1g).

Esta serie de reacciones se describirá ahora en detalle.

45 (6-1)

El compuesto de fórmula general (10) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (9) en un grupo saliente. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (5-1).

5 (6-2)

El compuesto de fórmula general (1g) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (10) con el compuesto de fórmula general (11) en presencia o ausencia de una base. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (5-2).

10

La retirada del grupo protector amidino representado por R^{10} puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3: 494-653, 1999, o por un método equivalente a este.

15

Cada uno de los compuestos en los métodos de producción 1 a 6 descritos anteriormente se usa en forma de una sal, que es la misma sal que la descrita en el compuesto de fórmula (1).

Cada uno de los intermedios de producción obtenidos en los métodos de producción (1) a (6) descritos anteriormente puede usarse también sin aislamiento para la reacción posterior.

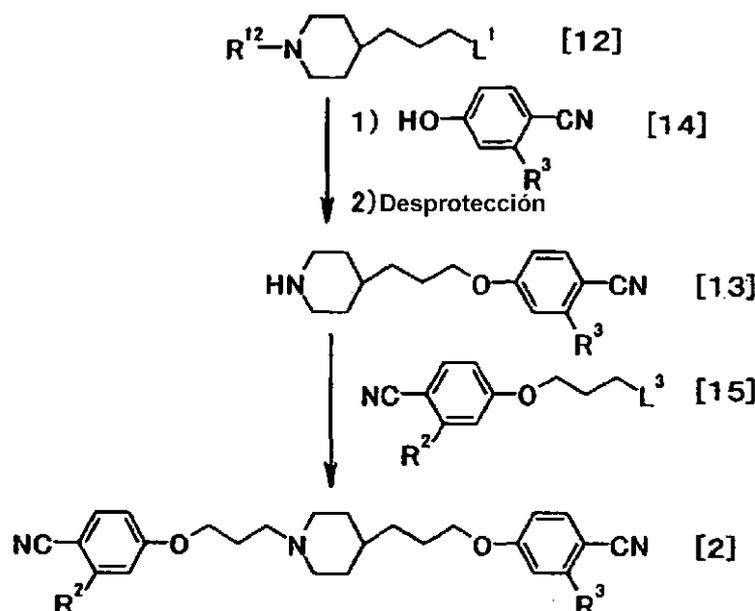
20

Cuando los isómeros (por ejemplo, isómero óptico, isómero geométrico y tautómero) están presentes en los compuestos en los métodos de producción descritos anteriormente, estos isómeros pueden usarse también y pueden emplearse también solvatos, hidratos y cristales en diversas formas.

25

A continuación, se dará la descripción de métodos para producir compuestos de las fórmulas generales (2), (6), (8), (9) y (11) como materias primas en la producción de los compuestos de la invención. Los compuestos de fórmulas generales (2), (6), (8), (9) y (11) se producen combinando métodos conocidos por sí mismos y, por ejemplo, pueden prepararse mediante los siguientes métodos de producción.

(Método de producción A)



30

en la que R^{12} representa un grupo protector de amino; L^3 representa un grupo saliente y R^2 , R^3 y L^1 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

35

Los ejemplos del compuesto de fórmula general (12) incluyen 4-(3-bromopropil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (*J. Med. Chem.*, 46: 2606-2620, 2003), 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (*Tetrahedron*, 55: 11619-11639, 1999), y yoduro de 3-[N-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il]propilo (*J. Med. Chem.*, 37: 2537-2551, 1994). Además, la síntesis puede realizarse combinando métodos conocidos usando 4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo o similares como materia prima.

40

Los ejemplos de compuesto de fórmula general (14) incluyen 4-cianofenol y 4-ciano-3-fluorofenol.

(A-1)

El compuesto de fórmula general (13) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (12) con el compuesto de fórmula general (14) en presencia o ausencia de una base, seguido de desprotección.

5 El disolvente usado en esta reacción no está particularmente limitado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; heteroaromáticos tales como piridina y agua. Estos pueden usarse en forma de una mezcla.

15 Los ejemplos de la base usada en esta reacción, si se desea, incluyen alcóxidos metálicos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y terc-butóxido sódico; bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico e hidruro potásico; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina.

20 La cantidad de uso de la base puede ser de 1 a 10 veces en moles, preferentemente de 1 a 3 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (12).

La cantidad de uso del compuesto de fórmula general (14) usado en esta reacción puede ser de 1 a 20 veces en moles, preferentemente de 1 a 5 veces en moles basado en el compuesto de fórmula general (12).

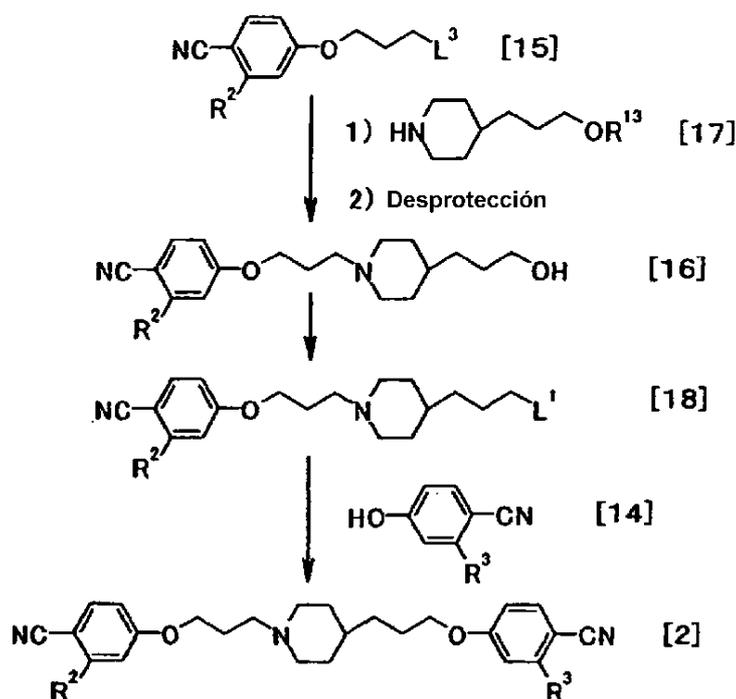
25 La reacción puede realizarse de 0 a 200 °C, preferentemente de 0 a 150 °C durante un minuto a 24 horas.

La retirada del grupo protector de amino representado por R¹² puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3: 494-653, 1999, o por un método equivalente a este.

30 (A-2)

El compuesto de fórmula general (2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (13) con el compuesto de fórmula general (15). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (A-1).

(Método de producción B)



40 en las que R¹³ representa un grupo protector de hidroxilo y R², R³, L¹ y L³ tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto de fórmula general (17) puede producirse combinando métodos conocidos, usando 4-(3-hidroxipropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo o similares como materia prima.

(B-1)

5 El compuesto de fórmula general (16) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (15) con el compuesto de fórmula general (17), seguido de desprotección. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (A-1).

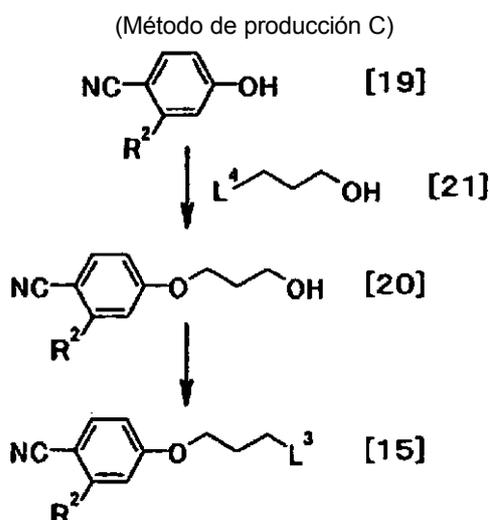
10 La retirada del grupo protector de hidroxilo representado por R^{13} puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3: 494-653, 1999, o por un método equivalente a este.

(B-2)

15 El compuesto de fórmula general (18) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (16) en un grupo saliente. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con un método de producción (5-1).

(B-3)

20 El compuesto de fórmula general (2) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (18) con el compuesto de fórmula general (14). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (A-1).



25 en la que L^4 representa un grupo saliente; y R^2 y L^3 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

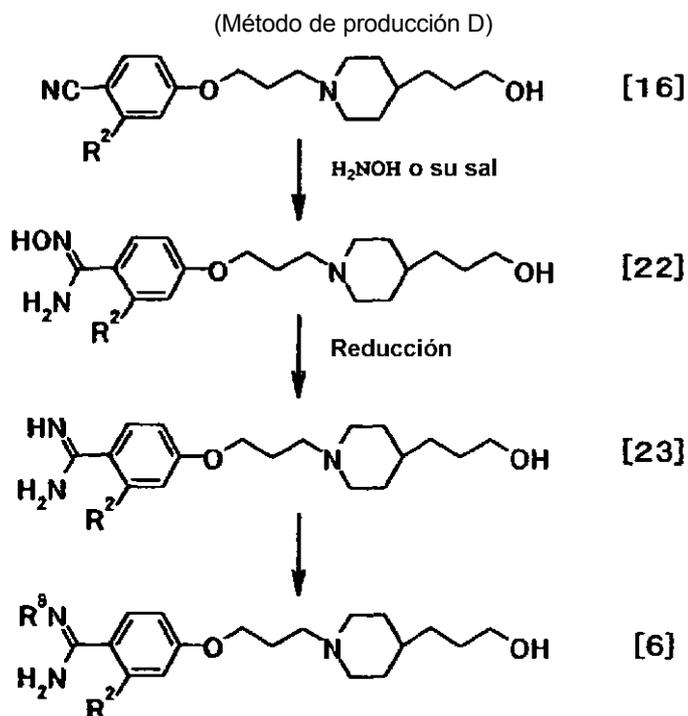
Los ejemplos del compuesto de fórmula general (19) incluyen 4-cianofenol. Los ejemplos del compuesto de fórmula general (21) incluyen 3-bromo-1-propanol.

30 (C-1)

35 El compuesto de fórmula general (20) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (19) con el compuesto de fórmula general (21). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (A-1).

(C-2)

40 El compuesto de fórmula general (15) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula general (20) en un grupo saliente. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (5-1).



en las que R^2 y R^8 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

5 (D-1)

El compuesto de fórmula general (22) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (16) con hidroxilamina o su sal en presencia o ausencia de una base. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con un método de producción (2-1).

10

(D-2)

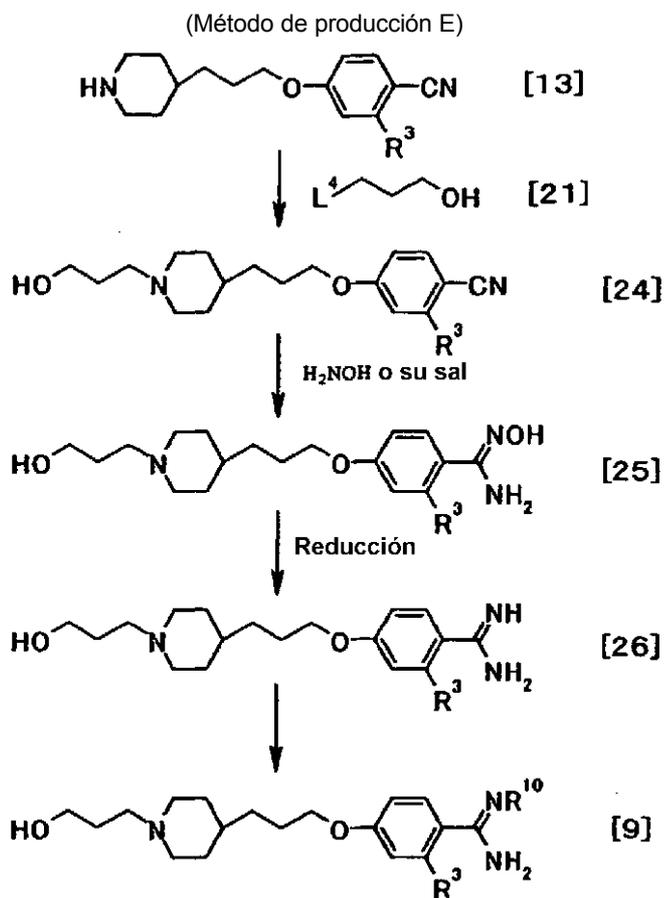
El compuesto de fórmula general (23) puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general (22) a una reacción de reducción. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-3).

15

(D-3)

El compuesto de fórmula general (6) puede producirse protegiendo el grupo amidino del compuesto de fórmula general (23). Esta reacción puede realizarse por un método descrito, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3: 494-653, 1999, o por un método equivalente a este.

20



en las que R^3 , R^{10} y L^4 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

5 (E-1)

El compuesto de fórmula general (24) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (13) con el compuesto de fórmula general (21). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (A-1).

10

(E-2)

El compuesto de fórmula general (25) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (24) con hidroxilamina o su sal en presencia o ausencia de una base. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-1).

15

(E-3)

El compuesto de fórmula general (26) puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general (25) a una reacción de reducción. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-3).

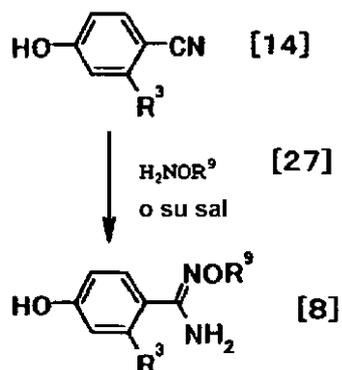
20

(E-4)

El compuesto de fórmula general (9) puede producirse protegiendo el grupo amidino del compuesto de fórmula general (26). Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (D-3).

25

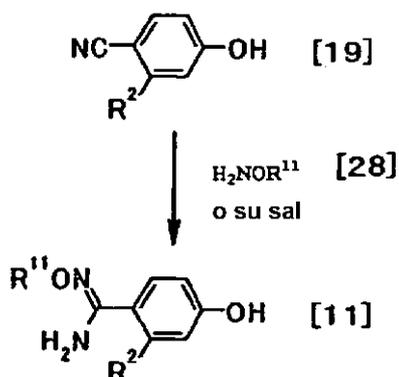
(Método de producción F)



en las que R^3 y R^9 tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula general (8) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (14) con el compuesto de fórmula general (27) o una sal del mismo. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-1).

(Método de producción G)



10

en las que R^2 y R^{11} tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

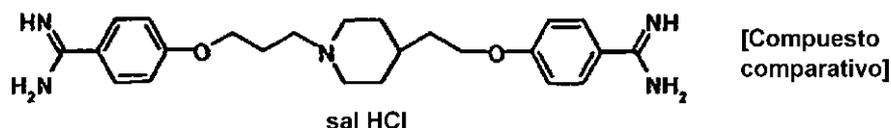
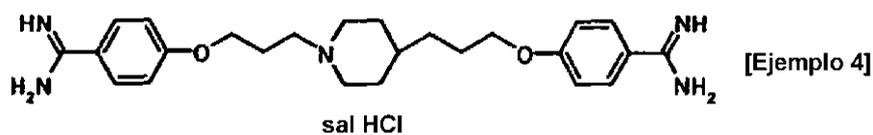
- 15 El compuesto de fórmula general (11) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (19) con el compuesto de fórmula general (28) o una sal del mismo. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con el método de producción (2-1).

20 Cuando se usa como una medicina, el compuesto de la invención generalmente puede mezclarse apropiadamente con un auxiliar farmacéutico tal como un excipiente, un vehículo y un diluyente, usado para formulación, que puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, soluciones, preparaciones en polvo, supositorios, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para el oído, parches, pomadas o inyecciones, de acuerdo con el método ordinario. Además, el método de administración, dosificación y la frecuencia de administración pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y síntomas de un paciente. Típicamente, de 0,01 a 1.000 mg/kg del mismo pueden administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por inyección, infusión por goteo o administración rectal) a un adulto de una sola vez o en varias porciones divididas en un día.

30 Para establecer la utilidad del compuesto de la invención, se realizaron ensayos sobre la acción antifúngica, toxicidad repetida, actividad de inhibición de la proliferación de células Vero, estabilidad y acción antiprotozoaria de los mismos.

Ejemplo de Ensayo de Referencia 1: Acción antifúngica

- 35 El compuesto del Ejemplo 4 se seleccionó como un compuesto de referencia. El compuesto descrito en el Ejemplo del documento WO03/074476, que tenía una estructura más análoga a la del compuesto de referencia, se seleccionó como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas eran las siguientes.



El ensayo de susceptibilidad de hongos se realizó usando un método de dilución de microcaldo. El medio usado en el ensayo de susceptibilidad era RPMI1640 (RPMI/MOPS) ajustado a pH 7,0 empleando 0,165 mol/l de ácido morfolinopropanosulfónico (MOPS) y 1,0 mol/l de hidróxido sódico. Un compuesto de ensayo se disolvió en agua estéril, que después se sometió a una doble dilución en serie usando 100 μ l de RPMI/MOPS en una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Se suspendió *Candida albicans* TIMM1623 cultivada durante una noche a 35 °C en un medio de agar Sabouraud en una solución salina fisiológica esterilizada. El número de células se contó con un microscopio biológico; se preparó una suspensión de organismos de inóculo de 2×10^3 células/ml usando RPMI/MOPS y 100 μ l de la misma se dispensaron después en cada pocillo; finalmente se preparó una microplaca que contenía una concentración predeterminada del compuesto de ensayo, el medio y células fúngicas. La placa se cultivó a 35 °C durante 48 horas. Después del final del cultivo, la absorbancia se determinó a 630 nm usando un espectrofotómetro automático. La menor concentración del compuesto de ensayo a la que se observó una inhibición del crecimiento del 50% en comparación con el control del crecimiento, al que no se había añadido compuesto de ensayo, se definió como Cl_{50} . Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

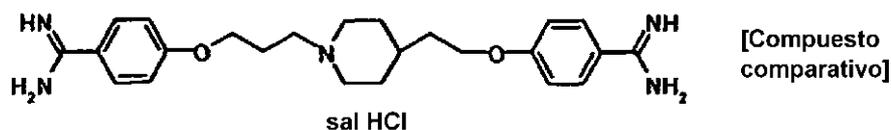
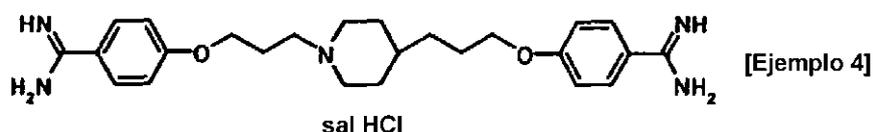
Compuesto	Ejemplo 4	Compuesto comparativo
Cl_{50} (μ g/ml)	$\leq 0,0039$	0,0039*

*Valor descrito en el documento WO03/074476

El compuesto del Ejemplo 4 tenía una actividad antifúngica equivalente o mayor que la del compuesto comparativo.

Ejemplo de Ensayo de Referencia 2: ensayo de toxicidad por dosis repetidas en ratones (1)

El compuesto del Ejemplo 4 se seleccionó como un compuesto de referencia. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476 un compuesto que tenía una estructura más análoga a la del compuesto de referencia se selecciona como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas son las siguientes.



Se usaron ratones ICR macho de seis semanas de edad (peso corporal que varía entre 30,6 y 34,8 g, número de animales asignados a cada grupo: 5) para examinar la toxicidad por dosis repetidas. Una solución de cada compuesto de ensayo se preparó por disolución en agua destilada. Cada compuesto se administró por vía subcutánea a una dosis de 6,25 mg/kg una vez al día durante 7 días. Una solución salina fisiológica esterilizada se administró a un grupo de control. Al final del periodo de administración, cada ratón se anestesió con éter. Se usó una jeringa de inyección que contenía una solución de heparina (Novo-Heparin Injection 1000, Aventis Pharma K. K.) como anticoagulante para recoger la sangre de la porción abdominal de la vena cava. Se realizó un ensayo hematológico para los siguientes puntos. En la Tabla 2 se muestran los valores en los grupos tratados con compuesto de ensayo cuando un valor en el grupo de control se ajusta a 100.

(Puntos del ensayo hematológico y métodos de determinación)

Recuento de glóbulos rojos (RBC): Citometría de flujo con láser biangular

5 Recuento de reticulocitos: Citometría de flujo después de tinción del ARN

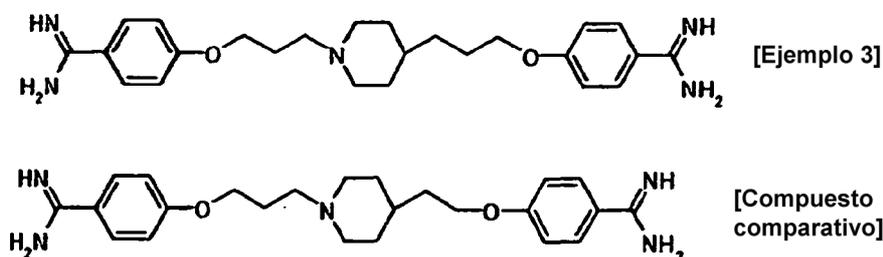
[Tabla 2]

Compuesto	Ejemplo 4	Compuesto Comparativo
Recuento de glóbulos rojos (RBC)	94	105
Recuento de reticulocitos (Reticulocito)	103	62*
*p<0,01		

10 El compuesto del Ejemplo 4 no disminuyó el recuento de reticulocitos y, por lo tanto, tenía una mayor seguridad que el compuesto comparativo.

Ejemplo de Ensayo de Referencia 3: ensayo de toxicidad por dosis repetidas en ratones (2)

15 El compuesto del Ejemplo 3 se seleccionó como un compuesto de referencia. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476, un compuesto que tiene una estructura más análoga a la del compuesto de referencia se seleccionó como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas son las siguientes.



20 Se usaron ratones ICR macho de seis semanas de edad (intervalo de peso corporal: 27,4 a 33,7 g, número de animales asignados a cada grupo: 5) para examinar la toxicidad por dosis repetidas. Una solución de cada compuesto de ensayo se preparó por disolución en 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. Cada compuesto se administró por vía subcutánea a una dosis de 6,25 o 3,13 mg/kg una vez al día durante 14 días. Una solución salina fisiológica esterilizada se administró a un grupo de control. Al final del periodo de administración, cada ratón se anestesió con éter. Se usó una jeringa de inyección que contenía una solución de heparina (Novo-Heparin Injection 1000, Aventis Pharma K.K.) como anticoagulante para la recogida de sangre de la porción abdominal de la vena cava. Se realizó un ensayo hematológico para los siguientes puntos. En la Tabla 3 se muestran los valores en los grupos tratados con el compuesto de ensayo cuando un valor en el grupo de control se ajusta a 100.

30 (Puntos del ensayo hematológico y métodos de determinación)

Recuento de glóbulos rojos (RBC): Citometría de flujo con láser biangular
 Recuento de reticulocitos: Citometría de flujo después de tinción del ARN

35

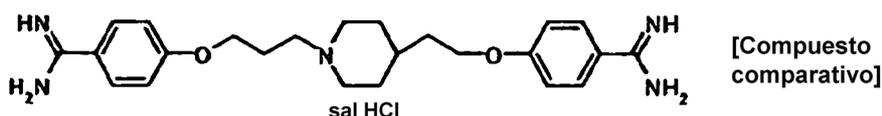
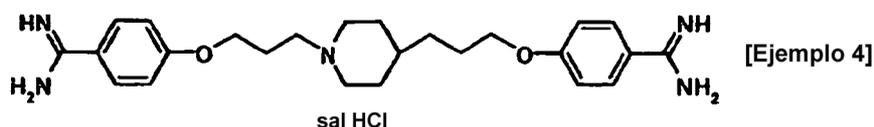
[Tabla 3]

Compuesto	Ejemplo 3		Compuesto Comparativo
Dosis mg/kg	6,25	3,13	3,3
Recuento de glóbulos rojos (RBC)	98,7	96,4	96,2
Recuento de reticulocitos (Reticulocito)	96,4	93,5	76,7*
*p<0,01			

40 El compuesto comparativo disminuyó el recuento de reticulocitos a una dosis de 3,13 mg/kg. Por otro lado, el compuesto del Ejemplo 3 no disminuyó el recuento de reticulocitos incluso a una dosis de 6,25 mg/kg y, por lo tanto, tenía una seguridad mucho mayor que la del compuesto comparativo.

Ejemplo de Ensayo de Referencia 4: ensayo de inhibición de la proliferación de células Vero

45 El compuesto del Ejemplo 4 se seleccionó como un compuesto de referencia. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476, un compuesto que tiene una estructura más análoga a la del compuesto de referencia se seleccionó como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas son las siguientes.



La citotoxicidad de cada compuesto se evaluó usando células Vero. Cada compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO), que se sometió después a una dilución en serie con E'MEM que contenía FBS al 10% y se añadió a una placa de 96 pocillos. Las células se suspendieron en E'MEM que contenía FBS al 10%, se inocularon en una cantidad de 3.000 células/pocillo (placa de 96 pocillos), y se cultivaron en una incubadora con CO₂ a 37 °C durante 3 días. El grado de crecimiento de las células Vero se evaluó usando un ensayo con sal monosódica (XTT) de una sal interna de 2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio. De esta manera, una solución de XTT que contenía 1 mg/ml de XTT y 25 μmol/l de metosulfato de fenazina (PMS) se añadió a cada pocillo, que después se incubó en una incubadora de CO₂ durante 2 horas, seguido de la determinación de la absorbancia del pocillo a 450 nm (referencia: 655 nm) usando un lector de microplaca. Se calculó la proporción de absorbancia entre el control (sin compuesto añadido) y cada uno de los pocillos y se computó la concentración (CC₅₀; μg/ml) del compuesto que inhibía la proliferación celular en un 50%. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

15

[Tabla 4]

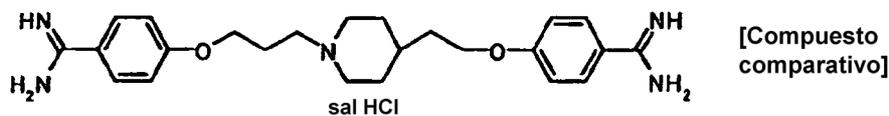
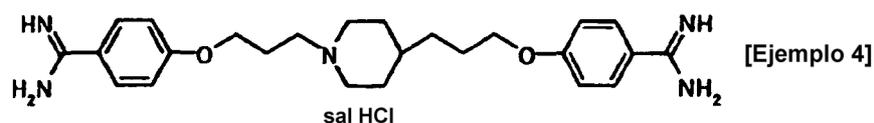
Compuesto	Ejemplo 4	Compuesto Comparativo
CC ₅₀ (μg/ml)	25	6

El compuesto del Ejemplo 4 tenía una seguridad mayor que el compuesto comparativo.

20 Ejemplo de Ensayo de Referencia 5: ensayo de higroscopicidad (1)

El compuesto del Ejemplo 4 se seleccionó como un compuesto de referencia. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476, un compuesto que tiene una estructura más análoga a la del compuesto de referencia se seleccionó como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas son las siguientes.

25



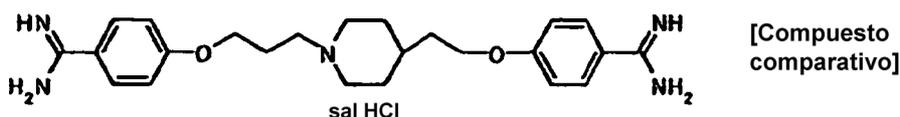
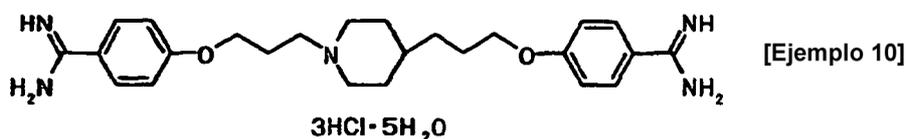
El compuesto del Ejemplo 4 y el compuesto comparativo se almacenaron en condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa del 75% o 60 °C y una humedad relativa del 75% durante una semana. Como resultado, el compuesto del Ejemplo 4 era un polvo sin ningún cambio en el aspecto en ninguna de las condiciones. Por otro lado, el compuesto comparativo cambió a una forma de pasta en ambas condiciones.

30

El compuesto del Ejemplo 4 tenía una estabilidad mayor que el compuesto comparativo.

35 Ejemplo de Ensayo 6: ensayo de higroscopicidad (2)

El compuesto del Ejemplo 10 se seleccionó como un compuesto de la invención. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476, un compuesto que tenía una estructura más análoga a la del compuesto de la invención se seleccionó como un compuesto comparativo. Sus estructuras químicas son las siguientes.



El compuesto del Ejemplo 10 y el compuesto comparativo se almacenaron en condiciones de temperatura ambiente y una humedad relativa del 100% durante una semana y se pesaron. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

5

[Tabla 5]

Compuesto	Ejemplo 10	Compuesto Comparativo
Proporción de aumento de peso (%)	0	25

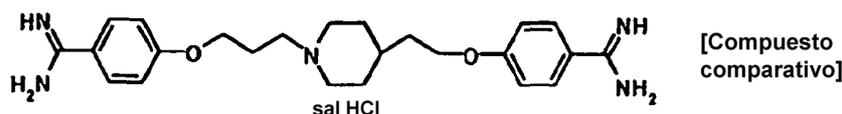
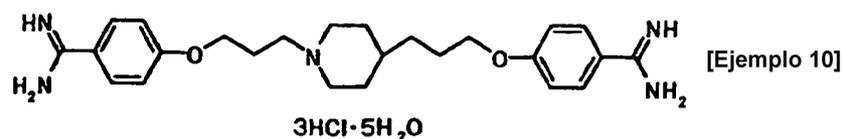
El compuesto del Ejemplo 10 no era higroscópico en absoluto y tenía una mayor estabilidad que el compuesto comparativo.

10

Ejemplo de Ensayo 7: ensayo de higroscopicidad (3)

El compuesto del Ejemplo 10 se seleccionó como un compuesto de la invención. Entre los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO03/074476, un compuesto que tenía una estructura más análoga a la del compuesto de la invención se seleccionó como un compuesto comparativo. Las estructuras químicas son las siguientes.

15



El compuesto del Ejemplo 10 y el compuesto comparativo se almacenaron en condiciones de 60 °C y una humedad relativa del 100% durante una semana. Como resultado, el compuesto comparativo llegó a deliquesencia. Por otro lado, el compuesto del Ejemplo 10 no llegó a deliquesencia y era estable.

20

Ejemplo de Ensayo 8: acción antiprotozoaria

25 Se determinó la actividad antiprotozoaria del compuesto del Ejemplo 10.

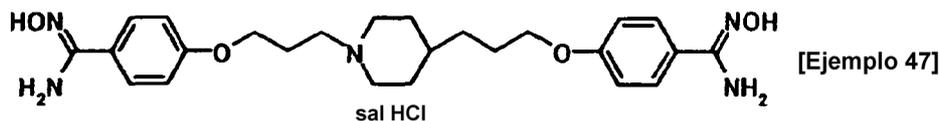
Se cultivó *trichomonas vaginalis* CDC377 en un medio de tripticasa-levadura-maltosa de Diamond (pH 6,8) que contenía suero bovino fetal al 8% (FBS). Los cuerpos protozoarios que se habían cultivado a 37 °C durante 2 días se centrifugaron (1.500 rpm, 10 minutos) y se sometieron a sustitución del medio con un medio reciente antes del ajuste a 2×10^4 cuerpos/ml, seguido de dispensación de los mismos en una cantidad de 100 μ l/pocillo en una microplaca (96 pocillos, fondo plano). El compuesto de ensayo se disolvió usando 0,1 mol/l de ácido clorhídrico, que se diluyó después a una concentración predeterminada con el medio, seguido de dispensación de 100 μ l/pocillo del mismo en una microplaca. La concentración del compuesto de ensayo mínima a la que el movimiento de los cuerpos no se observó después del cultivo a 37 °C en condiciones anaerobias durante 2 días se definió como MIC.

30

35 La MIC del compuesto del Ejemplo 10 era 16 μ g/ml.

Ejemplo de Ensayo de Referencia 9: ensayo del modelo de infección por *Candida* en ratones (administración oral).

40 El siguiente compuesto se seleccionó como un compuesto de referencia del Ejemplo 47. La estructura química del mismo es la siguiente.



5 Se suspendió *Candida albicans* TIMM1623 en una placa SDA, que se había cultivado durante una noche a 35 °C, en una solución salina fisiológica esterilizada, que después se diluyó para preparar una suspensión del organismo de inóculo. Para hacer que los ratones estuvieran en un estado comprometido transitorio, se administró por vía intraperitoneal ciclofosfamida a 200 mg/kg 4 días antes de la infección y a 100 mg/kg el día después de la infección. En la vena de la cola los ratones se inocularon con 0,2 ml de la solución preparada de inóculo de *Candida albicans* TIMM1623 para inducir la infección (aproximadamente 3×10^4 CFU/ratón). El compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral a 1 mg/kg de peso corporal del ratón. El tratamiento se inició a partir de 2 horas después de la infección y se realizó durante 7 días. El número de supervivientes se observó durante 21 días después de la infección y se registró.

15 Como resultado, todos los ratones murieron en un grupo al que no se había administrado compuesto de ensayo, pero el 80% de los ratones sobrevivió en el grupo al que se había administrado el compuesto del Ejemplo 47.

El compuesto del Ejemplo 47 también tenía un excelente efecto terapéutico cuando se administró por vía oral.

20 En los ensayos *in vitro* e *in vivo*, el compuesto de la invención tiene actividades antifúngicas equivalentes o más excelentes que el compuesto comparativo. En los ensayos de toxicidad por dosis repetidas, el compuesto de la invención no disminuyó el recuento de reticulocitos y tenía una mayor estabilidad que el compuesto comparativo. Además, el compuesto comparativo era difícil en control de calidad porque era higroscópico y deliquescente, pero el compuesto de la invención no era higroscópico, y era más excelente como sustancia farmacéutica que el compuesto comparativo. Adicionalmente, el compuesto de la invención tiene un excelente efecto contra protozoos.

25

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos. Sin embargo, la invención no pretende limitarse a esto.

30

Las proporciones de mezcla en los eluyentes son todas proporciones de mezcla en volumen, y el vehículo usado en la cromatografía en columna es Gel de Sílice B.W. o BW-127ZH (Fuji Silysia Chemical Ltd.) a menos que se describa de otra manera.

35 Las abreviaturas en los Ejemplos significan lo siguiente.

Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, ^tBu: terc-butilo, Et: etilo, Me: metilo, Ms: metanosulfonilo DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆

40 Ejemplo de Referencia 1



45 A una solución en tetrahydrofurano (110 ml) de 10,7 g de 4-(3-hidroxipropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo se le añadieron 19,0 g de tetrabromuro de carbono con enfriamiento con agua, a la que se añadieron después 15,0 g de trifenilfosfina durante un periodo de 13 minutos. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos y se dejó reposar durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1) proporcionando 13,2 g de 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

50

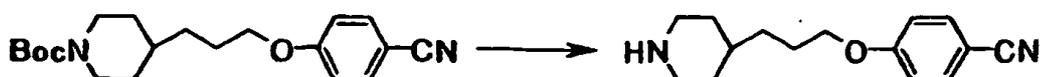
RMN de ¹H (CDCl₃) valor δ: 1,00-1,20(2H,m), 1,20-1,50(3H,m), 1,45(9H,s), 1,60-1,70(2H,m), 1,80-1,95(2H,m), 2,60-2,75(2H,m), 3,40(2H,t,J=6,8 Hz), 3,90-4,25(2H,m).

Ejemplo de Referencia 2



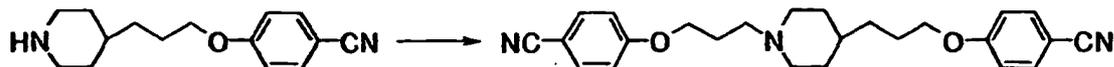
A una solución en dimetilsulfóxido (130 ml) de 13,2 g de 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo se le añadieron 5,13 g de 4-cianofenol y 11,9 g de carbonato de potasio a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 26 horas. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de tolueno y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida proporcionando 14,5 g de 4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,05-1,20 (2H,m), 1,40-1,50 (3H,m), 1,46 (9H,s), 1,65-1,75 (2H,m), 1,75-1,90 (2H,m), 2,60-2,80 (2H, m), 3,99 (2H,t,J=6,3 Hz), 4,00-4,20 (2H,m), 6,93 (2H,d,J=8,7 Hz), 7,58 (2H,d,J=8,7 Hz).

Ejemplo de Referencia 3



A una solución en cloroformo (100 ml) de 14,0 g de 4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo se le añadieron gota a gota 40 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con agua durante un periodo de 10 minutos. Esta mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Después de retirar por destilación el disolvente a presión reducida, se añadieron cloroformo y agua. Una solución acuosa de hidróxido sódico se añadió a la misma para ajustar el pH a 13,0. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica y el extracto se combinaron, lo que después se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico y se secó con carbonato potásico, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida proporcionando 10,3 g de 4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,05-1,20 (2H,m), 1,35-1,45 (3H,m), 1,65-1,90 (4H,m), 2,50-2,65 (2H,m), 3,00-3,15 (2H,m), 3,99 (2H,t,J=6,6 Hz), 4,78(1H,s), 6,93 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,58 (2H,d,J=9,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 4



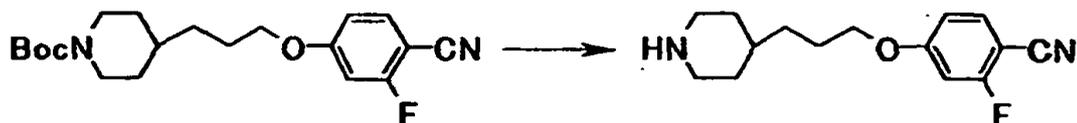
A una solución en N,N-dimetilformamida (150 ml) de 10,2 g de 4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo se le añadieron secuencialmente 11,2 g de carbonato potásico y 9,72 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadieron tolueno y agua a la mezcla de reacción. El precipitado se recogió por filtración proporcionando 13,7 g de 4-(3-[4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperidinil]propoxi)benzonitrilo en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,45 (5H,m), 1,65-2,05 (8H,m), 2,40-2,55 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,99 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,93 (2H,d,J=8,8 Hz), 6,94 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,57 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,57 (2H,d,J=8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 5



Una solución en 2-butanona (7,6 ml) de 1,12 g de 4-(3-bromopropil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo se añadió a una mezcla en 2-butanona (7,0 ml) de 0,50 g de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo y 0,56 g de carbonato potásico, que después se calentó a reflujo durante 6 horas y 30 minutos. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1) proporcionando 0,72 g de 4-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,05-1,20 (2H,m), 1,35-1,45 (3H,m), 1,46 (9H,s), 1,65-1,75 (2H,m), 1,75-1,90 (2H,m), 2,60-2,75 (2H,m), 3,99 (2H,t,J=6,3 Hz), 4,00-4,20 (2H,m), 6,65-6,80 (2H,m), 7,45-7,54 (1H,m).

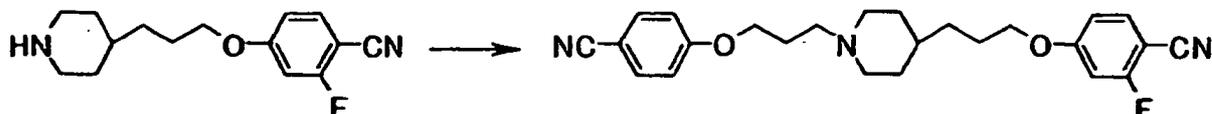
Ejemplo de Referencia 6



A una solución en cloruro de metileno (5,5 ml) de 0,66 g de 4-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxy)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo se le añadieron gota a gota 1,8 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo durante un periodo de 2 minutos, que después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadieron cloroformo y 1,0 ml/l de solución acuosa de hidróxido sódico al residuo resultante. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 4:1) proporcionando 0,28 g de 2-fluoro-4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,05-1,20 (2H,m), 1,30-1,45 (3H,m), 1,50-1,75 (2H,m), 1,75-1,90 (2H,m), 2,50-2,65 (2H,m), 3,00-3,15 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 6,69 (1 H,dd,J=11,0,2,3 Hz), 6,75 (1H,dd,J=8,5,2,3 Hz), 7,50 (1H,dd,J=8,5,8,5 Hz).

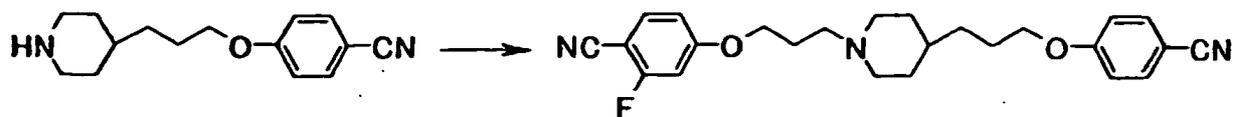
15 Ejemplo de Referencia 7



A una solución en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) de 0,10 g de 2-fluoro-4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo se le añadieron secuencialmente 0,10 g de carbonato potásico y 0,13 g de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo a temperatura ambiente, que se agitó después a la misma temperatura durante 13 horas. Se añadieron acetato de etilo, agua y tolueno a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato sódico anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 4:1) proporcionando 68 mg de 4-(3-(1-[3-(4-cianofenoxy)propil]-4-piperidinil)propoxi)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,45 (5H,m), 1,65-2,05 (8H,m), 2,40-2,55 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,69 (1H,dd,J=11,0,2,4 Hz), 6,74 (1H,dd,J=8,8,2,4 Hz), 6,94 (2H,d,J= 8,7 Hz), 7,45-7,55 (1 H,m), 7,57 (2H,d,J=8,7 Hz).

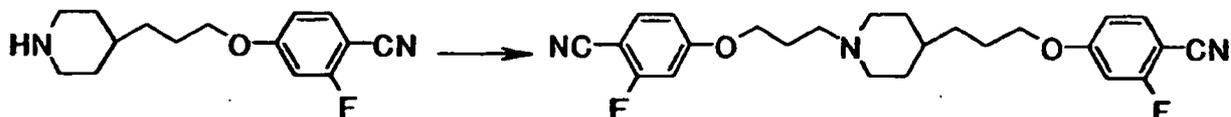
Ejemplo de Referencia 8



Como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 7, se usaron 0,12 g de 4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo y 0,15 g de 4-(3-bromopropoxi)-2-fluorobenzonitrilo para proporcionar 0,10 g de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxy)propil]-1-piperidinil}propoxi)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,35 (3H,m), 1,35-1,45 (2H,m), 1,60-2,05 (8H,m), 2,40-2,50 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,99 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,70-6,80 (2H,m), 6,93 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,45-7,55 (1H,m), 7,57 (2H,d,J=9,0 Hz).

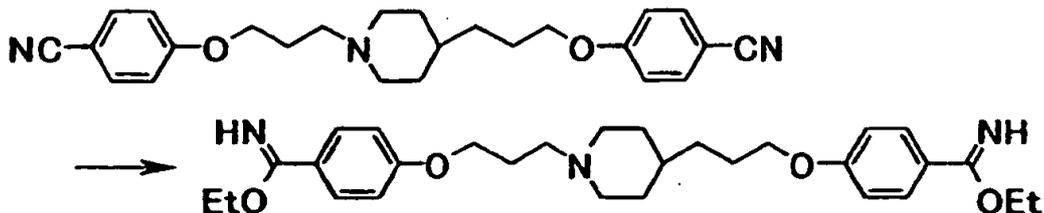
Ejemplo de Referencia 9



A una solución en dimetilsulfóxido (4,0 ml) de 0,26 g de 2-fluoro-4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo y 0,21 g de 4-(3-cloropropoxi)-2-fluorobenzonitrilo se le añadieron 0,88 ml de N-etildisopropilamina, que después se agitaron de 80 a 90 °C durante 8 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 10:1) proporcionando 0,25 g de 4-(3-{1-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxy)propil]-4-piperidinil}propoxi)-2-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido pardo.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,45 (5H,m), 1,65-2,05(8H,m), 2,40-2,50(2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,65-6,80(4H,m),7,45-7,55 (2H,m).

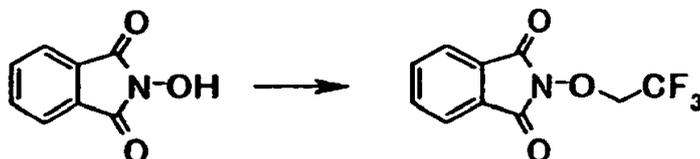
Ejemplo de Referencia 10



5 Se introdujo cloruro de hidrógeno en una suspensión en etanol (16 ml) de 0,80 g de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxy)propil]-1-piperidinil}propoxi)benzonitrilo con enfriamiento con hielo, que después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en cloroformo y se añadió una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato y cloroformo. La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida proporcionando 0,77 g de 4-{3-[4-(3-{4-[etoxi(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzimidato de etilo en forma de un sólido blanco.

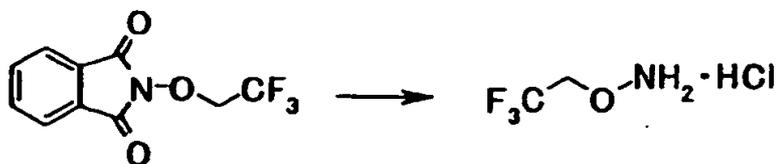
10 RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,45 (5H,m), 1,41 (3H,t,J=7,1 Hz), 1,41 (3H,t,J=7,1 Hz), 1,65-2,05 (8H,m), 2,45-2,55 (2H, m),2,90-3,00 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,04 (2H,t,J=6,3 Hz), 4,20-4,40 (4H,m), 6,89 (2H,d,J=8,5 Hz), 6,90 (2H,d, J=8,8 Hz), 7,60-7,80(4H,m).

Ejemplo de Referencia 11



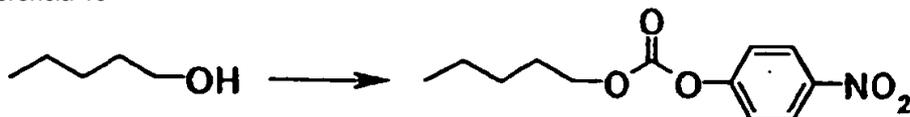
20 Una solución en diclorometano (21 ml) de 3,9 ml de 2,2,2-trifluoroetanol y 4,3 ml de piridina se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (83 ml) de 9,0 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico con enfriamiento con hielo durante un periodo de 25 minutos. A esto se le añadió gota a gota una solución en diclorometano (60 ml) de 8,50 g de N-hidroxi-ftalimida y 18,5 ml de N,N-diisopropiletilamina a la misma temperatura durante un periodo de 45 minutos, que después se agitó durante 22 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de 1 mol/l de ácido clorhídrico. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 1 mol/l de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo: metanol = 3:1) y se lavó con hexano proporcionando 4,43 g de N-(2,2,2-trifluoroetoxi)ftalimida en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 4,56 (2H,c,J=8,0 Hz), 7,75-7,95 (4H,m).

30 Ejemplo de Referencia 12



35 A una mezcla de diclorometano (45 ml)/metanol (5,9 ml) de 4,30 g de N-(2,2,2-trifluoroetoxi)ftalimida se le añadieron gota a gota 0,85 ml de hidrazina monohidrato a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de 2,9 mol/l de cloruro de hidrógeno/etanol, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida proporcionando 2,65 g de clorhidrato de O-(2,2,2-trifluoroetil)hidroxilamina en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO-d_6) valor δ : 4,60 (2H,c,J=9,0 Hz), 7,80-7,85 (1 H,m).

Ejemplo de Referencia 13



40

A una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 1,00 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 0,44 g de pentanol y 0,76 g ml de trietilamina con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 20 minutos y después se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de carbonato potásico al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida proporcionando 1,20 g de carbonato de 4-nitrofenil-pentilo en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 0,94 (3H,t,J=7,1 Hz), 1,30-1,50(4H,m), 1,70-1,85 (2H,m), 4,29 (2H,t,J=6,7 Hz), 7,39 (2H,d, J=9,3 Hz), 8,28 (2 H,d,J=9,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 14



Como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 13, se obtuvieron 1,49 g de carbonato de ciclohexil-4-nitrofenilo en forma de un sólido blanco a partir de 0,50 de ciclohexanol y 1,00 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,65 (6H,m), 1,75-1,85 (2H,m), 1,95-2,05 (2H,m), 4,70-4,80 (1H,m), 7,39 (2H,d,J=9,0 Hz), 8,28 (2H,d,J=9,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 15



A una suspensión en N,N-dimetilformamida (15 ml) de 9,42 g de terc-butóxido potásico se le añadieron 10,0 g de 4-cianofenol y 7,02 ml de 3-cloro-1-propanol con enfriamiento con agua, que después se agitó a 100 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se añadieron después agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de carbonato potásico al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. En 100 ml de dioxanos se disolvieron 11,9 g de la materia oleosa resultante. A esta mezcla se le añadieron 9,28 ml de trietilamina, a la que se añadieron después 5,15 ml de cloruro de metanosulfonilo gota a gota con enfriamiento con hielo durante un periodo de 8 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 100 ml de agua, que después se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y 2-propanol proporcionando 12,3 g de metanosulfato de 3-(4-cianofenoxy)propilo en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 2,27 (2H,tt,J=6,0,6,0 Hz), 3,02 (3H,s), 4,15 (2H,t,J=6,0 Hz), 4,45 (2H,t,J=6,0 Hz), 6,96 (2H,d, J=8,9 Hz), 7,60 (2H,d,J=8,9 Hz).

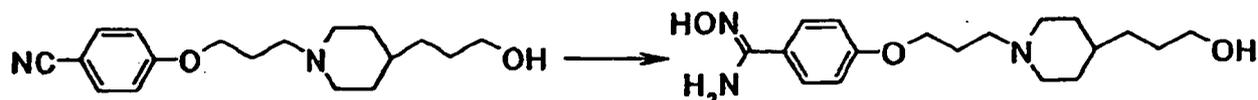
Ejemplo de Referencia 16



A una solución en N,N-dimetilformamida (250 ml) de 50,0 g de metanosulfonato de 3-(4-cianofenoxy)propilo se le añadieron 32,5 g de yoduro potásico, 32,9 g de bicarbonato sódico y 37,0 de clorhidrato de 3-(4-piperidinil)-1-propanol a temperatura ambiente, que después se agitó a 70 °C durante 6 horas y 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la que se añadieron después agua y tolueno, seguido de ajuste del pH a 1,0 usando ácido clorhídrico. La fase acuosa se separó, se ajustó a pH 10,0 usando una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y tolueno proporcionando 52,3 g de 4-{3-[4-(3-hidroxi)propil]-1-piperidinil} propoxi}benzonitrilo en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,75 (10H, m), 1,85-2,05 (4H,m), 2,40-2,55 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,64 (2H,t,J=6,6 Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,94 (2 H,d,J=9,0 Hz), 7,57 (2H,d,J=9,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 17



A una solución en dimetilsulfóxido (200 ml) de 18,7 g de de 4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}benzonitrilo se le añadieron 8,92 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y 30 minutos. A esto se le añadieron 8,92 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a temperatura ambiente, que se agitó a la misma temperatura durante 15 horas y 50 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 2-propanol y agua, que después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua proporcionando 17,5 g de N'-hidroxi-4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,25 (5H,m), 1,35-1,45 (2H,m), 1,55-1,65 (2H,m), 1,75-1,90 (4H,m), 2,35-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,30-3,40 (2H,m), 4,00 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,34 (1H,t,J=5,1 Hz), 5,60-5,80 (2H, ancho), 6,90 (2H,d, J=8,7 Hz), 7,58 (2H,d,J=8,7 Hz), 9,43 (1H,s).

Ejemplo de Referencia 18



A una suspensión en ácido acético (80 ml) de 10,0 g de N'-hidroxi-4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron 5,31 ml de anhídrido acético y 0,50 g de paladio al 5% sobre carbono a temperatura ambiente, que se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas y 50 minutos. Después de retirar por filtración la materia insoluble, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida antes de la purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: ODS-A de YMC, eluyente; agua). El eluato se concentró a aproximadamente 100 ml a presión reducida y después se ajustó a pH 12 usando 5 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua proporcionando 8,43 g de 4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,25 (5H,m), 1,35-1,45 (2H,m), 1,55-1,65 (2H,m), 1,75-1,90 (4H,m), 2,30-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,30-3,40 (2H,m), 4,03 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,95 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,72 (2 H,d,J=8,8 Hz),

Ejemplo de Referencia 19



A una suspensión en dioxano (10 ml) de 2,00 g de 4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron secuencialmente 1,37 g de bicarbonato de di-terc-butilo, 4 ml de N,N-dimetilformamida y 10 ml de 2,5 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico a temperatura ambiente que se agitó después a la misma temperatura durante 45 minutos. A esto se le añadieron 1,37 g de bicarbonato de di-terc-butilo a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 45 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración y se añadieron cloroformo y agua al filtrado. La fase acuosa se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 4:1) proporcionando 2,35 g de [1-amino-1-(4-{3-[4-(3-hidroxiopropil)-1-piperidinil]propoxi}fenil)metilideno]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido rojo pálido.

RMN de ^1H (CDCl $_3$) valor δ : 1,15-1,35 (5H,m), 1,35-1,75 (4H,m), 1,55 (9H,s), 1,85-2,05 (4H,m), 2,45-2,55 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,64 (2H,t,J=6,6 Hz), 4,05 (2H,t,J=6,5 Hz), 6,91 (2 H,d,J=8,8 Hz), 7,83 (2H,d,J=8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 20

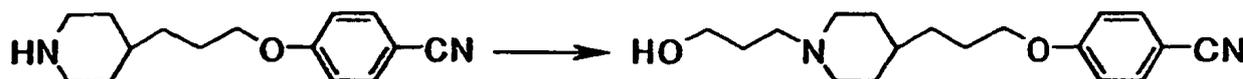


A una solución en dimetilsulfóxido (100 ml) de 10,0 g de 4-cianofenol se le añadieron gota a gota 12,9 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a temperatura ambiente durante un periodo de 6 minutos, que después se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. El cloroformo, 1 mol/l en solución acuosa de hidróxido sódico y agua se añadieron a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separó y se lavó secuencialmente con tolueno, cloroformo

y tolueno, al que después se añadió agua, seguido del ajuste a pH 7,2 usando 6 mol/l de ácido clorhídrico. Después de la agitación de esta mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 8,8 g de N',4-dihidroxi-benzamidina en forma de un sólido blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 5,50-5,70 (2H, ancho), 6,73 (2H,d,J=8,5 Hz), 7,47 (2H,d,J=8,5 Hz), 9,34 (1H,s), 9,50-9,60 (1H, ancho).

Ejemplo de Referencia 21

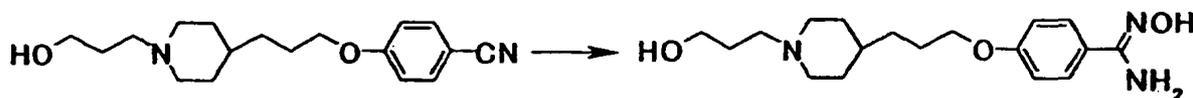


10 A una solución en N,N-dimetilformamida (70 ml) de 9,81 g de 4-[3-(4-piperidinil)propoxi]benzonitrilo se le añadieron 8,02 g de carbonato potásico y 2,62 ml de 3-bromo-1-propanol a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y 15 minutos. A esto se le añadieron 2,62 ml de 3-bromo-1-propanol, que después se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 45 minutos. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 4:1) proporcionando 4,28 g de 4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzonitrilo en forma de un sólido blanco.

15 RMN de ^1H (CDCl₃) valor δ : 1,15-1,45 (5H,m), 1,65-2,00 (8H,m), 2,55-2,65 (2H,m), 3,00-3,10 (2H,m), 3,81 (2H,t,J=5,2 Hz), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 6,92 (2 H,d,J=8,5 Hz), 7,57 (2H,d,J=8,5 Hz).

20

Ejemplo de Referencia 22

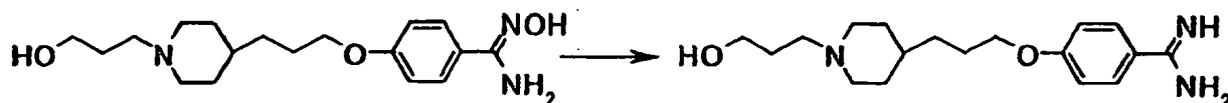


25 A una suspensión en dimetilsulfóxido (43 ml) de 4,27 g de 4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzonitrilo se le añadieron 4,32 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a temperatura ambiente, que después se agitó a de 40 a 50 °C durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente a la cual se le añadieron 50 ml de agua después gota a gota durante un periodo de 10 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua proporcionando 4,59 g de N'-hidroxi-4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzamidina en forma de un sólido blanco.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,40 (5H,m), 1,50-1,85 (8H,m), 2,25-2,35 (2H,m), 2,75-2,90 (2H,m), 3,42 (2H,t, J=6,2 Hz), 3,96 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,40-4,60 (1H, ancho), 5,60-5,80 (2H, ancho), 6,90 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,58 (2H,d,J=8,8 Hz), 9,43 (1H,s).

35

Ejemplo de Referencia 23

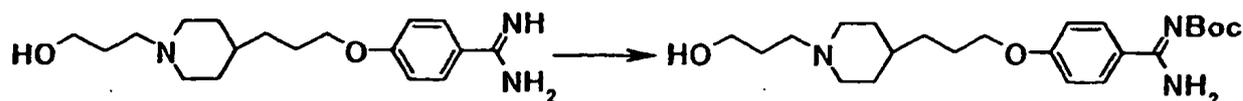


35 A una suspensión en ácido acético (50 ml) de 4,58 g de N'-hidroxi-4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzamidina se le añadieron 2,59 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,50 g de paladio al 5% sobre carbono, que se después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas y 30 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante, que se ajustó a pH 12,5 usando 4 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua proporcionando 4,82 g de 4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzamidina en forma de un sólido blanco.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,40 (5H,m), 1,50-1,90 (8H,m), 2,25-2,35 (2H,m), 2,75-2,90 (2H,m), 3,42 (2H,t, J=6,2 Hz), 4,01 (2H,t,J=6,5 Hz), 7,01 (2 H,d,J=8,8 Hz), 7,74 (2H,d,J=8,8 Hz), 8,10-9,20 (2H, ancho).

45

Ejemplo de Referencia 24

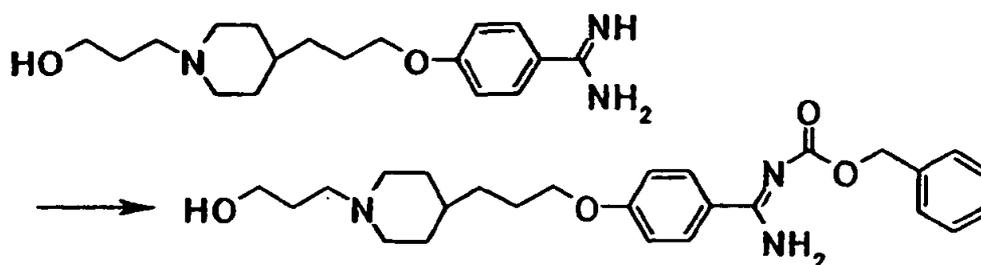


A una suspensión en dioxano (10 ml) de 2,00 g de 4-[3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi]benzamidina se le añadieron 2,05 g de bicarbonato de di-terc-butilo, 4 ml de N,N-dimetilformamida y 10 ml de una solución acuosa de

hidróxido sódico 2,5 mol/l a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 15 minutos. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2,5 mol/l a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 15 minutos. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla a la reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica y el extracto se combinaron, lo que después se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó adicionalmente con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 4:1) proporcionando 1,75 g de [1-amino-1-(4-{3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi}fenil)metiliden]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco.

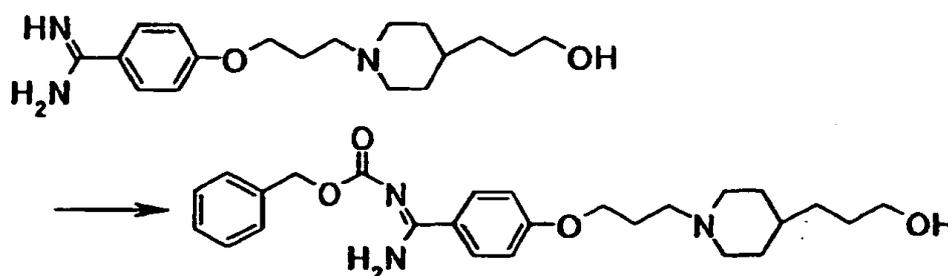
- 5
10 RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,15-2,00 (13H,m), 1,55 (9H,s), 2,55-2,65 (2H,m), 3,00-3,10 (2H,m), 3,80 (2H,t,J=5,2 Hz), 3,97 (2H,t,J=6,5 Hz), 6,90 (2 H,d,J=8,9 Hz), 7,83 (2H,d,J=8,9 Hz).

Ejemplo de Referencia 25



- 15 A una suspensión de N,N-dimetilformamida (10 ml) de 1,00 g de 4-{3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron 1,28 g de 4-nitrofenil-carbonato de bencilo a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1 ml de una solución acuosa 5 mol/l de hidróxido sódico a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A esto se le añadieron 5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 5 mol/l a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. El cloroformo y una solución acuosa de carbonato potásico al 5% se añadieron a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separó, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de carbonato potásico al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 4:1) proporcionando 1,22 g de [1-amino-1-(4-{3-[1-(3-hidroxi)propil]-4-piperidinil]propoxi}fenil)metiliden]carbamato de bencilo en forma de un sólido amarillo pálido.
- 20
25 RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,15-1,45 (5H,m), 1,75-2,00 (8H,m), 2,55-2,65 (2H,m), 3,00-3,10 (2H,m), 3,75-3,85 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,6 Hz), 5,21 (2H,s), 6,91 (2H,d,J=8,9 Hz), 7,20-7,50 (5H,m), 7,85 (2H,d,J=8,9 Hz).

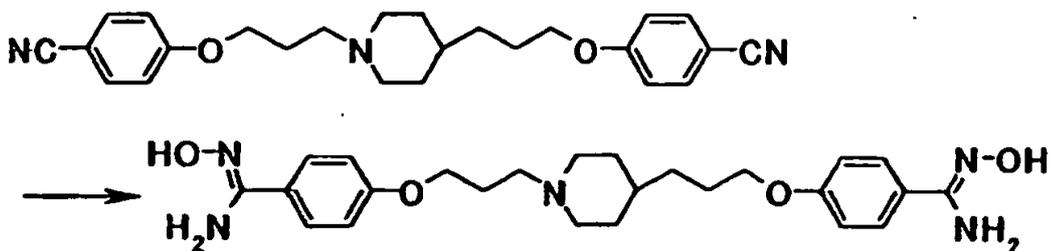
30 Ejemplo de Referencia 26



- A una suspensión en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 1,00 g de 4-{3-[4-(3-hidroxi)propil]-1-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron 2,14 g de carbonato de bencil-4-nitrofenilo a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadieron cloroformo, agua y una solución acuosa de carbonato potásico al 5% a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con una solución acuosa de carbonato potásico al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó en sulfato de magnesio anhidro, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 8:1) proporcionando 0,93 g de [1-amino-1-(4-{3-[4-(3-hidroxi)propil]-1-piperidinil]propoxi}fenil)metiliden]carbamato de bencilo en forma de un sólido blanco.
- 35
40 RMN de ^1H (CDCl_3) valor δ : 1,20-1,35 (5H,m), 1,50-1,75 (4H,m), 1,85-2,05 (4H,m), 2,45-2,55 (2H,m), 2,85-3,00 (2H,m), 3,62 (2H,t,J=6,7 Hz), 4,04 (2H,t,J=6,3 Hz), 5,21 (2 H,s), 6,88-6,93 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,25-7,50 (5H,m), 7,84 (2H,d,J=8,8 Hz).

45

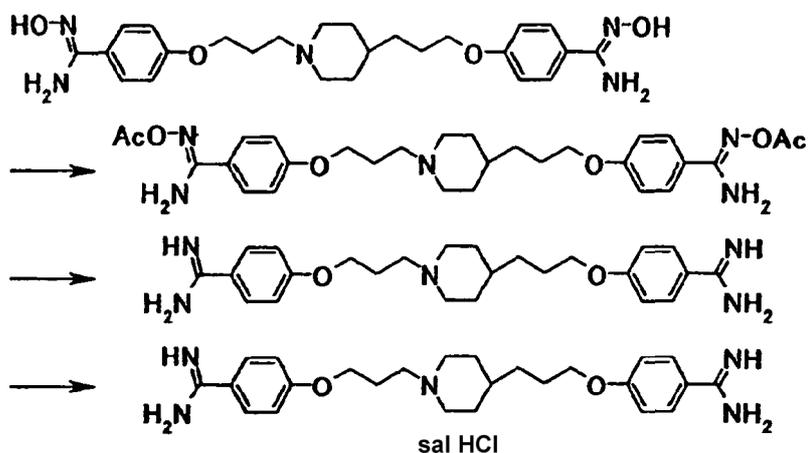
Ejemplo 1 (Referencia)



5 A una suspensión en dimetilsulfóxido (126 ml) de 12,6 g de 4-(3-(4-(3-(4-cianofenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzonitrilo se le añadieron 19,1 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50%, que después se agitó a 50 °C durante 19 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a la que se añadieron 260 ml de agua gota a gota durante un periodo de 50 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después con enfriamiento con agua durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración proporcionando 15,0 g de 4-(3-(4-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)-N'-hidroxibenzamidina en forma de un sólido blanco.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) valor δ: 1,05-1,40 (5H,m), 1,60-1,80 (4H,m), 1,80-1,90 (4H,m), 2,35-2,95 (2H,m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,96 (2H,t,J=6,5 Hz), 9,01 (2H,t,J=6,5 Hz), 5,65-5,75 (4H,m), 6,85-6,95 (4H,m), 7,55-7,65 (4H,m), 9,43 (1H,s), 9,43 (1H,s).

15 Ejemplo 2 (Referencia)



(2-1)

20 A una suspensión en ácido acético (10 ml) de 1,07 g de 4-(3-(4-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)-N'-hidroxibenzamidina se le añadieron 0,64 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente, que después se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A esta mezcla se le añadieron 0,10 g de paladio al 5% sobre carbono, que después se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas y 15 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración antes de añadir 4 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico, y la materia insoluble se retiró después por filtración seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5,0 mol/l al residuo resultante para ajustar el pH a 12,5, seguido de la recogida de la materia sólida por filtración proporcionando 0,61 g de 4-(3-(4-(3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzamidina en forma de un sólido blanco.

(2-2)

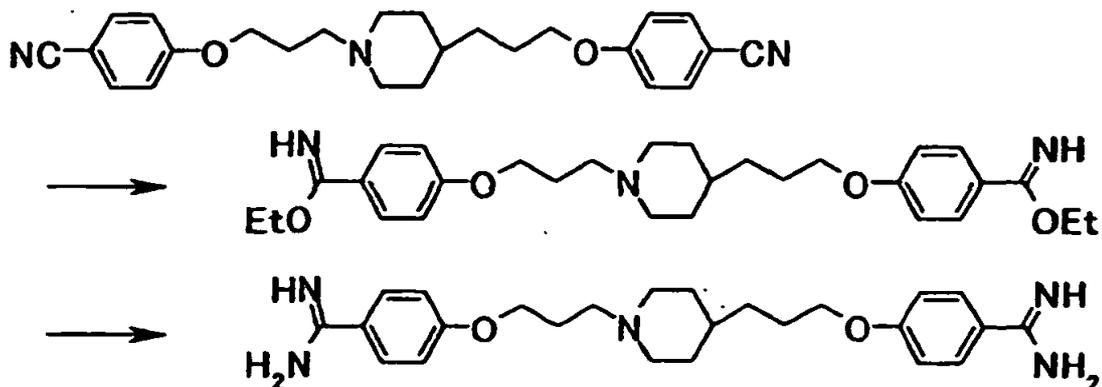
30 A una suspensión en ácido acético (150 ml) de 14,9 g de 4-(3-(4-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)-N'-hidroxibenzamidina se le añadieron 5,97 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente, que después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 20 minutos. A esta mezcla se le añadieron 1,50 g de paladio al 5% sobre carbono, que después se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas y 40 minutos. La materia insoluble se retiró por filtración y después se añadieron 55 ml de 6,0 mol/l de ácido clorhídrico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió etanol al residuo resultante. La materia sólida se recogió por filtración proporcionando 14,0 g de 4-(3-(4-(3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzamidina

en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,30-1,45 (2H,m), 1,45-1,70 (3H,m), 1,70-1,90 (4H,m), 2,15-2,30 (2H,m), 2,80-3,00 (2H,m), 3,10-3,20 (2H,m), 3,45-3,55 (2H,m), 4,10 (2H,t,J=6,2 Hz), 4,19 (2H,t,J=6,1 Hz), 7,15 (2H,d,J=8,4 Hz), 7,16 (2H,d,J=8,4 Hz), 7,84 (2H,d,J=8,4 Hz), 7,86 (2H,d,J=8,4 Hz), 8,90-9,00 (4H,m), 9,15-9,30 (4H,m), 10,60-10,80 (1H, ancho).

5

Ejemplo 3 (Referencia)



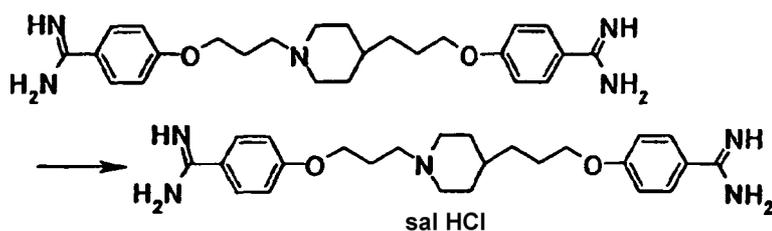
10 Se introdujo cloruro de hidrógeno en una suspensión en etanol (20 ml) de 1,15 g de 4-(3-(4-(3-(4-cianofenoxy)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzonitrilo con enfriamiento con hielo, que después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 20 ml de etanol. A esto se le añadieron 1,54 g de acetato de amonio, que después se calentó a reflujo durante 3 horas y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a lo que se añadió agua, seguido de retirada por

15 destilación del etanol a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo resultante, al que se añadió después una solución acuosa de 5,0 mol/l de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,5. El precipitado se recogió por filtración proporcionando 1,13 g de 4-(3-(4-(3-(4-(amino(imino)metil)fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzamidina en forma de sólido blanco.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,40 (5H,m), 1,60-1,80 (4H,m), 1,80-1,95 (4H,m), 2,35-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,03 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,30-7,20 (4H, ancho), 6,85-7,00 (4H,m), 7,65-7,80 (4H,m).

20

Ejemplo 4 (Referencia)

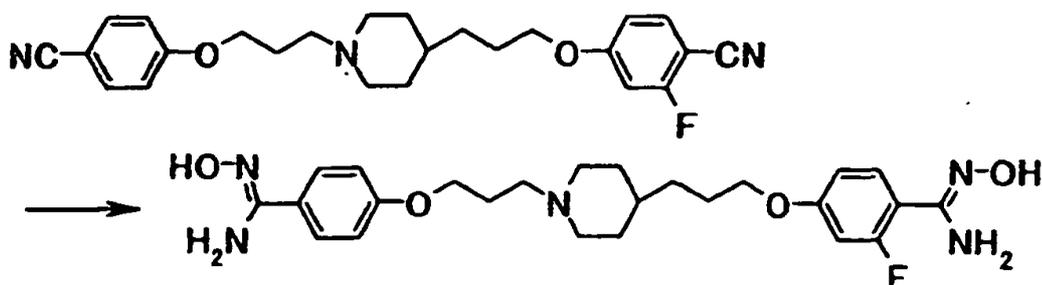


25 A una suspensión en etanol (10 ml) de 0,50 g de 4-(3-(4-(3-(4-(amino(imino)metil)fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzamidina se le añadieron 1,77 ml de una solución de 2,6 mol/ml de cloruro de hidrógeno/etanol a temperatura ambiente, que después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración proporcionando 0,49 g de clorhidrato de 4-(3-(4-(3-(4-(amino(imino)metil)fenoxi)propil)-1-piperidinil]propoxi)benzamidina en forma de un sólido incoloro.

30

Los datos espectrales de RMN de ^1H en DMSO- d_6 estaban de acuerdo con los valores del Ejemplo 2.

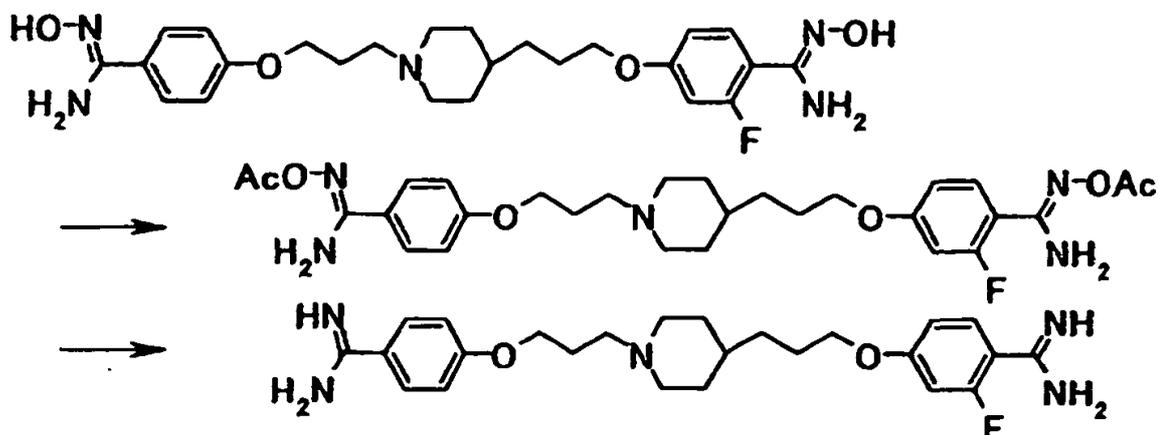
Ejemplo 5 (Referencia)



A una suspensión en dioxano (3,0 ml) de 67 mg de 4-(3-(1-(3-(4-cianofenoxi)propil)-4-piperidinil)propoxi)-2-fluorobenzonitrilo se le añadieron 1,0 ml de una solución acuosa de hidroxilamina al 50%, que después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a la que se añadieron después 10 ml de agua gota a gota, seguido de agitación con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. El precipitado se enfrió por filtración proporcionando 63 mg de 4-(3-(1-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-4-piperidinil)propoxi)-2-fluoro-N'-hidroxibenzamidina en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,40 (5H,m), 1,60-1,80 (4H,m), 1,80-1,95 (4H,m), 2,35-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,4 Hz), 4,00 (2H,t,J=6,0 Hz), 5,60-5,80 (4H,m), 6,70-6,85 (2H,m), 6,90 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,35-7,45 (1H,m), 7,58 (2H,d,J=8,8 Hz), 9,43 (1 H,s), 9,50 (1 H,s).

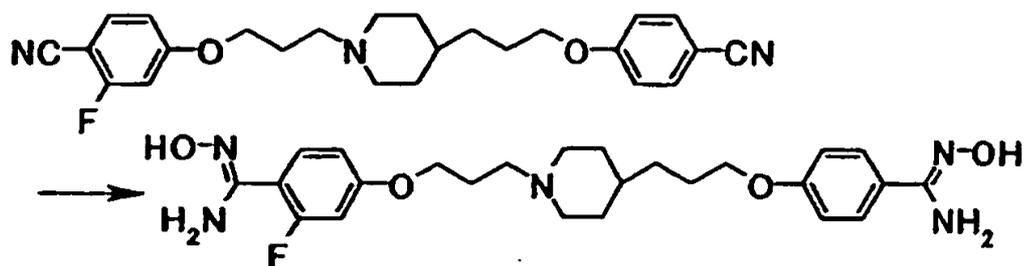
Ejemplo 6 (Referencia)



A una suspensión en ácido acético (2,0 ml) de 56 mg de 4-(3-(1-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-4-piperidinil)propoxi)-2-fluoro-N'-hidroxibenzamidina se le añadieron 0,043 ml de anhídrido acético a temperatura ambiente, que después se agitó a la misma temperatura durante una hora. A esta mezcla se le añadieron 5,0 mg de paladio al 5% sobre carbono, que después se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La materia insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A esto se le añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico y agua, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: ODS-AM120-S50 de YMC, eluyente; agua). El residuo resultante se disolvió en 5,0 ml de agua, al que se añadieron después 5,0 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,2. La solución se agitó con enfriamiento con hielo durante 20 minutos y el precipitado se recogió por filtración proporcionando 43 mg de 4-(3-(1-(3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil)-4-piperidinil)propoxi)-2-fluorobenzamidina en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,05-1,40 (5H,m), 1,60-2,05 (8H,m), 2,30-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,98 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,02 (2H,t,J=6,3 Hz), 6,20-6,70 (4H, ancho), 6,75-6,85 (2H,m), 6,92 (2H,d,J=8,4 Hz), 7,45-7,55 (1 H,m), 7,71 (2H,d,J=8,4 Hz).

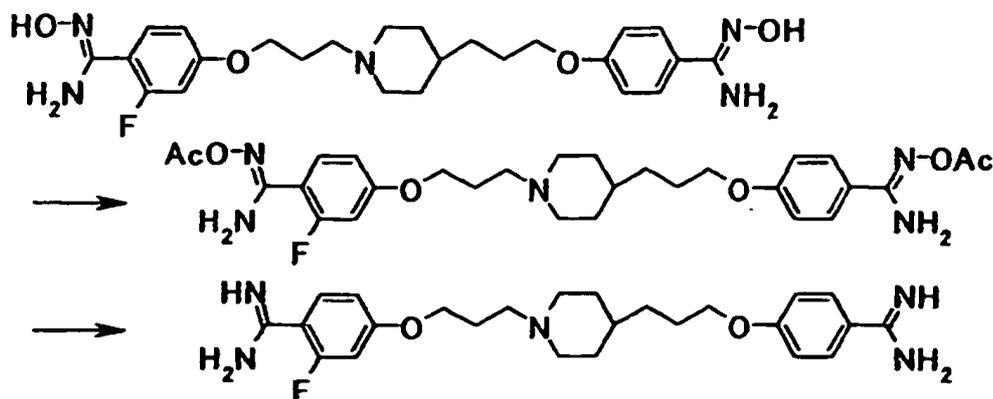
Ejemplo 7 (Referencia)



Como se ha descrito en el Ejemplo 5, se usaron 0,10 g de 4-(3-{4-(3-(4-cianofenoxi)propil)-1-piperidinil}propoxi)-2-fluorobenzonitrilo para proporcionar 0,11 g de 4-(3-{4-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil}propoxi)-2-fluoro-N'-hidroxibenzamidina en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,00-1,40 (5H,m), 1,60-1,75 (4H,m), 1,75-1,90 (4H,m), 2,30-2,40 (2H,m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,96 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,03 (2H,t,J=6,3 Hz), 5,65-5,80 (4H,m), 6,75-6,90 (2H,m), 6,90 (2H,d,J=8,9 Hz), 7,35-7,45 (1H, m), 7,58 (2H,d,J=8,9 Hz), 9,43 (1 H,s), 9,50 (1 H,s).

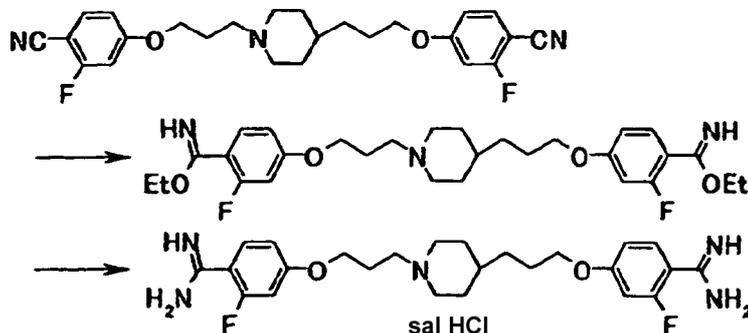
Ejemplo 8 (Referencia)



Como se ha descrito en el Ejemplo 6, se usaron 90 g de 4-(3-{4-(3-(4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil}propoxi)-2-fluoro-N'-hidroxibenzamidina para proporcionar 34 mg de 4-(3-{4-(3-(4-[amino(imino)metil]fenoxi)propil)-1-piperidinil}propoxi)-2-fluorobenzamidina en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,05-1,40 (5H,m), 1,60-1,90 (8H,m), 2,30-2,45 (2H,m), 2,80-2,90 (2H,m), 3,98 (2H,t, J=6,5 Hz), 4,03 (2H,t,J=6,0 Hz), 6,30-6,75 (4H, ancho), 6,75-6,85 (2H,m), 6,93 (2H,d,J=8,7 Hz), 7,45-7,55 (1H,m), 7,71 (2H,d,J=8,7 Hz).

Ejemplo 9

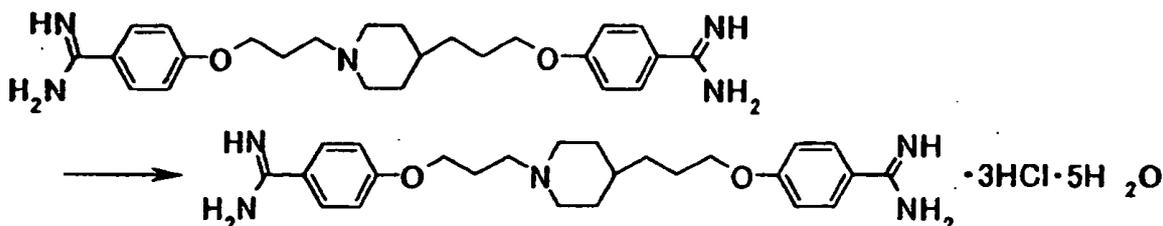


Se introdujo cloruro de hidrógeno en una suspensión en etanol (10 ml) de 0,10 g de 4-(3-{1-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)propil]-4-piperidinil}propoxi)-2-fluorobenzonitrilo con enfriamiento con hielo, que después se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y 10 minutos y a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en 5,0 ml de etanol, al que se añadieron después 44 mg de acetato de amonio, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas y 30 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 8,0 ml de 1,0 mol/l de ácido clorhídrico, seguido de retirada por destilación del disolvente a presión reducida. El residuo resultante se

purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: ODS-AM120-S50 de YMC, eluyente: agua) proporcionando 46 ml de clorhidrato de 4-{3-[1-(3-{4-[amino(imino)metil]-3-fluorofenoxi}propil)-4-piperidinil]propoxi}-2-fluorobenzamidina en forma de un sólido blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,30-1,45 (2H,m), 1,50-1,70 (3H,m), 1,70-1,90 (4H,m), 2,20-2,30 (2H,m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,10-3,20 (2H,m), 3,40-3,55 (2H,m), 4,10 (2H,t,J=6,0 Hz), 4,20 (2H,t,J=5,7 Hz), 6,95-7,05 (2H,m), 7,05-7,15 (2H,m), 7,60-7,75 (2H,m), 9,20-9,50 (8H,m), 10,95-11,10 (1H, ancho).

Ejemplo 10



10 (10-1)

A una suspensión en agua (2,3 ml) de 1,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron 0,72 g de ácido clorhídrico, 6 ml de 2-propanol y 0,5 ml de agua a temperatura ambiente, que después se agitó a 40 °C. A esto se le añadieron 9 ml de 2-propanol, que después se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración proporcionando 1,4 g de triclóridato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina pentahidrato en forma de cristales incoloros. Estos cristales se usaron como cristales de siembra.

Contenido de agua: 14,5%

Los datos espectrales de RMN de ^1H en DMSO- d_6 estaban de acuerdo con los valores del Ejemplo 2.

20 (10-2)

A una suspensión en agua (40 ml)/2-propanol (80 ml) de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina se le añadieron 14,3 g de ácido clorhídrico, que se agitó después a 60 °C durante 10 minutos. A esto se le añadieron 120 ml de 2-propanol, al que se añadieron 100 mg de cristales de siembra, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 35 minutos y con enfriamiento con hielo durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración proporcionando 28,3 g de triclóridato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina pentahidrato en forma de cristales incoloros.

Contenido de agua: 14,0%

30 Picos de difracción de rayos X en polvo ($^\circ$): 6,6, 13,2, 16,1, 21,5, 25,5 (2θ) (mostrado en la Fig. 1)

Los datos del espectro de RMN de ^1H en DMSO- d_6 estaban de acuerdo con los valores del Ejemplo 2.

Ejemplo 11 (Referencia)

35 Como se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtuvieron 31,1 g de trimetanosulfonato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina dihidrato a partir de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina y 13,6 g de ácido metanosulfónico.

Contenido de agua: 4,6%

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,36-1,79 (7H,m), 1,86-1,96 (2H,m), 2,15-2,25 (2H,m), 2,34 (9H,s), 2,85-2,98 (2H,m), 3,18-3,26 (2H,m), 3,50-3,58 (2H,m), 4,09 (2H,t,J=6,3 Hz), 4,16 (2H,t,J=5,9 Hz), 7,15 (2H,d,J=8,8 Hz), 7,16 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,82 (2H,d,J=8,5 Hz), 7,84 (2H,d,J=8,3 Hz), 8,77-8,87 (3H,m), 9,10-9,18 (3H,m).

Ejemplo 12 (Referencia)

45 Como se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtuvieron 21,6 g de diacetato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina 1/2-hidrato a partir de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina y 8,5 g de ácido acético.

Contenido de agua: 1,4%

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,10-1,40 (5H,m), 1,62-1,80 (6H,m), 1,75 (6H,s), 2,40-2,47 (2H,m), 2,50-2,60 (2H,m), 2,84-2,92 (2H,m), 4,00-4,15 (4H,m), 7,10-7,15 (4H,m), 7,78 (4H,d,J=8,8 Hz).

Ejemplo 13 (Referencia)

55 Como se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtuvieron 30,3 g de 3/2-sulfato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina trihidrato a partir de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina y 15,1 g de ácido sulfúrico.

Contenido de agua: 7,7%

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,40-1,90 (7H,m), 2,02-2,10 (2H,m), 2,24-2,33 (2H,m), 2,94-3,04 (2H,m), 3,30-3,36 (2H,m), 3,62-3,69 (2H,m), 4,17 (2H,t,J=6,3 Hz), 4,25 (2H,t,J=5,7 Hz), 7,14-7,16 (4H,m), 7,78 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,78 (2H,d,J=9,0 Hz).

5

Ejemplo 14 (Referencia)

Como se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtuvieron 25,0 g de trifosfato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina dihidrato a partir de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina y 16,9 g de ácido fosfórico.

10

Contenido de agua: 4,2%

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,43-1,76 (5H,m), 1,84-1,94 (2H,m), 2,05-2,12 (2H,m), 2,27-2,33 (2H,m), 2,96-3,06 (2H,m), 3,32-3,38 (2H,m), 3,64-3,70 (2H,m), 4,19 (2H,t,J=6,2 Hz), 4,27 (2H,t,J=5,6 Hz), 7,17(4 H,d,J=8,8 Hz), 7,80 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,80 (2H,d,J=9,0 Hz).

15

Ejemplo 15 (Referencia)

Como se ha descrito en el Ejemplo 10, se obtuvieron 26,5 g de di-L-lactato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina 3/2 hidrato a partir de 20,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina y 15,5 g de ácido L-láctico.

20

Contenido de agua: 4,1%

RMN de ^1H (DMSO- d_6) valor δ : 1,33-1,35 (6H,m), 1,40-1,70 (5H,m), 1,84-1,90 (2H,m), 1,99-2,07 (2H,m), 2,22-2,29 (2H,m), 2,86-2,92 (2H,m), 3,21-3,25 (2H,m), 3,50-3,56 (2H,m), 4,09-4,14 (2H,m), 4,19 (2H,t,J=6,5 Hz), 4,26 (2H,t,J=5,7 Hz), 7,15-7,19 (4H,m), 7,80 (2H,d,J=9,0 Hz), 7,80 (2H,d,J=8,3 Hz).

25

Ejemplo de Formulación 1 (Referencia)

En agua para inyección se disolvieron 1,25 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 y 5,0 g de D-manitol para proporcionar una cantidad total de 100 ml. La solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 μm y 10 ml de la solución de fármaco resultante se envasaron en una ampolla y se sellaron, seguido de esterilización con vapor para proporcionar una inyección.

30

Ejemplo de Formulación 2

En agua para inyección se disolvieron 1,02 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 10 y 31,5 g de cloruro sódico para proporcionar una cantidad total de 3,5 l. La solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 μm y 10 ml de la solución de fármaco resultante se envasaron en una ampolla y se sellaron, seguido de esterilización con vapor para proporcionar una inyección.

35

Ejemplo de Formulación 3 (Referencia)

Se mezclaron 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 350 mg de lactosa, 250 mg de almidón de maíz y 400 mg de celulosa cristalina (nombre comercial: Ceolus PH101; Asahi Kasei Chemicals Corporation), al que se añadieron después 0,6 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5% y agua antes del amasado. La mezcla resultante se secó a 60 $^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de 100 mg de crospovidona (nombre comercial: Kollidon CL: BASF), 100 mg de ácido silícico anhídrido ligero y 20 mg de estearato de magnesio antes de la mezcla. En forma de un comprimido redondo de 8 mm de diámetro se fabricaron comprimidos de 175 mg de la mezcla para proporcionar un comprimido.

45

Ejemplo de Formulación 4 (Referencia)

Se mezclaron 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 200 mg de lactosa y 530 mg de almidón de maíz, al que se añadieron después 0,6 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 5% y agua antes del amasado. La mezcla resultante se secó a 60 $^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de 70 mg de crospovidona (nombre comercial: Kollidon CL: BASF), 180 mg de celulosa cristalina (nombre comercial: Ceolus PH302; Asahi Kasei Chemicals Corporation) y 20 mg de estearato de magnesio antes de la mezcla. En una cápsula de gelatina del n $^{\circ}$ 3 se envasaron 150 mg de la mezcla para proporcionar una cápsula.

55

Aplicabilidad Industrial

El compuesto de la presente invención es útil como un agente antifúngico excelente debido a que es muy activo contra hongos incluyendo aquellos resistentes a agentes de azol y tiene propiedades físicas excelentes así como que es altamente seguro en los ensayos de toxicidad por dosis repetidas, y también es útil como antiprozoario porque tiene una excelente actividad antiprozoaria.

60

65

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de triclorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina pentahidrato.

5

REIVINDICACIONES

1. Triclorhidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina pentahidrato.
- 5 2. Un antifúngico que comprende el derivado de arilamidina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

FIG.1

