

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 191**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5517** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11723445 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2576557**

54 Título: **Nuevos derivados de 5,6-dihidro-4-[(difluoroetil)fenil]-4H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina y de 4-(difluoroetil)fenil-6H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina antifúngicos**

30 Prioridad:

**07.06.2010 EP 10165076**

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

**01.09.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MEERPOEL, LIEVEN;  
MAES, LOUIS JULES ROGER MARIE y  
DE WIT, KELLY**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 489 191 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

Nuevos derivados de 5,6-dihidro-4-[(difluoroetil)fenil]-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina y de 4-(difluoroetil)fenil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina antifúngicos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 5,6-dihidro-4-[(difluoroetil)fenil]-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina y de 4-(difluoroetil)fenil-6H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina antifúngicos, activos principalmente frente a dermatofitos e infecciones fúngicas sistémicas. La invención también se refiere a procesos para la preparación de dichos nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un principio activo, así como al uso de dichos compuestos como un medicamento.

## Antecedentes de la invención

Dermatofito es una denominación común para un grupo de 3 tipos de hongos que provocan habitualmente enfermedades cutáneas en animales y en seres humanos. Estos géneros anamórficos (hongos asexuales o imperfectos) son: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Existen aproximadamente 40 especies en estos 3 géneros.

Los dermatofitos provocan infecciones en la piel, el cabello y las uñas debido a su capacidad para obtener nutrientes a partir del material queratinizado. Los organismos colonizan los tejidos de queratina y la respuesta del hospedador a los subproductos metabólicos provoca una inflamación. Habitualmente se restringen a la capa cornificada de la epidermis debido a su incapacidad para penetrar el tejido viable de un hospedador inmunocompetente. Sin embargo, ocasionalmente los organismos invaden los tejidos subcutáneos, dando como resultado el desarrollo de un querion. La invasión desencadena una respuesta en el hospedador que varía entre leve y grave. Según se informa, las proteinasas ácidas, la elastasa, las queratinasas y otras proteinasas actúan como factores de virulencia.

Las infecciones fúngicas sistémicas (IFS) son afecciones potencialmente mortales que afectan muy habitualmente a pacientes con una inmunidad reducida resultante a menudo de intervenciones terapéuticas para tratar enfermedades malignas. El número de IFS en los hospitales modernos sigue aumentando, y el número de diferentes hongos que ha sido implicados en las IFS es grande y sigue creciendo. A pesar de los muchos casos de candidiasis y aspergilosis invasivas, existe una incidencia creciente de infecciones debidas a otros mohos como *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.* y *Zygomycetes*, *Rhizopus* y *Mucor spp.*. Los agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de todas estas infecciones necesitan en gran medida tener por tanto una actividad de muy amplio espectro. En las últimas pocas décadas se han usado en las IFS itraconazol, fluconazol, ketoconazol, y anfotericina B intravenosa o liposómica, y todos estos agentes tienen sus limitaciones con respecto al espectro, la seguridad o la facilidad de administración. Más recientemente se ha investigado e introducido en el mercado una tercera generación de azoles, mejorando las opciones de tratamiento en las unidades de cuidados intensivos. El voriconazol (Vfend™) y el posaconazol (Noxafil™) muestran una gran mejora en el tratamiento frente a IFS invasivas potencialmente mortales tales como candidiasis, aspergilosis, y en infecciones debidas a especies de *Fusarium* a las dosis clínicas pertinentes. Además, el posaconazol muestra eficacia frente a las infecciones causadas por los recientes *Zygomycetes spp.* Las equinocandinas, tales como anidulafungina, caspofungina y micafungina, que son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-β-glucano en las paredes celulares fúngicas, muestran una elevada eficacia frente a *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, pero ninguna actividad frente a *Cryptococcus*, *Fusarium* o *Zygomycetes spp.* De todos los agentes antimicóticos, los azoles todavía representan una clase única de compuestos que muestran el espectro antifúngico más amplio a través de la inhibición de la 14-α-desmetilasa, una enzima que es esencial para la biosíntesis del ergosterol en los hongos.

La onicomiosis es la enfermedad más común de las uñas y constituye aproximadamente la mitad de las anomalías ungueales. La prevalencia de la onicomiosis es de aproximadamente el 6 - 8 % en la población adulta. Los patógenos causantes de la onicomiosis incluyen dermatofitos, *Candida*, y mohos no dermatofitos. Los dermatofitos son los hongos más habitualmente responsables de la onicomiosis en los países occidentales templados; mientras que *Candida* y los mohos no dermatofitos están implicados más frecuentemente en los trópicos y los subtrópicos. *Trichophyton rubrum* es el dermatofito más común implicado en la onicomiosis. Otros dermatofitos que pueden estar implicados son *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*. Otros patógenos causantes incluyen *Candida* y mohos no dermatofitos, en particular, los miembros de la generación de mohos *Scytilidium* (también *Neoscytilidium*), *Scopulariopsis*, y *Aspergillus*.

Las 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepinas se han descrito en J. Chem. Soc.(C), 2732 - 2734 (1971); en J. Heterocyclic Chem., 13, 711 - 716 (1976); en Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 3453 - 3458 (2005); y en J. Heterocyclic Chem., 16, 241 - 244 (1979). Los compuestos desvelados en estas referencias tienen, todos, una sustitución diferente en la fracción fenilo de la posición 4, y además no se informó sobre actividades biológicas en ninguna de estas referencias.

El documento WO 02/34752 describe 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepinas 4-sustituidas como una nueva clase de compuestos antifúngicos. Sin embargo, el documento WO 02/34752 no desvela específicamente el

presente patrón de sustitución de la fracción fenilo de la posición 4.

5 Muchos compuestos farmacológicos, aunque poseen las propiedades terapéuticas deseadas, se usan de forma ineficaz debido a su baja solubilidad en agua. Por lo tanto, por ejemplo, cuando dichos compuestos se administran por vía oral, únicamente una pequeña fracción del fármaco se recoge en la sangre durante el tránsito del tracto gastrointestinal. Como resultado, para conseguir una captación adecuada de fármaco puede ser necesario administrar unas dosis mayores del compuesto farmacológico, prolongar el periodo de administración del fármaco o realizar frecuentes administraciones del compuesto farmacológico. De hecho, la baja solubilidad, y por lo tanto, la baja biodisponibilidad de un fármaco, pueden provocar el uso de un fármaco alternativo, quizás uno con unos efectos secundarios indeseables o uno que requiera la administración invasiva (por ejemplo, mediante inyección o infusión), en lugar del fármaco poco soluble.

10 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención producir compuestos más biodisponibles con un espectro antifúngico amplio o proporcionar compuestos alternativos útiles, manteniendo adecuadamente una elevada eficacia terapéutica y adecuadamente una baja toxicidad u otros efectos secundarios.

15 Inesperadamente, los compuestos antifúngicos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención pueden tener unas propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, unas propiedades PK (farmacocinéticas) mejoradas, unas solubilidades mejoradas, unas cargas reducidas del citocromo P450 o una biodisponibilidad mejorada en comparación con los compuestos desvelados en la técnica anterior.

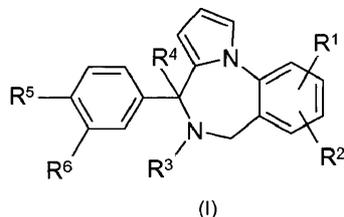
Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de la epoxidasa de escualeno.

25 Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos con actividad antifúngica para superar o mejorar al menos uno de los inconvenientes de la técnica anterior, o para proporcionar una alternativa útil.

### Sumario de la invención

30 Se ha averiguado que los compuestos de la presente invención son útiles como compuestos antifúngicos.

La presente invención concierne a nuevos compuestos de fórmula (I):



35 y a formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

40 R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados conjuntamente forman un enlace;

45 R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo;

50 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

La presente invención también concierne a los métodos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

55 Los presentes compuestos son agentes útiles para combatir los hongos *in vivo*.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomicosis.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención puede ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida kruselii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium solani*, *Fusarium oxisporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo, *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

En vista de la anteriormente mencionada farmacología de los presentes compuestos, se deduce que son adecuados para su uso como un medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas.

Una ventaja de los compuestos o de una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su mejorada biodisponibilidad, en sus mejoradas propiedades de estabilidad metabólica, en sus mejoradas propiedades PK, en su reducida inhibición del canal del hERG o en sus reducidas cargas del citocromo P450, en comparación con los compuestos desvelados en la técnica anterior.

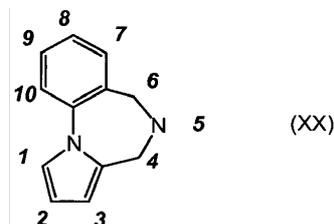
La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes párrafos, se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos salvo que claramente se indique lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

### Descripción detallada

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por el Chemical Abstracts Service, mediante el uso de Advanced Chemical Development, Inc., un programa informático de nomenclatura (ACD / Name product version 10.01; Build 15494, 1 diciembre de 2006).

En el caso de formas tautómeras, debe estar claro que la otra forma tautómera no representada también está incluida en el ámbito de la presente invención.

Los átomos del sistema tricíclico se enumeran como se muestra en la siguiente fórmula (XX):



Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisómeras.

Anteriormente y en lo sucesivo, se entiende que el término "compuesto de fórmula (I)" incluye las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras" anteriormente o en lo sucesivo se usan de forma intercambiable.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I), tanto como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o una mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son

estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o en la Z. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible. La configuración absoluta es especificada de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico está especificada mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden ser designados por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que rotan el plano de la luz polarizada.

10 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente con menos del 20 %, más preferiblemente con menos del 10 %, incluso más preferiblemente con menos del 5 %, en particular, con menos del 2 %, y lo más preferiblemente con menos del 1 %, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

20 Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden hallar uso, por ejemplo, en la preparación o en la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tantos si son farmacéuticamente aceptables como si no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

25 Se entiende que las sales de adición ácida y básica farmacéuticamente aceptables, como se ha mencionado anteriormente en este documento o en lo sucesivo, comprenden las formas salinas de adición ácida y básica no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con dicho ácido apropiado. Algunos ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. Por el contrario, dichas formas salinas pueden ser convertidas, mediante el tratamiento con una base apropiada, en la forma de la base libre.

40 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden ser convertidos en sus formas de sales de adición no tóxica de metal o de amina mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas salinas básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio y similares, las sales con bases orgánicas, por ejemplo, con aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatrina, la *N*-metil-D-glucamina, las sales de hidrabamina y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma salina puede ser convertida, mediante el tratamiento con un ácido, en la forma del ácido libre.

50 El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición con un disolvente que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar, así como las sales de los mismos. Algunos ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

55 Los compuestos de fórmula (I) preparados como en los procesos descritos a continuación, pueden ser sintetizados en forma de mezclas de enantiómeros, en particular, de mezclas racémicas de enantiómeros, que pueden ser separadas entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una forma de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía líquida mediante el uso de una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto sería sintetizado mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

65 En el marco de esta solicitud, un compuesto de acuerdo con la invención pretende comprender inherentemente todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico, en particular, cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isótopos y las mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se

refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  y mezclas de los mismos.

Un compuesto de acuerdo con la invención comprende por lo tanto inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radioactivo, denominado también compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radioactivos han sido sustituidos por uno de sus isótopos radiactivos. Por el término "compuesto radiomarcado" se entiende cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos emisores de positrones o de radiación gamma. Para las técnicas de unión con radioligandos, el átomo de  $^3\text{H}$  o el átomo de  $^{125}\text{I}$  es el átomo de elección que se va a sustituir. Para las técnicas de imagen, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) usados más habitualmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales son producidos en un acelerador y tienen unas semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es factible usarlos en las instalaciones que posean un acelerador para su producción, limitando por lo tanto su uso. De éstos, los más ampliamente usados son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radioactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula, son conocidos por la persona experta.

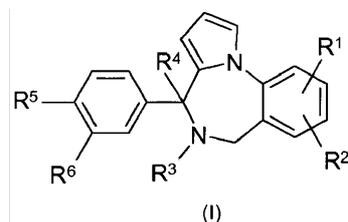
En particular, el átomo radioactivo se elige de entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se elige de entre el grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno / una," y "el / la" también incluyen los referentes plurales salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los de la técnica.

Ahora se establecen las características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención concierne a nuevos compuestos de fórmula (I):



y a las formas estereoisómeras de los mismos formas estereoisómeras, en los que:

$\text{R}^1$  es hidrógeno, cloro o flúor;

$\text{R}^2$  es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno;

o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  tomados conjuntamente forman un enlace;

$\text{R}^5$  es 1,1-difluoroetilo, y  $\text{R}^6$  es hidrógeno o flúor;

o  $\text{R}^5$  es hidrógeno o flúor, y  $\text{R}^6$  es 1,1-difluoroetilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

$\text{R}^1$  es cloro o flúor;

$\text{R}^2$  es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno;

o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  tomados conjuntamente forman un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo;

5 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

10 R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

R<sup>2</sup> es cloro, flúor o metilo;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados conjuntamente forman un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

20 o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

25 En una forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

30 R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman juntos para formar un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

35 o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

40 En otra forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y a las formas estereoisómeras de los mismos, en los que:

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

45 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados conjuntamente forman un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo;

50 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.

55 En una siguiente forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo.

60 En una siguiente forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es distinto a hidrógeno.

65 En una forma de realización en particular, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro o flúor.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

- 5 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> está en la posición 7 y es distinto a hidrógeno.

10 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>1</sup> está en la posición 7 y es cloro o flúor; en particular, R<sup>1</sup> está en la posición 7 y es cloro.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que:

- 15 R<sup>1</sup> está en la posición 7 y es cloro o flúor; en particular, R<sup>1</sup> está en la posición 7 y es cloro; y

R<sup>2</sup> está en cualquiera de las otras posiciones y es hidrógeno, cloro, flúor o metilo; en particular, cloro, flúor o metilo; más en particular, cloro o flúor; incluso más en particular, cloro.

- 20 En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>2</sup> está en la posición 7 y es cloro, flúor o metilo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que:

- 25 R<sup>2</sup> está en la posición 7 y es cloro, flúor o metilo; y

R<sup>1</sup> es en cualquiera de las otras posiciones y es hidrógeno, cloro o flúor; en particular, cloro o flúor; más en particular, cloro.

- 30 En una forma de realización adicional, la invención se refiere a cualquiera de las otras formas de realización o a cualquier combinación de las otras formas de realización, en las que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman conjuntamente para formar un enlace.

- 35 En una siguiente forma de realización, el compuesto de fórmula (I) se elige de entre el grupo que comprende:

7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

- 40 7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,

(4S)-7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

- 45 (4S)-7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,

(4R)-7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

- 50 (4R)-7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,

8,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

- 55 8,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,

8,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,

- 60 7,8-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

7,8-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,

7,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,

- 65 7,9-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,

7,8-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrolol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,

- 7,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,

- 7,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,  
7,9-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
5 7,9-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,  
7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
7-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
10 4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
9-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-7-metil-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
15 9-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
10-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
20 4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
7-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
25 9,10-dicloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-9-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
30 7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-9-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,  
7,9-dicloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
35 7-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-9-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-9-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
10-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-7-metil-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
40 7-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
7-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)fenil]-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina · HCl,  
45 7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorofenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
4-[4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorofenil]-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorofenil]-9-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
50 9-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
4-[4-(1,1-difluoroetil)-3-fluorofenil]-7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
55 9-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina,  
10-cloro-4-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4]-benzodiazepina,  
60 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos,  
y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos.
- Incluso en otra forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es 7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-pirrol[1,2-a][1,4] benzodiazepina.  
65 Todas las posibles combinaciones de las anteriormente indicadas formas de realización interesantes están

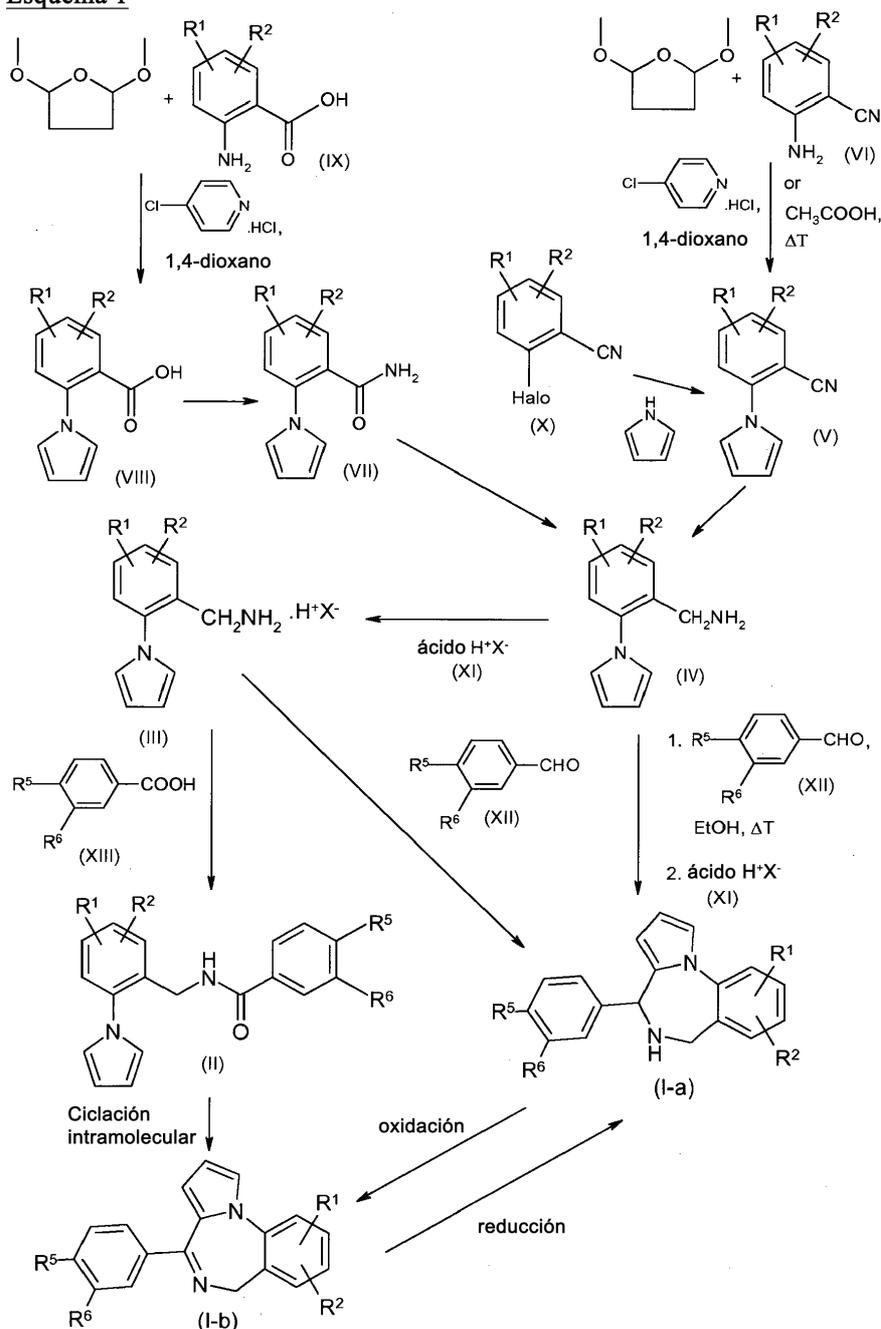
consideradas como englobadas en el ámbito de esta invención.

La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas según se describe a continuación. Generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente, o se preparan mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse mediante el uso de procesos sintéticos estándar usados habitualmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1:

**Esquema 1**



15 Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman conjuntamente un enlace adicional, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b), pueden prepararse a partir de los compuestos representados por la fórmula (I-a), siguiendo las reacciones de oxidación de amina a imina conocidas en la técnica. Estas reacciones de

oxidación pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un oxidante tal como, por ejemplo, tetraacetato de plomo o dióxido de manganeso, en un disolvente inerte a la reacción tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano (DCM) o triclorometano. La velocidad de la reacción puede mejorarse agitando y opcionalmente calentando la mezcla de reacción.

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse mediante una ciclación intramolecular de un intermedio de fórmula (II). En presencia de un ácido tal como, por ejemplo,  $\text{POCl}_3$ , la amida del intermedio de fórmula (II) puede funcionar como un electrófilo C, dando como resultado un cierre del anillo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM. La agitación y el calentamiento pueden mejorar la velocidad de la reacción.

10 Un compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (IV) mediante su conversión en una sal (III) mediante una reacción con un ácido  $\text{H}^+\text{X}^-$  de fórmula (XI), y hacer reaccionar dicha sal de fórmula (III) con un aldehído de fórmula (XII) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, por ejemplo, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo.

15 Alternativamente, el intermedio de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar en primer lugar con el aldehído de fórmula (XII), y la imina así formada puede ciclarse en presencia de un ácido  $\text{H}^+\text{X}^-$  de fórmula (XI) a un compuesto de fórmula (I-a).

20 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-a) puede obtenerse mediante la reducción de un compuesto de fórmula (I-b) mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

25 Un intermedio de fórmula (II) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento entre un intermedio de fórmula (III) y (XIII). Dicha reacción puede llevarse a cabo en presencia de agentes de acoplamiento tales como típicamente 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) y monoclóhidrato de *N*'-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM. Alternativamente, también puede usarse un derivado de un cloruro de ácido de (XIII) o un derivado reactivo de un éster de (XIII) en este tipo de reacción, para preparar un intermedio de fórmula (II).

30 Un intermedio de fórmula (XIII) o su cloruro de ácido o derivado de éster, puede ser fácilmente preparado por los expertos en la técnica.

35 Los intermedios de fórmula (III) y (IV) se preparan mediante la reducción de un derivado 1-(2-ciano-fenil) pirrol de fórmula (V). Pueden usarse varios procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para reducir la función nitrilo, tales como, por ejemplo:

40 1.  $\text{LiAlH}_4$  / THF [S. Raines, S. Y. Chai y F. P. Palopoli; J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]

2. i. bis(2-metoxietoxi) aluminato de sodio ( $\text{Red-Al}^\circledR$ ) al 70 % p/p en tolueno, TA; ii. NaOH al 10 %, TA [G. W. H. Cheeseman y S.G. Greenberg; J. Heterocyclic Chem., 16,241 - 244 (1979)]

45 3a. i.  $\text{KBH}_4$  /  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , THF; ii.  $\text{H}_2\text{O}$ ; iii. HCl [P. Trinka, P. Slégel y J. Reiter; J. Prakt. Chem., 338, 675 - 678(1996)]

3b. sulfuro de borano-dimetilo (1:1), THF

4a. RaNi (níquel-Raney) /  $\text{H}_2$

50 4b. RaNi / disolución de tiofeno / (MeOH /  $\text{NH}_3$ )

También pueden usarse incluso otros métodos bien conocidos para la reducción de la función nitrilo.

55 Un intermedio de fórmula (V) está disponible a su vez en el mercado o, alternativamente puede prepararse fácilmente mediante, por ejemplo, el tratamiento de un derivado 2-aminobenzonitrilo de fórmula (VI) con tetrahydro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano o tetrahydrofurano (THF) en presencia de un ácido tal como clorhidrato de 4-cloropiridina, o en un disolvente ácido, tal como ácido acético glacial, a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Alternativamente, un intermedio de fórmula (V) también puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (X). Típicamente, un intermedio de fórmula (X) en el que Halo se define como Br, I, Cl o F, se hace reaccionar con pirrol en presencia de una base tal como, por ejemplo,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o NaH, en un disolvente adecuado tal como, típicamente, DMF.

60 Alternativamente, un intermedio de fórmula (IV) puede prepararse mediante el tratamiento de un intermedio de fórmula (VII) con sulfuro de borano-dimetilo (1:1) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. La reacción puede llevarse a cabo típicamente en presencia de un ácido tal como HCl. Después de que se haya producido la reacción, la mezcla de reacción puede basificarse con una base adecuada tal como NaOH. La reacción puede

llevarse a cabo a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo.

Un intermedio de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (VIII). Un intermedio de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con una fuente de nitrógeno tal como,  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en presencia de HOBt y EDCI. Este tipo de reacción puede llevarse a cabo típicamente en un disolvente adecuado como DMF. La agitación de la mezcla de reacción puede mejorar la velocidad de la reacción.

Un intermedio de fórmula (VIII) puede prepararse fácilmente mediante el tratamiento de un intermedio de fórmula (IX) con tetrahidro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano en presencia de un ácido tal como clorhidrato de 4-cloropiridina a una temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Alternativamente, también puede usarse un derivado reactivo de un éster de (IX) en este tipo de reacción para preparar un intermedio de fórmula (VIII).

Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica.

En todas estas preparaciones, los productos de la reacción pueden aislarse a partir del medio de reacción, y si fuera necesario, purificarse adicionalmente de acuerdo con las metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía. En particular, los estereoisómeros pueden aislarse cromatográficamente mediante el uso de una fase estacionaria quiral tal como, por ejemplo, Chiralpak® AD (amilosa 3,5 carbamato de dimetilfenilo) o Chiralpak® AS, adquiridas ambas en Daicel Chemical Industries, Ltd, en Japón.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante una cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas mediante el uso de fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoisómeras puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quiralmente puros. Las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar obviamente incluidas en el ámbito de la invención.

Las formas quiralmente puras de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Por lo tanto, las formas quiralmente puras de los intermedios y sus formas salinas son particularmente útiles en la preparación de los compuestos quiralmente puros de fórmula (I). También son útiles las mezclas enantioméricas de los intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) con la correspondiente configuración.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a patógenos dimórficos, dermatofitos, zigomicetos, hifomicetos hialinos, hifomicetos dematiaceos, levaduras y organismos levaduriformes.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a patógenos dimórficos, levaduras y organismos levaduriformes.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a mohos.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida kruselii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp., por ejemplo, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium solani*, *Fusarium oxisporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo, *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición

farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp., por ejemplo, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium solani*, *Fusarium oxisporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo, *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp., por ejemplo, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium solani*, *Fusarium oxisporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo, *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*; en particular, *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp., por ejemplo, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton soudanense*; *Fusarium* spp., por ejemplo, *Fusarium solani*, *Fusarium oxisporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo, *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus microspores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporum canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817 y *Scedosporium prolificans* IHEM21157.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis* B66126, *Aspergillus fumigatus* B42928, *Cryptococcus neoformans* B66663, *Sporothrix schenckii* B62482, *Microsporum canis* B68128, *Trichophyton mentagrophytes* B70554, *Trichophyton rubrum* B68183, *Scedosporium apiospermum* IHEM3817, *Scedosporium prolificans* IHEM21157, *Rhizopus oryzae* IHEM5223, *Rhizomucor miehei* IHEM13391 y *Mucor circinelloides* IHEM21105.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizomucor miehei* y *Mucor circinelloides*.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; en particular, *Aspergillus fumigatus*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*.

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; más en particular, *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Trichophyton* spp.; *Sporothrix schenckii*; *Microsporium* spp.; *Fusarium* spp.; *Scedosporium* spp.; en particular, *Aspergillus* spp.; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; en particular, *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*; más en particular, *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; en particular, *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*; más en particular, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una variedad de hongos que infectan la piel, el pelo y las uñas, así como patógenos fúngicos subcutáneos y sistémicos.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a los 3 géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporium* y *Epidermophyton*; en particular, frente a *Trichophyton* y *Microsporium*.
- 35 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a dermatofitos y *Aspergillus* spp.; en particular, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*; más en particular, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus* spp.; en particular, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.
- 45 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Aspergillus* spp., por ejemplo, *Aspergillus fumigatus*; *Fusarium* spp.; *Mucor* Spp.; *Zygomycetes* spp.; *Scedosporium* spp.; *Microsporium canis*; *Sporothrix schenckii*; *Cryptococcus neoformans* y *Candida parapsilosis*.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a dermatofitos.
- 55 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a *Aspergillus fumigatus*.
- 60 Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una gran diversidad de hongos, tales como uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.
- 65

Los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisómeras de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, son potentes antifúngicos cuando se administran por vía oral o tópica.

5

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de la síntesis del ergosterol.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un procedimiento para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en este documento. Por lo tanto, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para su uso como una medicina. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones fúngicas. Se proporcionan compuestos adicionales de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas.

10

15

Según se usa en este documento, se entiende que el término "tratamiento" se refiere a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, una interrupción, una cesación o una detención de la progresión de una infección, pero no indica necesariamente una eliminación total de los síntomas.

20

La invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso como un medicamento.

25

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

30

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

35

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

40

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular, el tratamiento, de infecciones fúngicas; en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos elegidos de entre un grupo que consiste en los hongos mencionados anteriormente en este documento.

45

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

50

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, en particular, una infección fúngica causada por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

55

La invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica, en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y *Blastoschizomyces*; en particular en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporium* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y

65

*Blastoschizomyces*;

incluso más en particular, en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones elegidas de entre el grupo que consiste en infecciones causadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomicosis.

Los nuevos compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones tales como, por ejemplo, infecciones causadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomicosis.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la elaboración de un medicamento.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), a las formas estereoisómeras del mismo y a las sales de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular, el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, para el tratamiento o la prevención, en particular, el tratamiento, de las infecciones fúngicas, en particular, de las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un procedimiento para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen infecciones fúngicas, en particular, las infecciones fúngicas causadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en este documento.

Los expertos en el tratamiento de dichas enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéuticamente eficaz a partir de los resultados de las pruebas presentadas a continuación. Una cantidad diaria terapéutica eficaz podría ser desde aproximadamente 0,005 mg/kg hasta 50 mg/kg, en particular, desde 0,01 mg/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal, más en particular, desde 0,01 mg/kg hasta 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado aquí principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del caso, por ejemplo, según el compuesto en particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o la enfermedad en particular que se va a tratar.

Un método de tratamiento puede incluir también la administración del principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Según se describe en este documento a continuación, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante los procedimientos conocidos mediante el uso de ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible presentarlo en forma de una composición farmacéutica.

La presente invención también proporciona composiciones para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El portador o el diluyente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para tratar o prevenir infecciones fúngicas, pueden ser administrados solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y de cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica individual. Por ejemplo, un compuesto de

fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse juntos al paciente en una única composición de dosis oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral individuales.

- 5 En vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los compuestos en cuestión pueden formularse en varias formas farmacéuticas con el propósito de su administración. Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular, los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición ácida o básica farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma esterequímicamente isómera de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, puede formularse en varias formas farmacéuticas con el propósito de su administración. Como composiciones apropiadas  
10 pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto en particular, opcionalmente en forma de una sal de adición, como principio activo, en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la  
15 forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en formas de dosificación unitarias adecuadas, en particular, para su administración por vía oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones,  
20 jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso de se emplearán obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en una gran parte,  
25 aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende una disolución salina, una disolución glucosada o una mezcla de disolución salina y glucosada. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende una disolución salina, una disolución glucosada o una mezcla de disolución salina y glucosada. Las disoluciones inyectables que contienen los compuestos de fórmula (I) pueden formularse en un  
30 aceite para una acción prolongada. Los aceites apropiados para este propósito son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres sintéticos de glicerol de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes suspensores y similares apropiados. También están incluidas las preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas,  
35 poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con los aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen ningún efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración sobre la piel y/o pueden ser de ayuda en la preparación de las composiciones  
40 deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias formas, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, en forma de una formulación tópica, en forma de un ungüento. Las sales de adición ácidas o básicas de los compuestos de fórmula (I), debido a su aumentada solubilidad en agua con respecto a la correspondiente forma de base o de ácido, son más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

- 45 Las composiciones transungueales están en forma de una disolución, y el portador comprende adicionalmente un agente potenciador de la penetración para favorecer la penetración del antifúngico en, y a través de, la capa ungueal queratinizada de la uña. El medio disolvente comprende agua mezclada con un cosolvente tal como un alcohol con entre 2 y 6 átomos de carbono, por ejemplo, etanol.

50 Con objeto de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular, ciclodextrinas hidroxialquil sustituidas, por ejemplo, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. También, los cosolventes tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención en composiciones farmacéuticas.

55 La proporción entre el principio activo y la ciclodextrina puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse unas proporciones de desde 1 / 100 hasta 100 / 1. Las proporciones interesantes entre el principio activo y la ciclodextrina varían desde aproximadamente 1 / 10 hasta 10 / 1. Las proporciones más interesantes entre principio activo y la ciclodextrina varían desde aproximadamente 1 / 5 hasta 5 / 1.

60 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99 % en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70 % en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50 % en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95 % en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9 % en peso, e incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la  
65 composición.

Para las composiciones parenterales, también pueden incluirse otros ingredientes que ayuden en la solubilidad, por ejemplo, por ejemplo, ciclodextrinas. Las ciclodextrinas apropiadas son  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas, en las que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo  $C_{1-6}$ , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo,  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo  $C_{1-6}$ , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , particularmente acetilo. Especialmente notables como complejantes y/o solubilizantes son las  $\beta$ -CD, las  $\beta$ -CD metiladas aleatoriamente, 2,6-dimetil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\gamma$ -CD, 2-hidroxipropil- $\gamma$ -CD y (2-carboximatoxi) propil- $\beta$ -CD, y en particular, 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD).

El término éter mixto representa los derivados de las ciclodextrinas en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar media (M. S.) se usa como una medida del número medio de moldes de unidades de alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución media (D. S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores de la M. S. y del D. S. pueden ser determinados mediante varias técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada pueden obtenerse unos valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, medidos mediante espectrometría de masas, la M. S. varía desde 0,125 hasta 10, y el D. S. varía desde 0,125 hasta 3.

Otras composiciones adecuadas para su administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros apropiados farmacéuticamente aceptables solubles en agua.

El término "una dispersión sólida", usado en lo sucesivo, define un sistema en un estado sólido (por oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso, el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en el que un componente está dispersado más o menos uniformemente en la totalidad del otro componente o componentes (en el caso de que haya incluidos agentes de formulación adicionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad, o consiste en una fase según se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una disolución sólida". Las disoluciones sólidas son unos sistemas físicos preferidos porque los componentes de la misma están habitualmente fácilmente biodisponibles para los organismos en los que son administrados. Esta ventaja puede ser explicada probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los fluidos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía necesaria para la disolución de los componentes a partir de una disolución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas en su totalidad que las disoluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química y físicamente uniformes en su totalidad, o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema con dominios o pequeñas regiones en los que están dispersados el compuesto de fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o el polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, más o menos uniformemente en otra fase que comprende el polímero soluble en agua, o el compuesto de fórmula (I), o una disolución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones de la dispersión sólida marcadas distintivamente por algunas características físicas, de un tamaño pequeño y distribuidas uniforme y aleatoriamente en la totalidad de la dispersión sólida.

Adicionalmente puede ser conveniente formular los presentes compuestos antifúngicos en forma de nanopartículas que tienen un modificador superficial adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz de menos de 1.000 nm. Se cree que los modificadores superficiales útiles incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del agente antifúngico pero no se unen químicamente al agente antifúngico.

Los modificadores superficiales adecuados pueden elegirse preferiblemente de entre los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Algunos modificadores superficiales preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra forma interesante más de formular los presentes compuestos implica una composición farmacéutica en la que los presentes antifúngicos están incorporados en polímeros hidrófilos, y la aplicación de esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas pequeñas microesferas, produciendo así una composición que puede ser

elaborada convenientemente y que es adecuada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas para su administración oral.

5 Dichas microesferas comprenden un núcleo central redondo o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un agente antifúngico y una capa de recubrimiento sellante.

10 Los materiales adecuados para su uso como núcleos en las microesferas son variados, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan unas dimensiones y firmeza apropiadas. Algunos ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

15 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas de dosificación unitarias para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Una forma de dosificación unitaria según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de este documento se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, sobres con polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

20 Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son potentes compuestos administrables por vía oral, son especialmente ventajosas las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para su administración oral.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

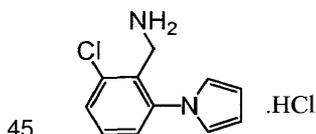
### Parte experimental

30 En lo sucesivo, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "CLEM" significa cromatografía líquida / espectrometría de masas; "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución; "T. A." significa temperatura ambiente; "p. f." significa punto de fusión; "min" significa minuto(s); "h" significa hora(s); "D. I." significa diámetro interno; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et<sub>3</sub>N" significa trietilamina; "EtOH" significa etanol; "eq." significa equivalente; "m. r." significa mezcla de reacción(es); "c. s." cantidad suficiente; "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos; "THF" significa tetrahidrofurano; "HOAc" significa ácido acético; "DEA" significa dietilamina, "HOBt" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol; "Me<sub>2</sub>S" significa sulfuro de dimetilo; "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" significa diclorobis(trifenilfosfina) paladio; y "EDCI" significa monoclóhidrato de N-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina.

### A. PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS

#### 40 Ejemplo A1

#### a-1) Preparación del intermedio 1



50 Se disolvió 2-cloro-6-(1H-pirrol-1-il)-benzoniitrilo (50 g, 0,2467 mol) en THF (500 ml). Se añadió gota a gota una disolución 10,0 M de BH<sub>3</sub> en Me<sub>2</sub>S (27,1 ml, 0,2714 mol) a esta disolución a T. A. Entonces la m. r. se agitó y se puso a reflujo durante 12 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta la T. A. y se añadió gota a gota una disolución de HCl 6 N (47 ml). La m. r. se calentó a la temperatura de reflujo durante 30 min. La disolución trasparente se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaOH (55,5 g). La mezcla se extrajo con EtOAc y salmuera saturada. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 46.5 g del producto en forma de una base libre base. Posteriormente, el producto se acidificó mediante HCl / dioxano (c. s.) para obtener 55 g del intermedio 1 (97 % de rendimiento; HCl).

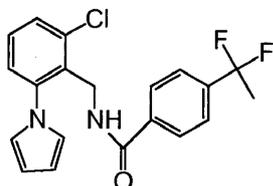
#### 55 a-2) Procedimiento alternativo para la preparación del intermedio 1

60 Se hidrogenó una mezcla de 2-cloro-6-(1H-pirrol-1-il)-benzoniitrilo (0,08 mol) en MeOH / NH<sub>3</sub> (250 ml) a 14 °C con níquel-Raney (2 g) como catalizador, en presencia de una disolución de tiofeno al 4 % en MeOH (2 ml). Después de la captación del H<sub>2</sub> (2 eq.), el catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se evaporó. Posteriormente, se añadió una disolución 6 N de 2-propanol/HCl (14 ml). Entonces, el disolvente se evaporó, produciendo una mezcla de 2-(1H-pirrol-1-il)-bencenometanamina y el intermedio 1 en forma de una sal de HCl (· HCl). Esta mezcla se usó

como tal sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

### Ejemplo A2

#### 5 Preparación del intermedio 2

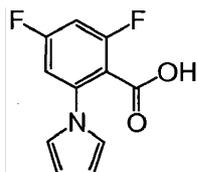


10 Se disolvió ácido 4-(1,1-difluoroetil)-benzoico (5,05 g, 27,1 mmol) en DCM (100 ml), se añadieron Et<sub>3</sub>N (10 ml, 60,9 mmol), HOBt (3,6 g, 27,1 mmol), EDCI (5,18 g, 27,1 mmol) y el intermedio 1 (6,0 g, 24,7 mmol) a esta disolución y la m. r. se agitó durante una noche. Posteriormente, se añadió agua (c. s.) y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (gradiente de elución de éter de petróleo / EtOAc desde 15/1 hasta 10/1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío para producir 8,2 g del intermedio 2 (88,6 % de rendimiento).

### Ejemplo A3

#### a) Preparación del intermedio 3

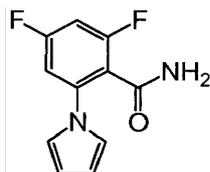
20



25 Se calentó una mezcla de ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico (60 g, 346 mmol), tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (45,7 g, 346 mmol) y clorhidrato de piridina (1:1) (40 g, 346 mmol) en dioxano (500 ml) a reflujo durante una noche. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). Esta disolución se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 70 g del intermedio 3 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

#### b) Preparación del intermedio 4

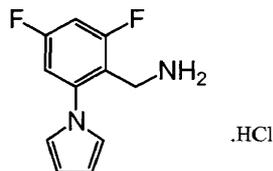
30



35 Se añadió NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (100 ml) a una disolución del intermedio 3, HOBt (47 g, 346 mmol) y EDCI (70 g, 346 mmol) en DMF (300 ml). La m. r. se agitó durante una noche. Subsiguientemente el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc. Esta disolución orgánica se lavó en primer lugar con salmuera y agua, después se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró, y finalmente se evaporó el disolvente. Rendimiento: 55 g del intermedio 4 en bruto, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

#### c) Preparación del intermedio 5

40



45 Se añadió BH<sub>3</sub> · Me<sub>2</sub>S (disolución 10 M; 40,5 ml, 405 mmol) a una mezcla del intermedio 4 (45 g, 202,5 mmol) en THF (500 ml). La m. r. se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Subsiguientemente la mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió una disolución 6 N de HCl (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo

de nuevo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió NaOH sólido hasta un pH > 9. La mezcla se extrajo con DCM (2 veces 300 ml). Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo de color marrón se convirtió en forma de su sal de HCl (1:1) con HCl / 2-propanol, produciendo 35 g del intermedio 5 (71 % de rendimiento).

5

d) Preparación del intermedio 6

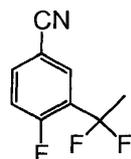


10 Se disolvió ácido 4-(1,1-difluoroetil) benzoico (1,17 g, 6,13 mmol) en DCM (50 ml), se añadieron a la disolución Et<sub>3</sub>N (7,3 ml), HOBt (0,828 g, 6,13 mmol), EDCI (1,17 g, 6,13 mmol) y el intermedio 5 (1,5 g, 6,13 mmol), y la m. r. se agitó durante una noche a T. A. Posteriormente, el disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,4 g del intermedio 6 (60 % de rendimiento).

15

Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 7



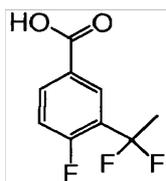
20

Se disolvió 3-acetil-4-fluorobenzonitrilo (11,0 g, 67,4 mmol) en trifluoruro de (dietilamino) azufre (25 ml) en un flujo de N<sub>2</sub>. La disolución se calentó a 50 °C durante 16 h y después se vertió en una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (c. s.). Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc desde 30/1 hasta 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 10,5 g del intermedio 7 (84 % de rendimiento).

25

b) Preparación del intermedio 8

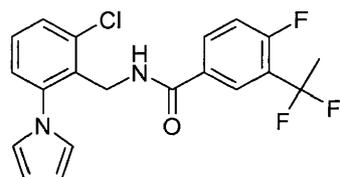
30



Se calentó una mezcla del intermedio 7 (8,2 g, 5,7 mmol) en una disolución de NaOH al 20 % (50,0 ml) y EtOH (20,0 ml) a reflujo y se agitó durante una noche. Posteriormente, la mezcla se concentró a vacío. Se añadió HCl hasta pH 2 y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se secó a vacío. El sólido se usó como tal en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 9,2 g del intermedio 8.

35

c) Preparación del intermedio 9



40

Se agitó una mezcla del intermedio 1 (1,0 g, 4,2 mmol), el intermedio 8 (1,0 g, 5,0 mmol), Et<sub>3</sub>N (5,0 ml, 36 mmol), HOBt (0,62 g) y EDCI (0,96 g) en DCM (40 ml) durante una noche a T. A. La mezcla resultante se lavó con agua (3 veces 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc desde 20/1 hasta

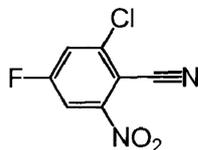
45

10/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,9 g del intermedio 9 (59,6 % de rendimiento).

#### Ejemplo A5

5

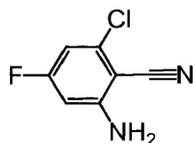
##### a) Preparación del intermedio 10



10 Se añadió nitrito de terc-butilo (25 g, 242 mmol) a una suspensión de CuCN (21,5 g, 242 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 15 min. Posteriormente, se añadió una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-6-nitrobencenamina (23 g, 121 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (c. s.), y la disolución de color marrón resultante se calentó durante una noche a 70 °C. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua (c. s.) al residuo y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / éter de petróleo 1/4). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 10 g del intermedio 10 (41 % de rendimiento; sólido de color amarillo).

##### b) Preparación del intermedio 11

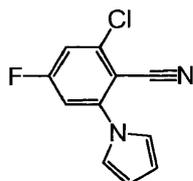
20



25 Se añadió poco a poco Fe (11,6 g, 200 mmol) a una disolución del intermedio 10 (10 g, 50 mmol) en HOAc (250 ml). La m. r. se calentó a 70 °C durante 1 h, y después se enfrió hasta la T. A. El sólido se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y agua. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,2 g del intermedio 11, que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

##### c) Preparación del intermedio 12

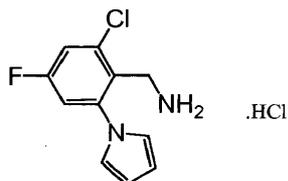
30



35 Se calentó una disolución del intermedio 11 (6 g, 35 mmol) y tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (4,66 g, 35 mmol) en HOAc (50 ml) a la temperatura de reflujo durante 6 h. Después el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,6 g del intermedio 12 (90 % de rendimiento).

##### d) Preparación del intermedio 13

40



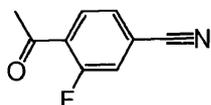
45 Se añadió una disolución 10 M de BH<sub>3</sub> · Me<sub>2</sub>S (2 ml; 20 mmol) a una mezcla del intermedio 12 (4,4 g, 20 mmol) en THF (50 ml). La m. r. se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió cuidadosamente una disolución 6 N de HCl (10 ml) a la mezcla. La disolución se puso después a reflujo de nuevo durante 30 min, y después se enfrió de nuevo en un baño de agua helada. Se añadió NaOH sólido hasta un pH > 9. La mezcla se extrajo con DCM (2 veces 300 ml). La capa orgánica

separada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo de color marrón se convirtió en la sal de HCl (1:1) con HCl / 2-propanol. Rendimiento: 5 g del intermedio 13 (96 % de rendimiento).

#### Ejemplo A6

5

##### a) Preparación del intermedio 14



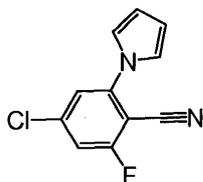
- 10 Reacción en una atmósfera de  $\text{N}_2$ : se agitó una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzonitrilo (6,0 g, 30,00 mmol) y (1-etoxietenil) tributilestaño (11,2 ml, 33,00 mmol) en tolueno (100 ml) a T. A, se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,72 g, 1,03 mmol) a la mezcla, y la m. r. se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió y se añadió una disolución 2 N de KF (50 ml) a la mezcla con agitación. Después de 30 min, se añadió una disolución 6 N de HCl (100 ml) a la mezcla, y la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. La sustancia
- 15 insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 veces 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 4,3 g del intermedio 14 (88 % de rendimiento).

20 El intermedio 14 puede hacerse reaccionar adicionalmente de una forma análoga al protocolo de reacción descrito en el ejemplo A4, para obtener el compuesto 29.

#### Ejemplo A7

25

##### a) Preparación del intermedio 15



- 30 Se agitó una mezcla de 4-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo (1,66 g, 9,56 mmol), pirrol (0,67 g, 10 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,7 g, 12 mmol) en DMF (20 ml) durante una noche. Entonces el sólido se eliminó mediante filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc / éter de petróleo, 10/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,1 g del intermedio 15 (15 % de rendimiento; sólido de color blanco).

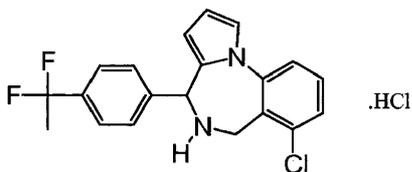
35 El intermedio 15 puede hacerse reaccionar adicionalmente de una forma análoga al protocolo de reacción descrito en el ejemplo A1, para obtener el compuesto 32.

## B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

#### Ejemplo B1

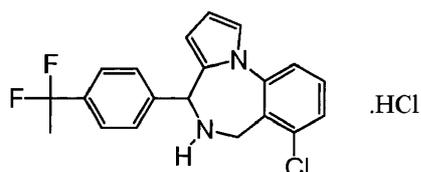
40

##### a) Preparación del compuesto 1



- 45 Se agitó una mezcla del intermedio 1 (9,5 g, 39,2 mmol) y 4-(1,1-difluoroetil)-benzaldehído (8,0 g, 47,0 mmol) en EtOH (15 ml) y se puso a reflujo durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió y cristalizó durante una noche. El precipitado se eliminó mediante filtración, se lavó con isopropil éter, y se secó a vacío. Rendimiento: 8,0 g del compuesto 1 (52,2 % de rendimiento).

##### 50 b) Preparación del compuesto 2 y el compuesto 3



Compuesto 2: enantiómero S; Compuesto 3: enantiómero R

- 5 El compuesto 1 se separó en sus enantiómeros mediante una CFS quiral (Columna AD 300 mm x 50 mm, 20  $\mu$ M; Fase móvil: CO<sub>2</sub> / MeOH (0,2 % de DEA) 60 / 40; Flujo: 200 ml/min). Se recogieron dos fracciones diferentes, y ambas fracciones se convirtieron en la forma de sal de HCl con HCl / EtOH, 1 / 1.

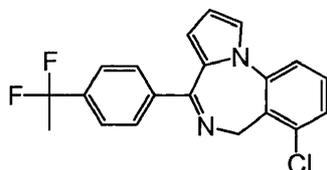
Rendimiento: 3,2 g del compuesto 2 (20,8 % de rendimiento; configuración S).

10

Rendimiento: 3,0 g de compuesto 3 (19,6 % de rendimiento; configuración R).

#### Ejemplo B2

- 15 a) Preparación del compuesto 4



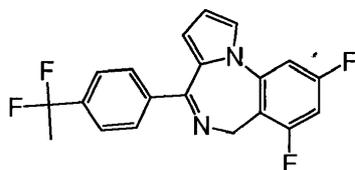
- 20 Se agitó una mezcla del compuesto 1 (0,334 g, 0,0009 mol) y MnO<sub>2</sub> (2,6 g, 0,0299 mol) en DCM (15 ml) durante 96 h a T. A. Posteriormente, el precipitado se eliminó mediante filtración sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa, produciendo 0,19 g del compuesto 4 (59 %).

#### b) Preparación alternativa del compuesto 4

- 25 Se disolvió el intermedio 2 (4,0 g, 10,67 mmol) en POCl<sub>3</sub> (12 ml). La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se vertió en agua. La mezcla acuosa se neutralizó con NaOH a pH 7, y después se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH, produciendo el compuesto 4 (56,3 % de rendimiento).

- 30 Ejemplo B3

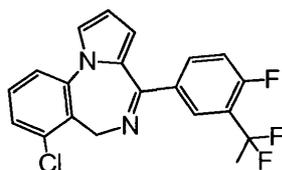
#### a) Preparación del compuesto 18



- 35 Se disolvió el intermedio 6 (1,4 g, 3,71 mmol) en POCl<sub>3</sub> (10 ml). La mezcla se agitó y se puso a reflujo durante una noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió y se vertió en agua. La mezcla acuosa se neutralizó con NaOH hasta pH 7, y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 4/1). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó para producir 150 mg del compuesto 118 (21,6 % de rendimiento).
- 40

#### Ejemplo B4

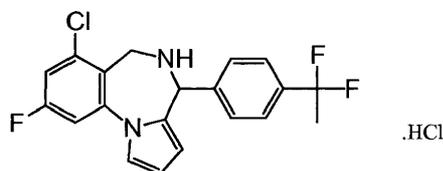
- 45 a) Preparación del compuesto 21



Se disolvió el intermedio 9 (0,80 g, 2.0 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 100 °C. Posteriormente, la m. r. se vertió en agua enfriada con hielo. Se añadió NaOH a pH 8 - 9. Después la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc desde 10/1 hasta 5/1). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,510 g de compuesto 21 (rendimiento del 68 %).

## 10 Ejemplo B5

### a) Preparación del compuesto 24



Se calentó a reflujo una disolución del intermedio 13 (0,52 g, 2 mmol) y 4-(1,1-difluoroetil) benzaldehído (0,374 g, 2 mmol) en EtOH (5 ml) durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 0,6 g del compuesto 24 (80 % de rendimiento; HCl).

Mediante el uso de protocolos de reacción análogos a los descritos en los ejemplos anteriores, se han preparado los siguientes compuestos. 'Nº de comp.' significa número de compuesto. 'Pr.' se refiere al número de ejemplo de acuerdo con el protocolo con el que se sintetizó el compuesto. En el caso de que no se indique una forma salina, el compuesto se obtuvo en forma de una base libre. Los compuestos en los que  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son hidrógeno, y para los que no se ha indicado una estereoquímica específica en la tabla 1, se obtuvieron en forma de mezclas de enantiómeros.

En el caso de que un compuesto final obtenido mediante el uso de un protocolo análogo al descrito en B1 o en B5, no fuera completamente convertido en la forma de sal de HCl, el compuesto se convirtió en la forma de sal de HCl mediante el uso de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, el compuesto se disolvió en un disolvente tal como, por ejemplo, 2-propanol, y subsiguientemente se añadió una disolución de HCl en un disolvente tal como, por ejemplo, 2-propanol, gota a gota. La agitación durante un cierto periodo de tiempo, típicamente de aproximadamente 10 minutos, podría mejorar la velocidad de las reacciones.

Tabla 1

Nº de comp.	Pr.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	$\text{R}^6$	Forma salina / Rotación óptica (RO) / Estereoquímica
1	B1.a	7-Cl	H	H	H	$\text{CF}_2\text{CH}_3$	H	· HCl
2	B1.b	7-Cl	H	H	H	$\text{CF}_2\text{CH}_3$	H	· HCl
								RO: -172,64° (589 nm; 20 °C; 0,3684 p/v %; MeOH) Configuración S
3	B1.b	7-Cl	H	H	H	$\text{CF}_2\text{CH}_3$	H	· HCl RO: +168,90° (589 nm; 20 °C; 0,3434 p/v %; MeOH) Configuración R

ES 2 489 191 T3

4	B2.a / B2.b	7-Cl	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
5	B1.a	8-Cl	10-Cl	H   H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	· HCl
6	B2.a	8-Cl	10-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
7	B1.a	7-Cl	8-Cl	H   H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	· HCl
8	B2.a	7-Cl	10-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
9	B2.a	7-Cl	9-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
10	B2.a	7-Cl	8-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
11	B5	7-Cl	10-Cl	H   H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	· HCl
12	B1.a	7-Cl	H	H   H	H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	· HCl
13	B5	7-Cl	9-Cl	H   H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	· HCl
14	B2.a	7-Cl	H	enlace	H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
15	B2.a	7-F	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
16	B3	9-Cl	7-CH <sub>3</sub>	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
17	B3	9-Cl	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
18	B3	7-F	9-F	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
19	B3	10-Cl	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
20	B4	7-F	H	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
21	B4	7-Cl	H	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
22	B4	9-Cl	10-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
23	B4	7-F	9-F	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
24	B5	7-Cl	9-F	H   H	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	· HCl
25	B4	7-Cl	9-Cl	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
26	B4	7-Cl	9-F	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
27	B2.a	7-Cl	9-F	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
28	B4	10-Cl	7-CH <sub>3</sub>	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
29	B4	7-Cl	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	
30	B4	7-F	H	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	
31	B4	7-Cl	9-F	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	
32	B4	7-F	9-Cl	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
33	B4	7-F	9-F	enlace	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	
34	B4	9-Cl	H	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
35	B4	H	10-Cl	enlace	F	CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

C. RESULTADOS ANALÍTICOS

*CLEM*

5 La medición de HPLC se realizó mediante el uso de un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna según se especifica en los respectivos métodos, a continuación. El flujo procedente de la columna se dividió a Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector de EM se configuró con API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas fueron adquiridos barriendo entre 100 y 1.000. El voltaje de la aguja capilar era de 2.500 V para el modo de ionización positivo, y de 3.000 V para el negativo. El voltaje de fragmentación era de 10 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo 101/min. La HPLC en fase inversa se realizó en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: CH<sub>3</sub>CN con TFA al 0,05 %). En primer lugar se mantuvo un 90 % de A y un 10 % de B durante 0,8 min. Después se aplicó un gradiente de 20 % de A y 80 % de B en 3,7 min y se 15

mantuvo durante 3 min. Se usaron unos volúmenes de inyección típicos de 2  $\mu$ l. La temperatura del horno era de 50 °C. (Polaridad de la EM: positiva)

#### Puntos de fusión

5 Se determinaron los puntos de fusión (p. f.) de varios compuestos con un aparato de punto de fusión WRS-2A adquirido en Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Los puntos de fusión se midieron con una velocidad de calentamiento lineal de 0,2 - 5,0 °C/min. Los valores indicados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue de 300 °C.

10

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Tiempo de retención ( $R_t$ ) en min, pico  $[M + H]^+$  (molécula protonada) y p. f. (punto de fusión en °C). ("n. d." significa no determinado; "desc" significa descompuesto).

Nº de comp.	$R_t$	$[M + H]^+$	p. f. (°C)
1	3,57	359	n. d.
2	3,38	359	206,7 - 207,6
3	3,33	359	206,3 - 206,8
4	3,59	357	215,2 - 217,6
5	4,00	393	n. d.
6	4,03	391	132,1 - 134,2
7	3,95	393	253,5 - 254,2
8	3,99	391	162,3 - 163,5
9	4,03	391	n. d.
10	4,03	391	n. d.
11	4,04	393	188,5 - 191,1
12	n. d.	n. d.	n. d.
13	4,11	393	233,9 - 235,0
14	3,51	357	106,9 - 109,7
15	3,27	341	n. d.
16	3,97	371	89,6 - 91,2
17	3,53	357	115,3 desc
18	3,31	359	n. d.
19	3,52	357	247,5 desc
20	3,46	359	n. d.
21	3,56	375	n. d.
22	3,84	391	140,9 - 142,1
23	3,48	377	143,2 - 144,3
24	3,53	377	240,0 - 240,7
25	3,77	409	124,2 - 125,4
26	3,53	393	84,9 - 85,9
27	3,84	375	n. d.
28	3,71	371	139,3 - 141,2
29	3,44	375	186,3 - 186,6
30	3,25	359	170,8 - 171,5
31	3,44	393	162,5 - 164,8

## ES 2 489 191 T3

32	3,31	375	145,3 - 147,4
33	3,23	377	158,2 - 161,3
34	3,95	375	n. d.
35	3,97	375	n. d.

### RMN-<sup>1</sup>H

- Se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de varios compuestos con un espectrómetro Bruker DPX-300, o con un Bruker DPX-400 con secuencias de pulso estándar, operando a 300 MHz y a 400 MHz respectivamente, mediante el uso de CLOROFORMO-d (cloroformo deuterado, CDCl<sub>3</sub>) o DMSO-d<sub>6</sub> (DMSO deuterado, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS), que se usó como estándar interno.
- 5 N° de comp. 1: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,9 Hz, 3 H) 3,87 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H) 5,35 (s a, 1 H) 5,84 (s a, 1 H) 6,30 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H) 7,43 (s a, 1 H) 7,57 - 7,77 (m, 5 H) 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H) 10,45 (s a, 2 H).
- 15 N° de comp. 2: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,93 Hz, 3 H) 3,88 (d, *J* = 14,32 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 13,94 Hz, 1 H) 5,35 (s a, 1 H) 5,84 (s a, 1 H) 6,31 (t, *J* = 3,20 Hz, 1 H) 7,44 (s a, 1 H) 7,57 - 7,78 (m, 5 H) 7,90 (d, *J* = 8,10 Hz, 2 H) 10,45 (s a, 2 H).
- 20 N° de comp. 3: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,93 Hz, 3 H) 3,88 (d, *J* = 14,13 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 13,94 Hz, 1 H) 5,35 (s a, 1 H) 5,84 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H) 6,31 (t, *J* = 3,20 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 2,64, 1,51 Hz, 1 H) 7,56 - 7,79 (m, 5 H) 7,90 (d, *J* = 7,91 Hz, 2 H) 10,40 (s a, 2 H).
- N° de comp. 4: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,84 (t, *J* = 18,08 Hz, 3 H) 4,13 (s a, 1 H) 5,44 (s a, 1 H) 6,25 - 6,54 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 (m, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,69 (m, *J* = 8,10 Hz, 2 H).
- 25 N° de comp. 5: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,97 Hz, 3 H) 3,62 (d, *J* = 13,32 Hz, 1 H) 4,39 (d, *J* = 13,32 Hz, 1 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,88 (d, *J* = 2,83 Hz, 1 H) 6,30 (t, *J* = 3,23 Hz, 1 H) 7,40 (dd, *J* = 3,03, 1,41 Hz, 1 H) 7,70 (m, *J* = 8,07 Hz, 2 H) 7,80 (d, *J* = 2,42 Hz, 1 H) 7,91 (m, *J* = 8,07 Hz, 2 H) 8,07 (d, *J* = 2,42 Hz, 1 H) 10,26 (s a, 1 H) 10,66 (s a, 1 H).
- 30 N° de comp. 6: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,93 (t, *J* = 18,1 Hz, 3 H) 4,28 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H) 4,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H) 6,47 (s a, 1 H) 6,57 (s a, 1 H) 7,41 - 7,66 (m, 5 H) 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H).
- N° de comp. 8: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,2 Hz, 3 H) 4,08 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H) 5,46 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H) 6,38 - 6,46 (m, 1 H) 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 3 H) 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H).
- 35 N° de comp. 9: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,2 Hz, 3 H) 4,16 (s a, 1 H) 5,49 (s a, 1 H) 6,38 - 6,57 (m, 2 H) 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,34 (s a, 1 H) 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H) 7,51 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,76 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H).
- 40 N° de comp. 10: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,95 (t, *J* = 18,3 Hz, 3 H) 4,46 (s a, 1 H) 5,82 (s a, 1 H) 6,80 (dd, *J* = 4,3, 2,8 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H).
- 45 N° de comp. 11: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,8 Hz, 3 H) 3,59 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H) 5,44 (s a, 1 H) 5,91 (s a, 1 H) 6,32 (t, *J* = 3,2 Hz, 1 H) 7,42 (s a, 1 H) 7,65 - 7,79 (m, 3 H) 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H) 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H).
- N° de comp. 13: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 19,0 Hz, 3 H) 3,83 (d, *J* = 14,3 Hz, 1 H) 4,53 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H) 5,42 (s a, 1 H) 5,83 (s a, 1 H) 6,30 (t, *J* = 3,0 Hz, 1 H) 7,49 (s a, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H) 7,77 - 7,94 (m, 4 H) 10,42 (s a, 2 H).
- 50 N° de comp. 14: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,90 (t, *J* = 18,1 Hz, 3 H) 4,17 (s a, 1 H) 5,50 (s a, 1 H) 6,43 - 6,55 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 - 7,45 (m, 3 H) 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H).
- 55 N° de comp. 15: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,2 Hz, 3 H) 4,74 (s, 2 H) 6,43 - 6,51 (m, 1 H) 6,53 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,09 (t, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,35 (td, *J* = 8,1, 5,9 Hz, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,52 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,78 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H).

## ES 2 489 191 T3

- Nº de comp. 16: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,93 (t, *J* = 18,18 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 4,13 (s a, 1 H) 5,17 (s a, 1 H) 6,42 - 6,53 (m, 2 H) 7,20 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,52 (m, *J* = 8,29 Hz, 2 H) 7,75 (m, *J* = 8,29 Hz, 2 H).
- 5 Nº de comp. 18: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,1 Hz, 3 H) 4,69 (s a, 2 H) 6,45 - 6,49 (m, 1 H) 6,49 - 6,53 (m, 1 H) 6,84 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H) 6,95 (dt, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 2,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,51 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,75 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H).
- 10 Nº de comp. 20: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (t, *J* = 18,6 Hz, 3 H) 4,77 (s a, 2 H) 6,53 (s a, 1 H) 6,59 (s a, 1 H) 7,06 - 7,26 (m, 3 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,47 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H).
- Nº de comp. 21: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,6 Hz, 3 H) 4,24 (s a, 1 H) 5,62 (s a, 1 H) 6,50 - 6,79 (m, 2 H) 7,16 - 7,33 (m, 2 H) 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7,43 - 7,62 (m, 2 H) 7,85 - 8,15 (m, 2 H).
- 15 Nº de comp. 22: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,1 Hz, 3 H) 4,24 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H) 4,82 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H) 6,39 - 6,46 (m, 1 H) 6,49 (dd, *J* = 3,9, 1,4 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,51 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,55 (dd, *J* = 2,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,83 (m, *J* = 8,5 Hz, 2 H).
- 20 Nº de comp. 23: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (t, *J* = 18,6 Hz, 3 H) 5,03 (s a, 2 H) 6,45 - 6,52 (m, 2 H) 6,85 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 1 H) 7,33 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 1 H) 7,92 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1 H).
- 25 Nº de comp. 24: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 (t, *J* = 18,97 Hz, 3 H) 3,83 (d, *J* = 14,13 Hz, 1 H) 4,54 (d, *J* = 14,13 Hz, 1 H) 5,41 (s a, 1 H) 5,85 (s a, 1 H) 6,32 (t, *J* = 3,43 Hz, 1 H) 7,46 (s a, 1 H) 7,65 (dd, *J* = 9,28, 2,42 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 3 H) 7,85 (d, *J* = 807,00 Hz, 2 H) 10,15 (s a, 1 H) 10,44 (s a, 1 H).
- 30 Nº de comp. 25: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,99 (t, *J* = 18,4 Hz, 3 H) 4,14 (s a, 1 H) 5,45 (s a, 1 H) 6,44 - 6,55 (m, 2 H) 7,05 - 7,17 (m, 1 H) 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,34 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 1 H).
- Nº de comp. 26: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,99 (t, *J* = 18,3 Hz, 3 H) 4,12 (s a, 1 H) 5,44 (s a, 1 H) 6,42 - 6,55 (m, 2 H) 7,05 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 2 H) 7,33 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,92 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 1 H).
- 35 Nº de comp. 27: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,2 Hz, 3 H) 4,16 (s a, 1 H) 5,47 (s a, 1 H) 6,42 - 6,55 (m, 2 H) 7,04 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,16 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,51 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,76 (m, *J* = 8,0 Hz, 2 H).
- 40 Nº de comp. 28: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,91 (t, *J* = 118,2 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 4,04 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H) 5,11 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H) 6,33 - 6,44 (m, 1 H) 6,44 - 6,53 (m, 1 H) 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,45 - 7,58 (m, 3 H) 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H).
- 45 Nº de comp. 29: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (t, *J* = 18,9 Hz, 3 H) 4,20 (s a, 1 H) 5,53 (s a, 1 H) 6,42 - 6,50 (m, 1 H) 6,50 - 6,56 (m, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,37 (dd, *J* = 2,8, 1,7 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,46 - 7,63 (m, 3 H).
- Nº de comp. 30: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (t, *J* = 18,6 Hz, 3 H) 4,73 (s a, 2 H) 6,42 - 6,49 (m, 1 H) 6,50 - 6,57 (m, 1 H) 7,09 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,31 - 7,41 (m, 2 H) 7,47 - 7,61 (m, 3 H).
- 50 Nº de comp. 31: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (t, *J* = 18,4 Hz, 3 H) 4,14 (s a, 1 H) 5,48 (s a, 1 H) 6,44 - 6,51 (m, 1 H) 6,51 - 6,59 (m, 1 H) 7,04 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J* = 2,8, 1,5 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 3 H).
- 55 Nº de comp. 32: (300 MHz, EDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92 (t, *J* = 18,1 Hz, 3 H) 4,70 (s a, 2 H) 6,43 - 6,55 (m, 2 H) 7,11 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 7,51 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 7,74 (m, *J* = 8,1 Hz, 2 H).
- Nº de comp. 33: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,02 (t, *J* = 18,97 Hz, 3 H) 4,57 (s a, 2 H) 6,55 (t, *J* = 3,23 Hz, 1 H) 6,59 (dd, *J* = 3,84, 1,41 Hz, 1 H) 7,36 (td, *J* = 9,49, 2,42 Hz, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J* = 2,62, 1,41 Hz, 1 H).
- 60 Nº de comp. 34: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,88 - 2,10 (m, 3 H) 4,42 (s a, 1 H) 4,78 (s a, 1 H) 6,45 - 6,50 (m, 2 H) 7,12 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1 H) 7,29 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1 H) 7,36 (t, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1 H).
- 65 Nº de comp. 35: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,93 - 2,06 (m, 3 H) 4,27 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H) 4,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H) 6,39 - 6,45 (m, 1 H) 6,49 (dd, *J* = 3,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J* = 10,2, 8,9 Hz, 1 H) 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,41 - 7,46

(m, 1 H) 7,48 (dd,  $J = 8,2, 1,4$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J = 2,6, 1,4$  Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 8,03 (dd,  $J = 7,3, 2,3$  Hz, 1 H).

D. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

5

Ejemplo D.1: Medición de la actividad antifúngica *in vitro*

10

El cribado de susceptibilidad estándar se realizó en placas de 96 pocillos (U-bottom, Greiner Bio-One). Se elaboraron diluciones sucesivas (de 2 veces o de 4 veces) de las disoluciones madre del compuesto 20 mM en DMSO al 100 %, seguido de una etapa de dilución intermedia en agua. Estas diluciones sucesivas (10 µl) se añadieron entonces en las placas de prueba que pudieron ser almacenadas en la oscuridad a 4 °C durante un periodo máximo de 2 semanas. Se incluyó un adecuado intervalo de dosis amplio, con 64 µM como la máxima concentración de prueba. El medio de cultivo RPMI-1640 se complementó con L-glutamina, glucosa al 2 % y se tamponó con ácido 3-(N-morfolino)-propansulfónico (MOPS) a pH 7,0 ± 0,1.

15

20

25

Las diferentes especies / cepas fúngicas (tabla 3a) fueron criopreservadas y diluidas a 1 / 1.000 en medio justo antes de su uso. Entonces se añadió un inóculo estándar de 200 µl que contenía 10<sup>3</sup> unidades formadoras de colonias (ufc) a cada pocillo. Se incluyeron un control positivo (100 % de crecimiento = cultivo fúngico sin antifúngico) y un control negativo (0 % de crecimiento = medio RPMI-MOPS) en cada placa. El tiempo y la temperatura de incubación óptimos dependían de la especie fúngica y variaban entre 24 h para las levaduras (37 °C) hasta una semana o más para los dermatofitos (27 °C). La inhibición del crecimiento fúngico se midió después de añadir 10 µl de resazurina al 0,005 % (p/v) (Sigma Aldrich) a cada pocillo, basándose en el principio de que las células vivas convierten la resazurina azul no fluorescente en la resorufina rosa y fluorescente, permitiendo una lectura fluorimétrica ( $\lambda_{ex}$  550 nm y  $\lambda_{em}$  590 nm) después de un periodo de incubación adicional (el tiempo 'resa' mencionado en la tabla 3a). Los resultados se muestran en la tabla 3b como los valores de pCI<sub>50</sub>.

Tabla 3a: Condiciones de incubación para las diferentes especies fúngicas. El 'tiempo Resa' representa el tiempo de incubación adicional después de la adición de resazurina al sistema de prueba.

Especie	Temperatura (°C)	Tiempo	Tiempo Resa
<i>Microsporum canis</i>	27	9 días	24 horas
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	27	7 días	24 horas
<i>Trichophyton rubrum</i>	27	7 días	24 horas
<i>Scedosporium apiospermaum</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Scedosporium prolificans</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Sporothrix schenkii</i>	27	4 días	24 horas
<i>Aspergillus fumigatus</i>	27	48 horas	17 horas
<i>Candida parapsilosis</i>	37	24 horas	4 horas
<i>Cryptococcus neoformans</i>	37	24 horas	4 horas
<i>Rhizopus oryzae</i>	37	24 horas	6 horas
<i>Rhizomucor miehei</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Mucor circinelloides</i>	27	48 horas	17 horas

30 Tabla 3b: Actividades de los compuestos de prueba *in vitro* ('n. d.' significa no determinado; 'Inf.' significa infección; los valores son los valores de pCI<sub>50</sub>).

Inf. 'A': <i>Sporothrix schenkii</i> B62482	Inf. 'G': <i>Trichophyton mentagrophytes</i> B70554
Inf. 'B': <i>Microsporum canis</i> B68128	Inf. 'H': <i>Scedosporium apiospermum</i> IHEM3817
Inf. 'C': <i>Trichophyton rubrum</i> B68183	Inf. 'I': <i>Scedosporium prolificans</i> IHEM21157
Inf. 'D': <i>Candida parapsilosis</i> B66126	Inf. 'J': <i>Rhizopus oryzae</i> IHEM5223
Inf. 'E': <i>Aspergillus fumigatus</i> B42928	Inf. 'K': <i>Rhizomucor miehei</i> IHEM13391
Inf. 'F': <i>Cryptococcus neoformans</i> B66663	Inf. 'L': <i>Mucor circinelloides</i> IHEM21105

Nº de comp.	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
1	4,68	6,45	6,91	5,70	6,72	5,30	6,89	< 4,19	n. d.	< 4,19	< 4,19

ES 2 489 191 T3

5	< 4,19	< 4,19	4,22	< 4,19	< 4,19	4,46	< 4,19	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
6	5,58	4,76	5,23	< 4,19	6,03	5,85	5,61	< 4,19	n. d.	< 4,19	< 4,19
7	< 4,19	5,40	5,40	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
8	< 4,19	5,40	5,52	< 4,19	< 4,19	< 4,19	4,22	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
9	4,96	5,40	6,00	< 4,19	5,10	6,06	4,89	5,02	5,22	< 4,19	< 4,19
10	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
11	< 4,19	< 4,19	4,86	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
13	< 4,19	4,23	5,70	< 4,19	4,81	< 4,19	5,14	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
4	4,92	6,32	6,63	5,51	5,65	4,67	6,05	< 4,19	6,83	< 4,19	< 4,19
14	4,36	6,28	6,43	5,52	5,70	4,43	6,22	5,76	5,88	< 4,19	4,34
15	< 4,19	6,31	7,37	6,20	6,65	< 4,19	6,60	< 4,19	5,60	4,47	< 4,19
2	< 4,19	5,09	5,82	< 4,19	< 4,19	< 4,19	5,43	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
3	< 4,19	6,30	6,96	5,58	5,70	5,26	6,36	5,13	6,15	< 4,19	4,59
16	5,42	5,70	6,21	4,97	5,77	6,14	5,78	4,99	5,92	< 4,19	< 4,19
17	5,25	5,58	6,34	5,61	6,26	6,49	5,79	< 4,19	6,12	5,08	< 4,19
18	5,09	5,67	6,83	5,63	6,30	5,79	5,96	< 4,19	6,10	< 4,19	4,30
19	5,55	5,69	6,67	4,88	5,69	5,79	6,19	5,63	6,29	5,01	4,84
20	< 4,19	6,29	6,84	4,89	6,95	< 4,19	6,10	6,24	6,80	< 4,19	4,57
21	5,43	6,32	6,71	5,61	6,90	5,80	6,16	7,05	7,30	< 4,19	5,18
22	< 4,19	5,11	5,11	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
23	5,02	6,38	6,89	5,44	6,27	< 4,19	6,10	6,74	7,00	< 4,19	< 4,19
24	< 4,19	5,11	6,21	5,58	4,94	< 4,19	5,77	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
25	4,85	5,80	5,90	< 4,19	5,99	< 4,19	5,66	6,39	6,30	< 4,19	< 4,19
26	4,99	6,33	6,33	5,42	6,23	< 4,19	5,92	6,80	6,72	< 4,19	4,87
27	5,61	6,29	6,54	5,74	6,30	5,99	5,82	6,36	7,00	< 4,19	5,08
28	4,55	4,85	5,13	4,34	4,19	4,78	4,57	6,15	5,64	< 4,19	4,38
29	< 4,19	6,96	7,07	< 4,19	6,30	< 4,19	6,72	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19
30	< 4,19	6,33	6,79	5,11	6,30	5,85	6,44	5,05	5,34	< 4,19	4,91
31	5,63	6,36	6,33	5,46	6,30	6,53	5,90	4,98	5,06	< 4,19	< 4,19
32	5,21	5,78	5,78	5,56	5,70	5,89	5,78	< 4,19	< 4,19	< 4,19	< 4,19
33	5,03	5,71	6,14	4,87	5,72	5,58	5,67	6,19	4,98	< 4,19	< 4,19
34	5,10	5,09	5,10	5,53	5,10	5,24	5,09	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
35	5,37	6,28	6,52	4,83	5,84	6,28	5,80	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
12	n. d.										

Los valores de pCl<sub>50</sub> para Inf. 'L' se determinaron para los compuestos 1, 3, 4, 6, 9, 14-21, 23, 25-33, y fueron < 4,19.

Ejemplo D.2: Solubilidad

5 'UPLC' significa cromatografía líquida de resolución ultra-alta; 'HPBCD' significa 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina.

Se pesó de forma precisa una cantidad del compuesto que se va a probar, típicamente de entre 2 mg y 4 mg, mediante el uso de una microbáscula, y se añadieron a 0,5 ml de uno de los sistemas tamponantes siguientes en un vial transparente de 20 ml:

10

A) HCl 0,01 N

B) tampón a pH 4: mezcla de fosfato (0,2 M) - citrato (0,1 N) acorde con disoluciones tamponantes de Mc Ilvaine)

C) tampón a pH 4, que contiene un 10 % (p/v) de HPBCD

5

D) tampón a pH 4, que contiene un 20 % (p/v) de HPBCD

E) tampón a pH 7,4: mezcla de fosfato (0,2 M) - citrato (0,1 N) acorde con disoluciones tamponantes de Mc Ilvaine)

10 F) tampón a pH 7,4, que contiene un 10 % (p/v) de HPBCD

G) tampón a pH 7,4, que contiene un 20 % (p/v) de HPBCD

15 Se añadió una barra de agitación magnética a las mezclas. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante al menos 2 horas y después se inspeccionaron visualmente.

Si el compuesto se disolvió, se informó del resultado (dos veces la cantidad pesada de compuesto/ml).

20 Si el compuesto no se disolvió, se añadieron 0,5 ml adicionales de disolvente a la suspensión. Las mezclas se agitaron a la temperatura ambiente durante al menos otras 2 horas, seguido de una inspección.

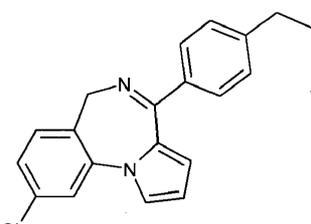
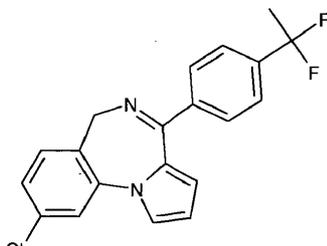
Si el compuesto se disolvió, se informó del resultado (la cantidad pesada de compuesto/ ml).

25 Si el compuesto no se disolvió, se pipeteó 1 ml de adicional de disolvente en la suspensión. Las mezclas se agitaron (Edmund Buhler SM25 175 SPM) a la temperatura ambiente durante una noche y a continuación se inspeccionaron.

Si el compuesto se disolvió, se informó del resultado (la mitad de la cantidad pesada de compuesto/ml).

30 Si el compuesto no se disolvió, la suspensión se filtró a través de un disco de filtro. Una alícuota del filtrado se diluyó con un disolvente apropiado (HCl 0,1 N / acetonitrilo, 1 / 1) y se sometió a una medición de la concentración (mg/ml) mediante el uso de un método genérico de UPLC.

Tabla 4

	 Compuesto 23 del documento WO 02/34752	 Compuesto 17 de la presente invención
Sistema tamponante	UPLC (mg/ml)	UPLC (mg/ml)
A	1,878	7,10 > X > 3,55
B	< 0,001	0,087
C	0,048	1,229
D	1,49	n, d,
E	< 0,001	< 0,001
F	0,035	0,191
G	0,11	0,603

35 Ejemplo D.3: Determinaciones farmacocinéticas *in vivo* (biodisponibilidad)

Se usaron tres animales (peso medio de 20 ± 7 g para los ratones y de 275 ± 20 para las cobayas) por vía de dosificación, punto temporal y formulación.

40 Para las formulaciones en disolución oral (PO), el compuesto se disolvió en una disolución al 20 % de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) a una concentración final de 1 mg/ml. Se añadió HCl para facilitar la disolución. Después de la disolución, el pH se llevó hasta 3,7 con NaOH. Se añadió manitol para hacer isotónica la disolución. Para la

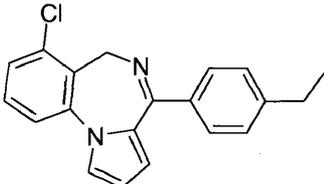
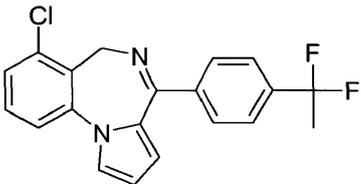
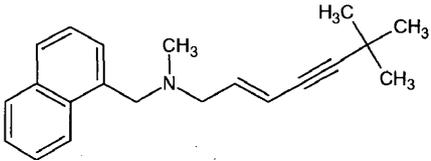
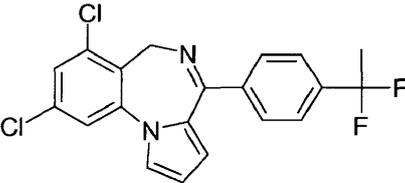
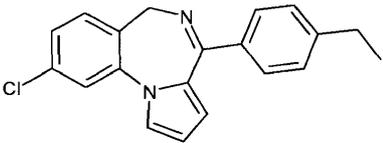
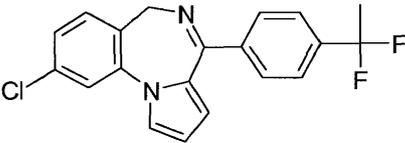
formulación en suspensión PO, el compuesto se suspendió en metocel al 0,5 % a una concentración final de 1 mg/ml. Las formulaciones se almacenaron a la temperatura ambiente, se protegieron de la luz y se analizaron cuantitativamente mediante CL-EM / EM el día de la preparación. El día de la dosificación se comprobó la estabilidad de las formulaciones.

5 A los animales se les administraron dosis orales mediante intubación gástrica a 10 ml/kg para obtener una dosis final de 10 mg/kg. Tres de los animales a los que se les administraron las dosis fueron sacrificados para tomar muestras sanguíneas a los 15 y 30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración de la dosis PO en forma de una disolución, y a los 30 min, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración de la dosis PO en forma de una suspensión.

15 Se recogió sangre mediante un muestreo múltiple de una vena de la cola en tubos Multivette® 600 K3E (Sarstedt). Las muestras se colocaron inmediatamente a aproximadamente 4 °C y se obtuvo el plasma después de una centrifugación a 4 °C durante 10 minutos a aproximadamente 1.900 x g. Todas las muestras se protegieron de la luz y se almacenaron a ≤ -18 °C antes de su análisis. Las muestras de plasma fueron analizadas para comprobar el compuesto dosificado mediante el uso de un método de investigación cualificado de CL-EM / EM. El rendimiento analítico clave (linealidad, límite superior e inferior de cuantificación, exactitud y precisión) del método fueron indicados junto con las concentraciones plasmáticas.

20 Se realizó un análisis farmacocinético limitado mediante el uso de WinNonlin™ Professional (Versión 5.2.1). Se usó un análisis no compartimentado mediante el uso de la regla trapezoidal lin/log con una interpolación lin/log para todos los datos.

Tabla 5

 <p>Compuesto 22 del documento WO 02/34752</p>	 <p>Compuesto 4 de la presente solicitud</p>
<p>Biodisponibilidad en ratones: 11 % (PO, 10 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p> <p>Biodisponibilidad en cobayas: 2,7 % (PO, 40 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p>	<p>Biodisponibilidad en ratones: 20 % (PO, 10 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p> <p>Biodisponibilidad en cobayas: 35 % (PO, 10 mg/kg; IV, 1,25 mg/kg)</p>
 <p>Terbinafina</p>	 <p>Compuesto 9 de la presente solicitud</p>
<p>Biodisponibilidad en ratones: 19 % (PO, 10 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p> <p>Biodisponibilidad en cobayas: 14 % (PO, 10 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p>	<p>Biodisponibilidad en ratones: 100 % (PO, 20 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p> <p>Biodisponibilidad en cobayas: no lo suficientemente soluble</p>
 <p>Compuesto 23 del documento WO 02/34752</p>	 <p>Compuesto 17 de la presente solicitud</p>
<p>Biodisponibilidad en cobayas: 7 % (PO, 40 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p>	<p>Biodisponibilidad en cobayas: 70 % (PO, 10 mg/kg; IV, 2,5 mg/kg)</p>

25

Ejemplo D.4: Medición de la actividad antifúngica *in vivo*

*General*

5 Los animales usados en las pruebas descritas a continuación eran cobayas hembras (Duncan-Hartley, Charles River, 200 g). Estos animales se mantuvieron en grupos de 2 ó 3 en jaulas de 56 x 33 x 20 cm<sup>3</sup>. Tenían disponibles pellas de comida (Carfil Quality) y agua *ad libitum* además de una pequeña cantidad diaria de heno. Se adoptaron las condiciones de cría estándar: temperatura ambiente: 22 °C, grado de humedad: 60 % y un ciclo de día-noche de 12 h.

10 Para la preparación de los inóculos se hizo crecer *Microsporium canis* (cepa B68128) en placas Sabouraud de agar dextrosa (SDA) durante al menos una semana (7 - 10 días) antes de la infección (27 °C). El día de la infección se recogieron las esporas mediante la adición de 4 - 5 ml de agua estéril en la placa y suspendiendo el material infeccioso en una pipeta Pasteur curvada. Del fluido recogido se añadieron 10 µl a una cámara de recuento KOVA para la determinación del número de esporas en 1 cuadrado (promedio de varios cuadrados). Si se necesitaban, se prepararon diluciones adicionales (de 10 x o de 100 x). El número medio de esporas en un cuadrado x dilución x 90.000 = ufc/ml. Se preparó un inóculo de 1 x 10<sup>7</sup> ufc/ml en una mezcla de agua y miel (50 % - 50 %).

20 En las pruebas descritas a continuación se adjudicaron unas puntuaciones de lesiones semicuantitativas basándose en diferentes parámetros clínicos. Las puntuaciones entre 0 y 3,5 se asignaron según la gravedad y el tamaño de la lesión. Los criterios están indicados en detalle en la tabla 6.

Tabla 6: Criterios para las puntuaciones de las lesiones dérmicas semicuantitativas.

Tipo de lesión	< 0,5 cm	0,5 - 1,5 cm	1,5 - 3 cm	> 3 cm
sólo lesión de escarificación o sin lesión	0	0	0	0
eritema	0	0,5	1	1,5
piloerección	0	0,5	1	1,5
delgadas escamas blancas (aisladas)	0,5	1,5	2	2,5
gruesas costras blancas (1 costra mayor)	1	2	2,5	3
erosión / costras rojas	1,5	2,5	3	3,5
sin costras, alopecia, piel irregular	0,5	0,5	1	1,5
piel irregular, sin alopecia	0,5	0,5	0,5	1
piel lisa (con o sin alopecia)	0	0	0	0

25 Prueba D.4.1: actividad del compuesto 4 y del compuesto 14 frente a *M. canis* en cobayas tras el tratamiento oral a diferentes dosis durante 7 días consecutivos.

*Procedimiento de infección artificial*

30 Se afeitó el dorso de las cobayas y se depiló adicionalmente durante 3 minutos con crema Veet® antes de la escarificación con un cepillo de acero. Se aplicó un inóculo de 10<sup>6</sup> ufc en 150 µl (75 µl de mQ + 75 µl de miel) a la herida mediante el uso de una micropipeta con puntas desechables. El animal se mantuvo inmovilizado hasta que el inóculo se había secado completamente.

35 *Formulaciones*

vehículo: metocel al 0,5 %, Tween 80® (polisorbato 80), agua desmineralizada

compuesto de referencia: itraconazol a 6,25 mg/ml

40

compuestos de prueba: preparados a 25 mg/ml, subsiguientemente diluidos adicionalmente

*Dosificación y grupos experimentales*

45 El tratamiento oral (sonda de alimentación de 0,16 ml / 100 g una vez al día) se inició aproximadamente 2 horas antes de la infección y continuó una vez al día durante 7 días consecutivos. Los animales se pesaron después de 3 días de tratamiento para el ajuste de la dosis.

G1: control infectado tratado con vehículo (VIC) (2 animales)

G2: terbinafina (10 mg/kg)	(valor medio de un gran número de experimentos)
G3: itraconazol (10 mg/kg)	(2 animales)
G4: compuesto 4 (40 mg/kg)	(2 animales)
G5: compuesto 4 (10 mg/kg)	(3 animales)
G6: compuesto 4 (5 mg/kg)	(3 animales)
G7: compuesto 14 (40 mg/kg)	(3 animales)
G8: compuesto 14 (20 mg/kg)	(3 animales)
G9: compuesto 14 (10 mg/kg)	(3 animales)

*Monitorización de la infección*

5 El desarrollo de las lesiones se evaluó siguiendo el sistema semicuantitativo de puntuación de las lesiones (véase la tabla 6) los días 3, 5, 7, 10, 12, 14, 17 y 20. Los resultados se muestran en la tabla 7 ("DPI" media de los días después de la infección). Los valores indicados en la tabla 7 son valores medios.

Tabla 7

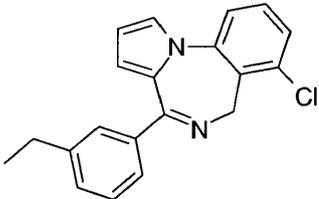
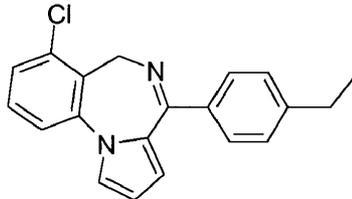
DPI	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,33
5	1,00	0	0	0,17	0	0,67	0,17	0,33	1,17
7	2,00	0,08	0	0,17	0,33	1,50	0,67	0,83	2,00
10	2,25	0,33	0	0,17	1,00	2,00	1,17	1,67	2,17
12	2,75	0,80	0	0,17	1,50	2,17	0,83	2,00	2,33
14	1,75	0,75	0	0	1,50	1,83	0,50	1,67	2,17
17	1,00	0,50	0	0,17	0,50	1,33	0,17	1,50	1,67
20	0,75	0,42	0	0,17	0,33	1,17	0,17	0,67	1,17

10 A partir de la tabla 7 puede concluirse que los controles infectados tratados con vehículo (G1) desarrollaron un curso normal de infección, es decir, las primeras lesiones después de aproximadamente 5 días, con una gravedad máxima alrededor del día 12. Ambas cobayas aun mostraban algunas escaras blancas al final del experimento (día 20).

Los animales tratados con itraconazol (10 mg/kg) (G3) nunca desarrollaron ninguna lesión.

15 Como para los compuestos de prueba, se observó una clara respuesta dependiente de la dosis. El compuesto 4 es, a 40 mg/kg) (G4), notablemente más activo que el grupo con terbinafina (G2). La actividad de los grupos G5 y G7 es comparable a la de G2.

20 Con fines comparativos, se probaron 2 compuestos que no tenían la fracción de 1,1-difluoroetilo en la posición R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>, en un protocolo análogo:

 <p>derivado del compuesto 14</p>	 <p>Compuesto 22 del documento WO 02/34752 derivado del compuesto 4</p>
G10: 50 mg/kg	G11: 50 mg/kg

*Procedimiento de infección artificial*

25 Se afeitó el dorso de las cobayas y se depiló adicionalmente durante 7 minutos con crema Veet<sup>®</sup> antes de la escarificación con un cepillo de acero. Se aplicó un inóculo de 10<sup>6</sup> ufc en 150 gel (75 µl de mQ + 75 µl de miel) a la herida mediante el uso de una micropipeta con puntas desechables. El animal se mantuvo inmovilizado hasta que el

inóculo se había secado completamente.

#### Formulaciones

- 5 Vehículo: metocel F4M Premium EP, Tween 80® (polisorbato 80), agua desmineralizada compuestos de prueba: preparados a 30 mg/ml, subsiguientemente diluidos adicionalmente hasta 6 mg/ml.

#### Dosificación y grupos experimentales

- 10 El tratamiento oral (sonda de alimentación de 0,40 ml / cobaya una vez al día) se inició aproximadamente 2 horas antes de la infección y continuó una vez al día durante 7 días consecutivos.

#### Monitorización de la infección

- 15 El desarrollo de las lesiones se evaluó siguiendo el sistema semicuantitativo de puntuación de las lesiones (véase la tabla 6) los días 3, 5, 7, 10, 12, 14, 18 y 21. Los resultados se muestran en la tabla 8. Los valores indicados en la tabla 8 son valores medios.

Tabla 8

DPI	G10	G11	DPI	G10	G11	DPI	G10	G11
3	0	0	10	1	0,5	18	1	0,5
5	0,5	0	12	2	0,5	21	0,5	0,5
7	1	0,5	14	1	1			

- 20 Los compuestos usados en G10 y G11 mostraron una actividad parcial. Sin embargo, incluso a la dosis más alta (50 mg/kg), los compuestos usados en G10 y G11 resultaron ser menos activos que los presentes compuestos 14 y 4 usados en G7 y G4 (ambos a 40 mg/kg).

#### 25 Ejemplo D.5: Inhibición de la epoxidasa de escualeno

Usando fracciones subcelulares de *Candida albicans*, se desarrolló un método que permite la cuantificación de los efectos de los compuestos químicos sobre diferentes cepas en la biosíntesis del ergosterol.

- 30 Se hizo crecer *C. albicans*, cepa B2630, durante 24 horas (h) en un matraz Erlenmeyer de 500 ml que contenía 100 ml de medio CYG (0,5 % de hidrolizado de caseína, 0,5 % de extracto de levadura y 0,5 % de glucosa) a 37 °C aeróbicamente en un agitador rotatorio.

- 35 Después de este periodo de incubación, se usaron alícuotas de 1 ml para inocular otros 100 ml de medio CYG. Las células se hicieron crecer como anteriormente durante 8 h. Se usaron 5 ml de este cultivo de 8 h para inocular 200 ml de medio PYG (1 % de polipeptona, 1 % de extracto de levadura y 4 % de glucosa) en un matraz Erlenmeyer de 500 ml. Las células se hicieron crecer a 30 °C durante 8 h como un cultivo en reposo, y durante otras 8 h en un agitador rotatorio a 100 rpm.

- 40 Después de la incubación, las células de levadura se recogieron mediante centrifugación (5 min a 1.500 g) y se lavaron dos veces con disolución salina fisiológica enfriada en hielo. Estas células se resuspendieron en 15 ml de tampón de homogenización (nicotinamida 30 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y glutatión reducido 5 mM en tampón de fosfato potásico 100 mM a pH 7,4) y se llevaron a un recipiente Bead-Beater de 80 ml enfriado en hielo que contenía 40 ml de microesferas de vidrio. El forro exterior del Bead-Beater se rellenó con agua helada. Las células se  
45 homogeneizaron 3 veces durante 1 min con un enfriamiento intermitente. El homogeneizado se centrifugó a 4 °C durante 20 min a 8.000 g. La concentración de proteínas del sobrenadante de 8.000 g se midió mediante el método de Bio-Rad. El método de Bio-rad es una medición rápida de proteínas. Es un ensayo de unión a colorante basado en el cambio de color diferencial de un colorante en respuesta a varias concentraciones de proteína basado en el método de Bradford. En un ensayo típico se mezclaron 0,1 ml de muestra apropiadamente diluida con 5,0 ml de  
50 reactivo colorante. El color azul verdoso resultante se leyó con un espectrofotómetro a 595 nm. Se preparó una curva estándar mediante el uso de 10 - 150 microgramos de gammaglobulina.

- La incorporación de <sup>14</sup>C mevalonato se midió en una mezcla de reacción que contenía en un volumen final de 1 ml: 900 µl de la fracción S8000 (4 mg/ml de proteína), MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 2 mM, ATP 5,4 mM, NADH 1,38 mM, NADPH 1,51 mM, 0,3 µCi de <sup>14</sup>C-mevalonato y 10 µl de fármaco y/o disolvente. Después de un periodo de incubación de 2 h a 30 °C en un agitador recíproco a 120 spm (centelleos por minuto), la reacción se detuvo mediante la adición de 1 ml de KOH al 15 % en etanol al 90 %. Después de una saponificación durante 1 h a 80 °C y de un enfriamiento, los lípidos no saponificables se extrajeron con 3 ml de n-heptano y los extractos se secaron en una corriente de nitrógeno. Los lípidos se separaron mediante TLC (Silicagel 60F<sub>254</sub>, Merck) mediante el uso de un sistema disolvente

que consiste en 75 volúmenes de HIA (n-heptaan / diiospropil éter / ácido acético, 60 / 40 / 4, v / v / v) y 25 volúmenes de acetato de etilo. Las fracciones lipídicas se visualizaron mediante imagen de fósforo, se escanearon con un escáner Typhoon 9200 Variabel Mode y se cuantificaron mediante el uso del programa informático ImageQuant 5.0. Usando el método descrito anteriormente pudo detectarse la 14 $\alpha$ -desmetilasa, así como la epoxidasa de escualeno - como reductasa  $\delta$ 14 - y los inhibidores de la isomerasa  $\delta$ 7 -  $\delta$ 8.

Seguendo el protocolo descrito anteriormente se determinó que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son inhibidores de la epoxidasa de escualeno.

## 10 E. EJEMPLO DE COMPOSICIÓN

"Principio activo" según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo; en particular, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

### 15 Ejemplo E1: Disolución inyectable.

Se disolvieron 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de hidróxido sódico en aproximadamente 0,5 l de agua para inyección en ebullición. Después de enfriar hasta aproximadamente 50 °C aquí se añadieron con agitación 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del principio activo. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección, c. s. ad 1 l, dando una disolución que comprende 4 mg/ml del principio activo. La disolución se esterilizó mediante filtración y se introdujo en recipientes estériles.

### 25 Ejemplo E2: Composición transungueal

Se añadieron 0,144 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9 g de NaCl, 0,528 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O a 800 ml H<sub>2</sub>O y la mezcla se agitó. El pH se ajustó a 7,4 con NaOH y se añadieron 500 mg NaN<sub>3</sub>. Se añadió etanol (al 42 v/v %) y el pH se ajustó a 2,3 con HCl. Se añadieron 15 mg de principio activo a 2,25 ml de PBS (disolución salina tamponada con fosfato) / etanol (42 %; pH 2,3) y la mezcla se agitó y se trató con ultrasonidos. Se añadieron 0,25 ml de PBS / Etanol (42 %; pH 2,3) y la mezcla se agitó adicionalmente y se trató con ultrasonidos hasta que se disolvió todo en principio activo, produciendo la composición transungueal deseada.

### 30 Ejemplo E3: Gotas orales

Se disolvieron 500 gramos del P. A. en 0,5 l de una disolución de hidróxido sódico disolución y 1,5 l de polietilenglicol a 60 ~ 80 °C. Después de enfriar hasta 30 ~ 40 °C aquí se añadieron 35 l de polietilenglicol y la mezcla se agitó bien. Entonces se añadió aquí una disolución de 1.750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y se añadieron con agitación 2,5 l de aroma de cacao y polietilenglicol c. s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución para gotas orales que comprende 10 mg/ml del P. A. La disolución resultante se introdujo en los recipientes adecuados.

### 35 Ejemplo E4: Cápsulas

Se agitaron conjuntamente y vigorosamente 20 gramos del P. A., 6 gramos de lauril sulfato de sodio, 56 gramos de almidón, 56 gramos de lactosa, 0,8 gramos de dióxido de silicio coloidal y 1,2 gramos de estearato de magnesio. La mezcla resultante se introdujo subsiguientemente en 1.000 cápsulas de gelatina endurecida adecuadas, que comprenden, cada una, 20 mg del principio activo.

### 40 Ejemplo E5: Comprimidos recubiertos con película

50 Preparación del núcleo del comprimido

Una mezcla de 100 gramos del P. A., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón se mezcló bien y a continuación se humidificó con una disolución de 5 gramos de dodecil sulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla pulverulenta húmeda se tamizó, se secó y se tamizó de nuevo. Entonces aquí se añadieron 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. El total se mezcló bien y se comprimió en comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

60 Recubrimiento

65 A una disolución de 10 gramos de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una disolución de 5 gramos de etil celulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces aquí se añadieron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 gramos de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. La última disolución se añadió a la primera y después se añadieron aquí 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de una suspensión de color concentrada, y el total se homogeneizó. Los

núcleos de los comprimidos se recubrieron con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo E6: Crema al 2 %

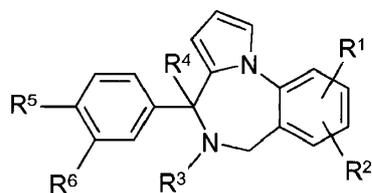
- 5 Se introducen alcohol estearílico (75 mg), alcohol cetílico (20 mg), monostearato de sorbitano (20 mg) y miristato de isopropilo (10 mg) en un recipiente forrado de pared doble y se calentaron hasta que la mezcla se había fundido completamente. Esta mezcla se añade a una mezcla preparada por separado de agua purificada, propilenglicol (200 mg) y polisorbato 60 (15 mg) con una temperatura de entre 70 y 75 °C mientras se usaba un homogeneizador de líquidos. La mezcla resultante se deja enfriar hasta por debajo de 25 °C con una mezcla continua. A continuación se añaden una disolución del P. A. (20 mg), polisorbato 80 (1 mg) y agua purificada c. s. ad 1 g y una disolución de sulfito de sodio anhidro (2 mg) en agua purificada a la emulsión con una mezcla continua. La crema se homogeneiza y se introduce en los tubos adecuados.
- 10

Ejemplo E7: Crema al 2 %

- 15 Se agitó una mezcla del P.A. (2 g), fosfatidil colina (20 g), colesterol (5 g) y alcohol etílico (10 g) y se calentó a 55 - 60 °C hasta su completa disolución, y se añade a una disolución de metil parabeno (0,2 g), propil parabeno (0,02 g), edetato disódico (0,15 g) y cloruro sódico (0,3 g) en agua purificada (ad 100 g) con homogeneización. Se añade hidroxipropilmetil celulosa (1,5 g) en agua purificada y la mezcla se continúa hasta que se completa el hinchamiento.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5

o una forma estereoisomera del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, cloro o flúor;

10

R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno;

15 o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados conjuntamente forman un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

20

o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es cloro o flúor.

25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es cloro o flúor; y en el que R<sup>2</sup> es cloro, flúor o metilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

30

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman juntos para formar un enlace;

35

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo, y R<sup>6</sup> es hidrógeno o flúor;

o R<sup>5</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>6</sup> es 1,1-difluoroetilo.

40 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

45

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados conjuntamente forman un enlace;

R<sup>5</sup> es 1,1-difluoroetilo;

50

R<sup>6</sup> es hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R<sup>1</sup> está en la posición 7 y es cloro o flúor; y

55

R<sup>2</sup> está en cualquiera de las otras posiciones y es hidrógeno, cloro, flúor o metilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 7-cloro-4-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-6H-

pirrolo[1,2-a][1,4] benzodiazepina.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
- 10 10. Un compuesto según se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección fúngica.
- 15 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida* spp.; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y *Blastoschizomyces*.
- 20 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; *Rhizomucor* spp.; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp.; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffeii*; y *Blastoschizomyces*.
- 25 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la infección fúngica está causada por uno o más de los hongos elegidos de entre el grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.