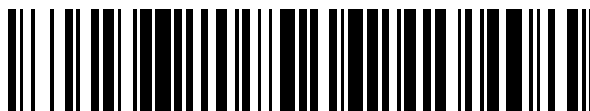


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 313**

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: **18.11.2011** **E 11784506 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2643324**

54 Título: **5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-a][1,4]-benzodiazepinas y 6H-pirrolol[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas sustituidas con fenil derivados**

30 Prioridad:

24.11.2010 EP 10192321

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

12.09.2016

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:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 582 313 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

5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]-benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas sustituidas con fenil derivados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas 5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-a][1,4]benzodiazepinas y 6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas antifúngicas, ambas sustituidas con derivados de benceno, activas principalmente contra infecciones fúngicas sistémicas y por dermatofitos. La invención se refiere además a procedimientos para preparar tales compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como principio activo, así como al uso de dichos compuestos como medicamento.

10 Antecedentes de la invención

Dermatofito es una etiqueta común para un grupo de 3 tipos de hongos que provocan comúnmente enfermedad de la piel en animales y seres humanos. Estos géneros anamórficos (hongos asexuales o imperfectos) son: *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Hay aproximadamente 40 especies en estos 3 géneros.

15 Los dermatofitos provocan infecciones de la piel, el cabello y las uñas debido a su capacidad para obtener nutrientes a partir de material queratinizado. Los organismos colonizan los tejidos de queratina y se provoca inflamación por la respuesta del huésped a subproductos metabólicos. Se restringen habitualmente a la capa cornificada de la epidermis debido a su incapacidad para penetrar en tejido viable de un huésped inmunocompetente. Sin embargo, ocasionalmente los organismos sí invaden los tejidos subcutáneos, dando como resultado el desarrollo de querión. La invasión provoca una respuesta del huésped que oscila entre leve y grave. Proteinasa ácida, elastasa, queratinasas y otras proteinasas actúan según se informa como factores de virulencia.

20 Las infecciones fúngicas sistémicas (IFS) son estados potencialmente mortales que afectan muy habitualmente a pacientes con inmunidad reducida que resultan 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 se han implicado en IFS es grande y todavía creciente. A pesar de muchos casos de candidiasis y aspergilosis invasivas, ha habido un aumento de la incidencia de infecciones debidas a otros mohos como *Scedosporium apiospermum*, *Fusarium spp.*, y *Zygomycetes*, *Rhizopus* y *Mucor spp.* Por lo tanto, es necesario que los agentes terapéuticos eficaces que tratan muy bien todas estas infecciones tengan un amplio espectro de actividad. En las últimas décadas pasadas se han usado itraconazol, fluconazol, ketoconazol y anfotericina B intravenosa o liposomal en IFS, 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 unidades de cuidados intensivos. Voriconazol (Vfend™) y posaconazol (Noxafil™) muestran mucha mejora del tratamiento frente a IFS invasiva potencialmente mortal tal como candidiasis, aspergilosis, e infecciones debidas a especies de *Fusarium*, a dosificaciones clínicas relevantes. Además, posaconazol muestra eficacia contra infecciones provocadas por *Zygomycetes spp.* emergentes. Las equinocandinas, tales como anidulafungina, caspofungina y micafungina, que son inhibidores no competitivos de la síntesis de 1,3-β-glucano en paredes celulares fúngicas, presentan alta eficacia contra *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, pero no presentan actividad contra *Cryptococcus*, *Fusarium* o *Zygomycetes spp.* De todos los agentes antimicóticos, los azoles representan todavía una clase única de compuestos que presentan el espectro antifúngico más amplio por medio de la inhibición de 14-α-desmetilasa, una enzima que es esencial para la biosíntesis de ergosterol en hongos.

45 La onicomiosis es la enfermedad más común de las uñas y constituye aproximadamente la mitad de todas las anomalías de las uñas. La prevalencia de la onicomiosis es de aproximadamente 6-8% en la población adulta. Los patógenos causantes de la onicomiosis incluyen dermatofitos, *Candida* y mohos no dermatofíticos. Los dermatofitos son los hongos más comúnmente responsables de la onicomiosis en los países occidentales de clima templado; mientras tanto, *Candida* y mohos no dermatofíticos están más frecuentemente implicados en los trópicos y 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 etiológicos incluyen *Candida* y mohos no dermatofíticos, en particular miembros del género de mohos *Scytalidium* (también *Neoscytalidium*), *Scopulariopsis* y *Aspergillus*.

50 Las 5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepinas se han descrito en J. Chem. Soc. (C), 2732-2734 (1971); J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976); y J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244 (1979). Los compuestos dados a conocer en estas referencias tienen todos una sustitución diferente en el resto fenilo en la posición 4, y además no se notificaron actividades biológicas en ninguna de estas referencias.

55 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 da a conocer el presente patrón de sustitución en el resto fenilo en la posición 4.

La tesis doctoral de De Wit K. describe la implementación de una plataforma de evaluación micológica *in vitro* e *in vivo* y la obtención del perfil de actividad de pirrolobenzodiazepinas antifúngicas (Tesis doctoral; Universidad de Amberes, Bélgica; Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Biomédicas y Veterinarias; Departamento de Ciencias Biomédicas; 2011; 220 p.).

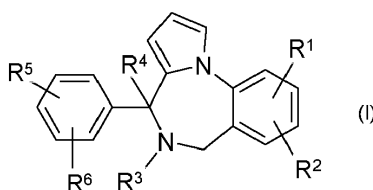
Los compuestos antifúngicos de la presente invención o parte de los compuestos de la presente invención son diferentes estructuralmente y pueden tener propiedades de estabilidad metabólica mejorada, propiedades PK (farmacocinéticas) mejoradas, unión plasmática mejorada, inhibición del canal de hERG reducida, sensibilidades frente a citocromo P450 reducidas o biodisponibilidad mejorada en comparación con compuestos dados a conocer en la técnica anterior. Preferiblemente, dichos compuestos tienen un espectro antifúngico amplio, y mantienen adecuadamente una alta eficacia terapéutica y adecuadamente baja toxicidad u otros efectos secundarios.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos con actividad antifúngica para superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar compuestos alternativos útiles.

Sumario de la invención

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

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas del mismo, en los que

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxi;

R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

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

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

Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones provocadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomiosis.

Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser activos contra una amplia variedad 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*; *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 oxysporum*, *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 marneffei*; *Blastoschizomyces*.

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

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

- 5 Una ventaja de los compuestos o una parte de los compuestos de la presente invención puede residir en su biodisponibilidad potenciada, propiedades de estabilidad metabólica mejoradas, propiedades PK mejoradas, inhibición del canal de hERG reducida, o sensibilidades frente a citocromo P450 reducidas, en comparación con los compuestos dados a conocer en la técnica anterior.

- 10 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente 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

- 15 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa.

El término “halo” o “halógeno”, como grupo o parte de un grupo, es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique otra cosa o quede claro a partir del contexto.

- 20 El término “alquilo de C₁₋₄”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila entre 1 y 4. Los grupos alquilo de C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, y pueden estar sustituidos tal como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice en el presente documento tras un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. De este modo, por ejemplo, alquilo de C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por tanto incluye tales como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo), y similares.

El término “alquinoxilo de C₁₋₄”, como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR^a en la que R^a es alquilo de C₁₋₄. Los ejemplos no limitativos de alquinoxilo de C₁₋₄ adecuado incluyen metiloxilo (también metoxilo), etiloxilo (también etoxilo), propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, isobutiloxilo, *sec*-butiloxilo y *terc*-butiloxilo.

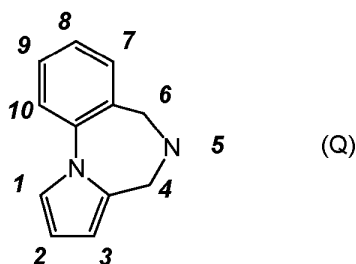
- 30 El término “alquil C₁₋₄-sulfonilo” se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo y similares.

- 35 El término “alquil C₁₋₄-carbonilo” se refiere a un grupo alquilcarbonilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo y similares.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura aceptadas por el Chemical Abstracts Service, usando el software de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Name versión del producto 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006).

- 40 En el caso de formas tautoméricas, debe estar claro que la otra forma tautomérica no representada también se incluye dentro del alcance de la presente invención.

Los átomos en el sistema tricíclico se numeran tal como se muestra en la siguiente fórmula (Q):



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 estereoisoméricas.

Tal como se usa en la descripción, siempre que se use la expresión “compuesto(s) de fórmula (I)”, se pretende incluir las formas estereoisoméricas del/de los mismo(s), y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos del/de los mismo(s).

5 Las expresiones términos “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas”, anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, se usan de manera intercambiable.

10 La expresión “formas estereoisoméricas”, tal como se usa anteriormente en el presente documento, define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique otra cosa, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas.

15 La definición de “compuesto de fórmula (I)” incluye inherentemente todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I), bien como un estereoisómero puro o bien 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 mezcla racémica. Los diastereómeros (o diaestereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no están relacionados como imágenes especulares. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien cis o bien trans. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Se abarcan formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) dentro del alcance de esta invención. Por 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.

20 La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce puede designarse mediante (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacen rotar la luz polarizada en un plano.

25 Cuando se indica una forma estereoisomérica específica, esto significa que dicha forma está sustancialmente libre, es decir, asociada con menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, además preferiblemente menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% del/de los otro(s) isómero(s). De este modo, cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de la presente invención se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

30 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no indicadas explícitamente en la fórmula anterior, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) se han dibujado en el presente documento en una única forma tautomérica, los diferentes tautómeros son equivalentes entre sí y se incluyen todas las posibles formas tautoméricas dentro del alcance de la invención.

40 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

45 Las sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento pretenden comprender las formas de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o de metal no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases

orgánicas, por ejemplo aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar, así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En el marco de esta solicitud, un compuesto según 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 mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^1H , ^2H , ^3H y mezclas de los mismos.

Por tanto, un compuesto según la invención comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos, y mezclas de los mismos, incluyendo un compuesto radiactivo, también denominado compuesto radiomarcado, en el que uno o más átomos no radiactivos se han reemplazado por uno de sus isótopos radiactivos. Mediante la expresión "compuesto radiomarcado" quiere decirse cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos emisores de positrones o de rayos gamma. Para técnicas de unión a radioligando, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección que va a reemplazarse. Para obtención de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos respectivamente. Puesto que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, sólo es viable usarlos en instituciones que tienen un acelerador en el sitio para su producción, lo que limita así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula los conoce bien el experto.

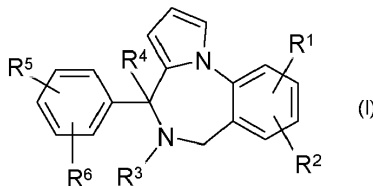
En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" también incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. 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 los entienden bien los expertos en la técnica.

Se exponen ahora características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula (I):



y formas estereoisoméricas del mismo, en el que

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxi;

R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo;

5 R^6 es hidrógeno o halo;

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

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

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxi;

10 R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo;

R^6 es hidrógeno o halo;

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

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

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxi; en particular, R^1 es halo;

R^2 es hidrógeno o halo;

20 R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo o alquil C_{1-4} -sulfonilo; en particular, alquil C_{1-4} -carbonilo;

R^6 es hidrógeno o halo;

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

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

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxi; en particular, R^1 es halo;

R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

30 o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo;

R^6 es hidrógeno o halo;

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

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y a formas estereoisoméricas de los mismos, en el que

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-4} o alquil C_{1-4} -oxi; en particular, R^1 es halo;

R^2 es hidrógeno o halo;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; más particularmente, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

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

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxi; en particular, R¹ es halo;

R² es hidrógeno o halo;

10 R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; más particularmente, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ es hidrógeno o halo; en particular, R⁶ es hidrógeno;

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

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

R¹ es halo;

R² es hidrógeno o halo;

20 R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo o alquil C₁₋₄-sulfonilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

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

R¹ es halo;

R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

30 o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

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

R¹ es halo;

R² es hidrógeno o halo;

40 R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

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

5 R¹ es halo; en particular, cloro o fluoro; más particularmente, cloro;

R² es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno, cloro o fluoro;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

10 R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo;

R⁶ es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno o fluoro; más particularmente, hidrógeno;

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

15 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es halo, alquilo de C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxi; y en los que R² es halo; en particular, en los que R¹ y R² son ambos halo.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno.

20 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es halo.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² es halo.

25 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo; alquil C₁₋₄-sulfonilo; o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo.

30 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo; en particular, metilcarbonilo.

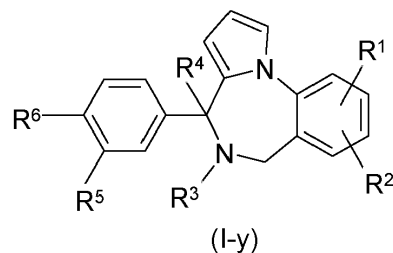
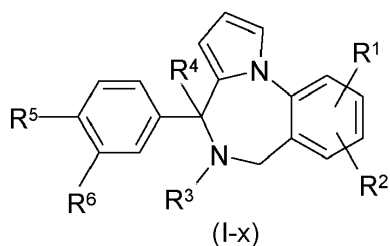
Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ es alquil C₁₋₄-sulfonilo.

35 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ es metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo.

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁶ es halo.

40 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁶ es hidrógeno.

Un grupo interesante de compuestos se refiere a compuestos de fórmula (I) novedosos, que tienen una o más de las fórmulas seleccionadas de (I-x) y (I-y) y a formas estereoisoméricas de los mismos



en los que todos los sustituyentes tienen el mismo significado como se define en cualquiera de las realizaciones aquí anteriormente,

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

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, que tienen la Fórmula (I-x).

Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, que tienen la Fórmula (I-y).

- 10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-x) y (I-y) y a formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R^1 es halo; en particular, cloro o fluoro; más particularmente, cloro;

R^2 es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno, cloro o fluoro;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

- 15 R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo; más particularmente, metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo;

R^6 es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno o fluoro; más particularmente, hidrógeno;

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

- 20 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-x) y a formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R^1 es halo; en particular, cloro o fluoro; más particularmente, cloro;

R^2 es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno, cloro o fluoro;

R^3 y R^4 son hidrógeno;

- 25 o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R^5 es alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, o alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto de hidroxilo; más particularmente, metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo;

R^6 es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno o fluoro; más particularmente, hidrógeno;

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

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-y) y a formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

R^1 es halo; en particular, cloro o fluoro; más particularmente, cloro;

R^2 es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno, cloro o fluoro;

- 35 R^3 y R^4 son hidrógeno;

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; en particular, R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo; más particularmente, metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo;

R⁶ es hidrógeno o halo; en particular, hidrógeno o fluoro; más particularmente, hidrógeno;

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

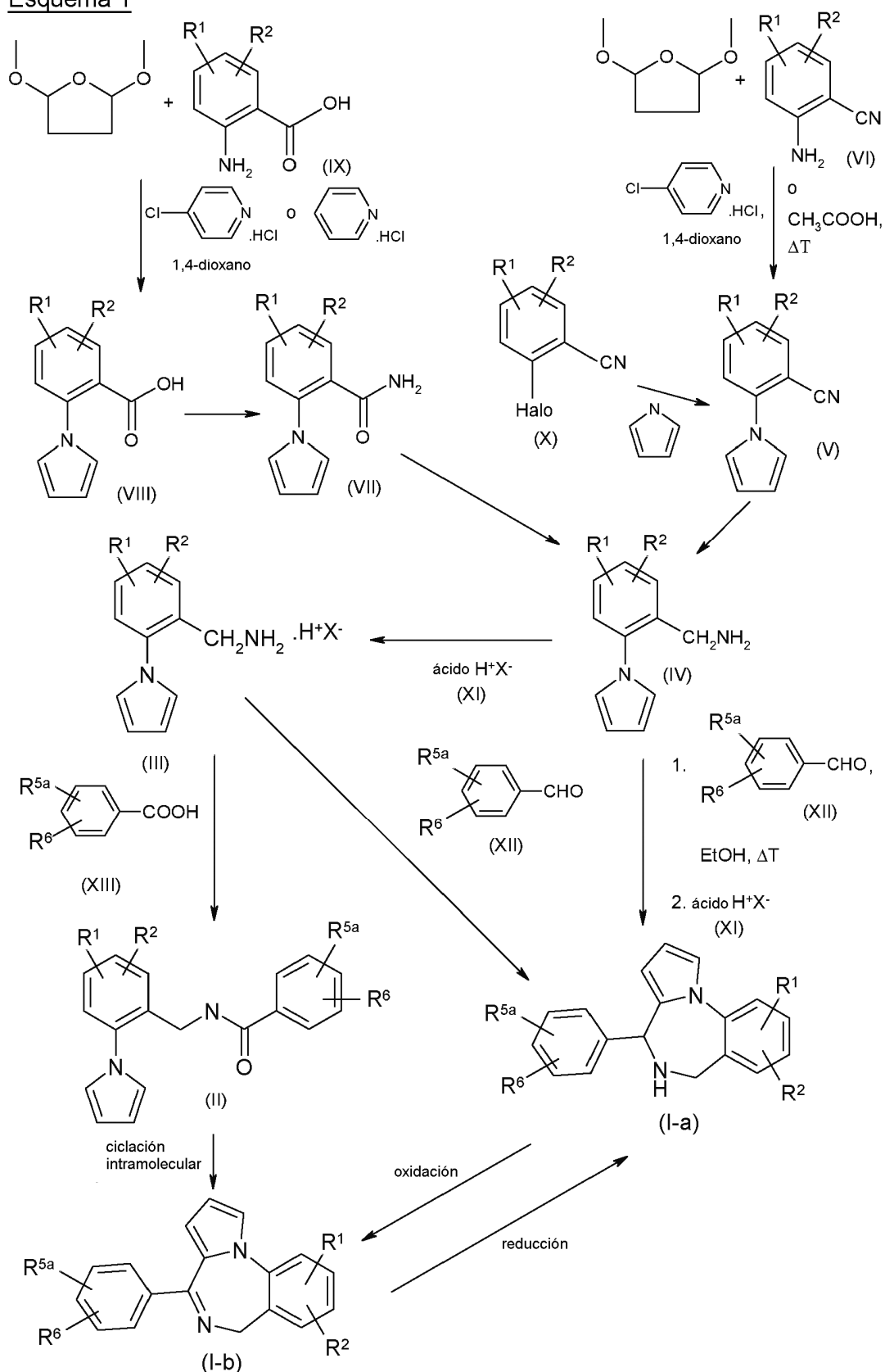
Una realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R³ y R⁴ son siempre, tomados juntos, un enlace.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 1-[4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
1-[4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HBr,
1-[4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
- 15 1-[4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
1-[4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(8,10-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-alfa-metil-bencenometanol,
- 20 1-[4-(7,8-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7,8-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-alfa-metil-bencenometanol. HCl,
4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-alfa-metil-bencenometanol,
4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-alfa-metil-bencenometanol. HCl,
- 25 4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-alfa-metil-bencenometanol,
1-[3-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
1-[4-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[3-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
- 30 1-[3-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7,9-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[3-(7-cloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
1-[4-(7,10-dicloro-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
7-cloro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
- 35]-7,9-dicloro-4-[3-(metilsulfonil)fenil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-fluoro-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
7-cloro-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,
1-[5-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2-fluorofenil]-etanona,
7,9-dicloro-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6H-pirrolo[1,2-a][1,4]benzodiazepina,

- 1-[4-(9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[5-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2-fluorofenil]-etanona. HCl,
 1-[5-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2-fluorofenil]-etanona,
 1-[5-(7,9-dicloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2-fluorofenil]-etanona,
 5 1-[4-(10-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[5-(7-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-2-fluorofenil]-etanona,
 1-[4-(9-cloro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[4-(7,9-difluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[4-(7-fluoro-6H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 10 4-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol. HCl,
 4-(7,9-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol. HCl,
 4-(7-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol. HCl,
 15 4-(8,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol. HCl,
 4-(7,8-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 4-(7,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol. HCl,
 4-(7,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 20 4-(9-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-bencenoetanol,
 1-[4-(7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
 1-[4-(7-fluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[4-(7,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
 1-[4-(7,10-dicloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 25 1-[4-(10-cloro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona,
 1-[4-(7,9-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona, y
 1-[4-(7,9-difluoro-5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il)fenil]-etanona. HCl,
 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos,
 y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.
 30 Se considera que todas las combinaciones posibles de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente están
 abarcadas dentro del alcance de esta invención.
 La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) y subgrupos
 de los mismos.
 35 Los compuestos de fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse mediante una sucesión de etapas
 tal como se describe a continuación en el presente documento. Se preparan generalmente a partir de materiales de
 partida que o bien están disponibles comercialmente o bien se preparan por medios convencionales obvios para los
 expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos
 sintéticos convencionales usados comúnmente por los expertos en la técnica de química orgánica.
 40 Los compuestos de la presente invención en los que R^{5a} es alquilcarbonilo de C₁₋₄ y en los que los otros
 sustituyentes son como se definen como antes se pueden preparar según el esquema 1:

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 y R^4 forman juntos un enlace adicional, representándose dichos compuestos mediante la fórmula (I-b), pueden prepararse a partir de los compuestos representados mediante la fórmula (I-a), siguiendo reacciones de oxidación de amina a imina conocidas en la técnica. Estas reacciones de oxidación pueden realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un oxidante tal como, por

ejemplo, tetra-acetato de plomo o dióxido de manganeso, en un disolvente de reacción inerte tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano (DCM) o triclorometano. La velocidad de reacción puede potenciarse agitando y opcionalmente calentando la mezcla de reacción.

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse mediante una ciclación intramolecular de un producto intermedio de fórmula (II). En presencia de un ácido tal como, por ejemplo, POCl_3 , la amida en el producto intermedio de fórmula (II) puede funcionar como electrófilo de C, dando como resultado un cierre de anillo. La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM (CH_2Cl_2). La agitación y el calentamiento pueden potenciar la velocidad de la reacción.

10 Un compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse a partir de un producto intermedio de fórmula (IV) convirtiéndolo en una sal (III) mediante reacción con un ácido H^+X^- de fórmula (XI), y haciendo 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 temperatura de reflujo.

15 Alternativamente, el producto 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 H^+X^- de fórmula (XI) para dar un compuesto de fórmula (I-a).

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

20 Un producto intermedio de fórmula (II) puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento entre un producto intermedio de fórmula (III) y (XIII). Dicha reacción puede realizarse en presencia de agentes de acoplamiento tales como normalmente 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt) y monohidrocloreto de *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI). La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina (Et_3N) y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM. Alternativamente, en este tipo de reacción también puede usarse un derivado de cloruro de ácido de (XIII) o un derivado de éster reactivo de (XIII) para preparar un producto intermedio de fórmula (II).

25 Los expertos en la técnica pueden preparar fácilmente un producto intermedio de fórmula (XIII) o su derivado de cloruro de ácido o de éster.

Los productos intermedios de fórmula (III) y (IV) se preparan reduciendo un derivado de 1-(2-cianofenil)pirrol de fórmula (V). Pueden usarse varios procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para reducir la función nitrilo tal como, por ejemplo:

- 30 1. $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ [S. Raines, S.Y. Chai y F.P. Palopoli; J. Heterocyclic Chem., 13, 711-716 (1976)]
- 2.
- i. bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio (Red-Al®) en tolueno al 70% p/p, RT:
- ii. NaOH al 10%, RT [G.W.H. Cheeseman y S.G. Greenberg; J. Heterocyclic Chem., 16, 241-244(1979)]
- 3a.
- 35 i. $\text{KBH}_4/\text{CF}_3\text{COOH}$, THF; ii. H_2O ; iii. HCl [P. Trinka, P. Slégel y J. Reiter; J. Prakt. Chem., 338, 675-678(1996)]
- 3b. Borano-sulfuro de dimetilo (1:1), THF
- 4a. RaNi (níquel Raney) / H_2
- 4b. RaNi / disolución de tiofeno / (MeOH/NH_3)

Incluso también pueden usarse otros métodos bien conocidos para reducir la función nitrilo.

40 Un producto intermedio de fórmula (V) a su vez está disponible comercialmente o alternativamente puede prepararse fácilmente, por ejemplo tratando un derivado de 2-aminobenzonitrilo de fórmula (VI) con tetrahidro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano o tetrahidrofurano (THF) en presencia de un ácido tal como hidrocloreto de 4-cloropiridina, o en un disolvente ácido tal como ácido acético glacial, a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo. Alternativamente, un producto intermedio de fórmula (V) también puede

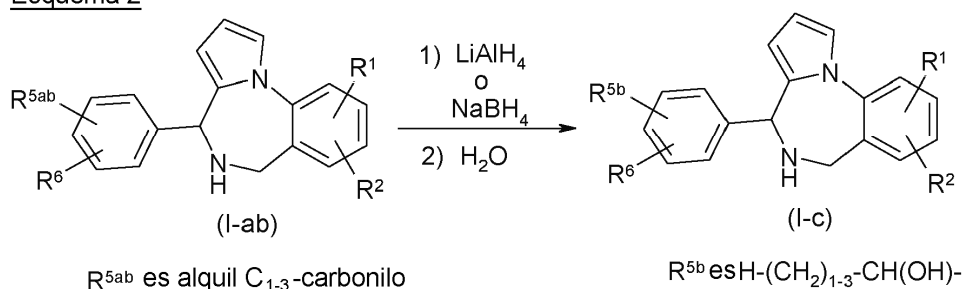
45 prepararse a partir de un producto intermedio de fórmula (X). Normalmente, un producto intermedio de fórmula (X) en la que halo se define como Br, I, Cl o F, se hace reaccionar con pirrol en presencia de una base tal como, por ejemplo, Cs_2CO_3 o NaH, en un disolvente adecuado tal como normalmente DMF.

50 Alternativamente, un producto intermedio de fórmula (IV) puede prepararse tratando un producto intermedio de fórmula (VII) con borano-sulfuro de dimetilo (1:1) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF. La reacción normalmente puede realizarse en presencia de un ácido tal como HCl. Tras haber transcurrido la reacción, la mezcla de reacción puede basificarse con una base adecuada tal como NaOH. La reacción puede realizarse a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo.

Un producto intermedio de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un producto intermedio de fórmula (VIII). Un producto 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 normalmente puede realizarse en un disolvente adecuado como DMF. La agitación de la mezcla de reacción puede potenciar la velocidad de reacción.

- 5 Un producto intermedio de fórmula (VIII) puede prepararse fácilmente tratando un producto intermedio de fórmula (IX) con tetrahidro-2,5-dimetoxifurano en un disolvente inerte tal como dioxano en presencia de un ácido tal como hidrocloreto de piridina (1:1) a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo. Alternativamente, también puede usarse un derivado de éster reactivo de (IX) en este tipo de reacción para preparar un producto intermedio de fórmula (VIII).
- 10 Los compuestos de la presente invención según la fórmula (I-c), en los que R^{5b} se define como $\text{H}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CH}(\text{OH})-$, y en los que los otros sustituyentes se definen como antes, se pueden preparar según el Esquema 2:

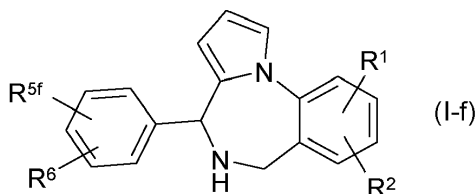
Esquema 2



Un compuesto de fórmula (I-ab) se puede preparar según los protocolos de reacción descritos en el Esquema 1. En la fórmula (I-ab), R^{5ab} se define como alquil C_{1-3} -carbonilo, y todos los otros sustituyentes son como se definen anteriormente.

- 15 El grupo carbonilo de R^{5ab} en compuestos de fórmula (I-ab) se puede reducir para obtener compuestos según la fórmula (I-c). Típicamente, esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) o borohidruro de sodio (NaBH_4). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico aprótico seco, habitualmente DCM, Et_2O o THF, seguido de tratamiento acuoso.

- 20 Los compuestos de fórmula (I-f)

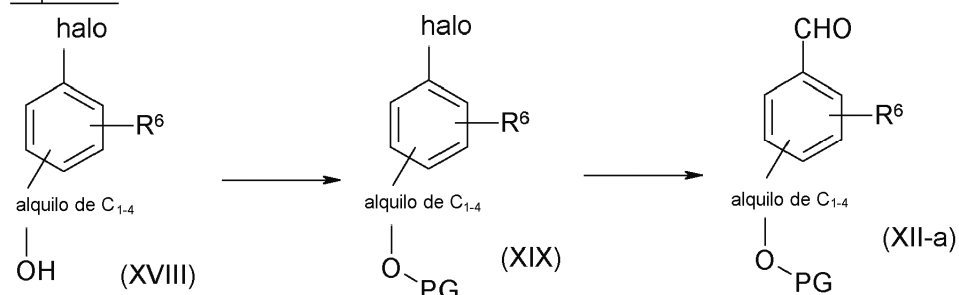


R^{5f} es alquilo de C_{1-4} sustituido con un grupo hidroxilo

en los que R^{5f} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con un resto hidroxilo, se pueden preparar usando protocolos de reacción análogos como se describen en el Esquema 1. En ese caso, se puede usar un intermedio de fórmula (XII-a) en lugar de un intermedio de fórmula (XII).

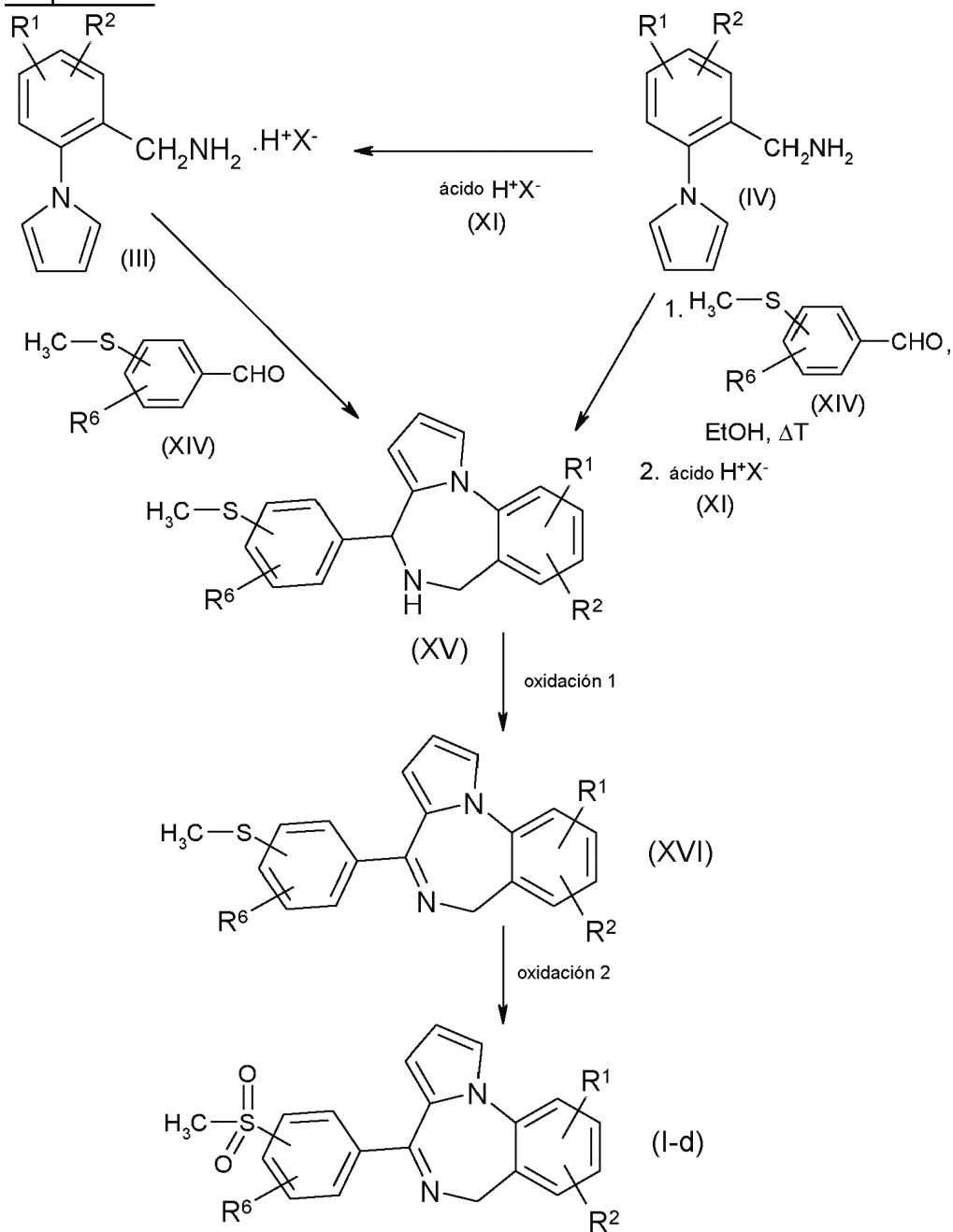
- 25 Un intermedio de fórmula (XII-a) se puede preparar según protocolos bien conocidos como se muestra en el Esquema 2b. En una primera etapa, el grupo hidroxilo de un intermedio de fórmula (XVIII) se puede bloquear mediante grupos protectores (PG). Se pueden desproteger tras una etapa de reacción. Los grupos protectores convencionales se pueden usar según práctica convencional. Típicamente, el grupo 2-tetrahidropirranilo se puede usar como un grupo protector para alcoholes. En ese caso, un intermedio de fórmula (XVIII) se puede hacer reaccionar con dihidropirano en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, PPTS (ácido 4-metilbencenosulfónico).
- 30 En una segunda etapa, un intermedio de fórmula (XIX) se convierte en un intermedio de fórmula (XII-a). Esto se hace típicamente con n-butil-litio en disolventes anhidros apróticos, por ejemplo THF en una primera etapa, seguido de adición de DMF en una segunda etapa. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, N_2 .
- 35

Esquema 2b



Los compuestos de la presente invención en los que R^{5c} se define como alquilsulfonilo de C₁₋₄, y en los que los otros sustituyentes se definen como anteriormente, se pueden preparar según el Esquema 3:

Esquema 3



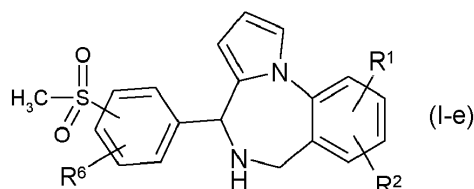
Un compuesto de fórmula (I-d) se puede preparar mediante oxidación del grupo azufre en un intermedio de fórmula (XVI). Típicamente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente oxidante tal como oxona y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF.

5 Un intermedio de fórmula (XVI) se puede preparar a partir de los intermedios representados por la fórmula (XV), siguiendo reacciones de oxidación de amina a imina conocidas en la técnica. Estas reacciones de oxidación se pueden realizar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XV) con un oxidante suave tal como, por ejemplo, tetraacetato de plomo o dióxido de manganeso, en un disolvente inerte para la reacción tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano (DCM) o triclorometano. La velocidad de la reacción se puede potenciar agitando y opcionalmente calentando la mezcla de reacción.

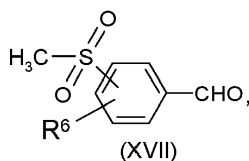
10 Un intermedio de fórmula (XV) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (IV) convirtiéndolo en una sal (III) mediante reacción con un ácido H^+X^- de fórmula (XI), y haciendo reaccionar dicha sal de fórmula (III) con un aldehído de fórmula (XIV) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, por ejemplo metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol, a una temperatura elevada, preferiblemente a temperatura de reflujo.

15 Como alternativa, el intermedio de fórmula (IV) se puede hacer reaccionar en primer lugar con el aldehído de fórmula (XIV), y la imina así formada se puede ciclar en presencia de un ácido H^+X^- de fórmula (XI) a un intermedio de fórmula (XV).

Los compuestos de fórmula (I-e)



20 se pueden preparar usando reacciones análogas como se describen en el Esquema 3 para el intermedio (XV), pero partiendo de un intermedio de fórmula (XVII)



25 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I-e) se pueden preparar a partir de intermedios de fórmula (XV). En este tipo de reacción, el grupo NH del intermedio de fórmula (XV) se protege en primer lugar con un grupo protector de amina, tal como típicamente *tert*-butiloxicarbonilo, bencilo o tosilo, y subsiguientemente el azufre se oxida usando condiciones de reacción tales como se describen para "oxidación 2" en el Esquema 3. Finalmente, el grupo NH protegido se desprotege.

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica.

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

35 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los productos intermedios de esta invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoisoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoselectiva o estereoespecífica. 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. Obviamente se pretende que las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) se incluyan dentro del alcance de la invención.

45 Las formas quiralmente puras de los compuestos de fórmula (I) forman un grupo preferido de compuestos. Es por tanto que las formas quiralmente puras de los productos intermedios y sus formas de sal son particularmente útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) quiralmente puros. También, las mezclas enantioméricas de los

productos intermedios son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) con la configuración correspondiente.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hifomicetos dematiáceos, patógenos dimórficos, dermatofitos, zigomicetos, hifomicetos hialinos, levaduras y organismos similares a levaduras.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una amplia variedad de hongos, tales como *Candida* spp., por ejemplo *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*; *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *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 oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus niicrospores*; *Malassezia furfur*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffei*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una amplia variedad 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 oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus niicrospores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffei*; *Blastoschizomyces*.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos frente a una amplia variedad 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 oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus niicrospores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffei*; *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 oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium verticillioides*; *Rhizomucor* spp., por ejemplo *Rhizomucor miehei*, *Rhizomucor pusillus*; *Mucor circinelloides*; *Rhizopus* spp., por ejemplo *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus niicrospores*; *Acremonium* spp.; *Paecilomyces*; *Scopulariopsis*; *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp., por ejemplo *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffei*; *Blastoschizomyces*.

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

en particular *Aspergillus* spp.; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum 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*;
- 15 *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum 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*; *Microsporum canis*; *Trichophyton* spp., por ejemplo *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum*.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *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*.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra hongos tales como *Candida parapsilosis*; *Aspergillus* spp.; *Cryptococcus neoformans*; *Microsporum* spp.; *Trichophyton* spp.; *Scedosporium* spp..

- 30 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans*;

en particular *Candida parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*;

- 35 más en particular *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans*.

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

- 45 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *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.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *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 formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una variedad de hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas, así como patógenos fúngicos subcutáneos y sistémicos.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra los 3 géneros de dermatofitos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*; en particular contra *Trichophyton* y *Microsporum*.

5 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra dermatofitos y *Aspergillus* spp.; en particular dermatofitos y *Aspergillus fumigatus*; más en particular *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*; incluso más en particular *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*.

10 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus* spp.; en particular *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.

15 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Aspergillus* spp., por ejemplo *Aspergillus fumigatus*; *Fusarium* spp.; *Mucor* Spp.; *Zygomycetes* spp.; *Scedosporium* spp.; *Microsporum canis*; *Sporothrix schenckii*; *Cryptococcus neoformans* y *Candida parapsilosis*.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra dermatofitos.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Aspergillus fumigatus*.

20 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Microsporum canis*, en particular *Microsporum canis* B68128.

25 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra *Trichophyton rubrum*, en particular *Trichophyton rubrum* B68183.

Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, y las sales de adición farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los mismos, pueden ser activos contra una amplia variedad de hongos, tales como uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

30 Los compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas 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 por vía tópica.

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

35 En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método de prevención de que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en el presente documento. Por tanto, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para uso como medicamento. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones fúngicas. Además, se proporcionan compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento de infecciones fúngicas.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una ralentización, interrupción, parada o detención de la progresión de una infección, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

45 La invención se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para uso como medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

50 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para uso en el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas del mismo y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 5 La invención también se refiere a un compuesto según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 10 La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas; en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos seleccionados de un grupo que consiste en hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 15 La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento o prevención de una infección fúngica, en particular una infección fúngica provocada por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 20 La invención también se refiere a compuestos según la fórmula general (I), a las formas estereoisoméricas de los mismos y a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y a los solvatos de los mismos, para uso en el tratamiento o prevención de una infección fúngica, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del 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.; *Scytalidirm*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffe*; y *Blastoschizomyces*;

- 25 en particular en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del 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 marneffe*; y *Blastoschizomyces*;

- 30 incluso más en particular en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* and *Aspergillus fumigatus*.

- 35 Los compuestos novedosos descritos en la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o estados seleccionados del grupo que consiste en infecciones provocadas por dermatofitos, infecciones fúngicas sistémicas y onicomicosis.

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

- 40 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento.

- 45 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la fórmula general (I), las formas estereoisoméricas del mismo y las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y los solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 50 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o prevención, en particular el tratamiento, de infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno o más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

En vista de la utilidad del compuesto de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método de prevención de que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan infecciones fúngicas, en particular infecciones fúngicas provocadas por uno más de los hongos mencionados anteriormente en el presente documento.

- 55 Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración tópica o sistémica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma estereoisomérica del mismo o

una sal de adición farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración tópica o sistémica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de los ensayo presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento como principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, en una base de caso a caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

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

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

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

El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Los compuestos de la presente invención, que son adecuados para tratar o prevenir infecciones fúngicas, pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación 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 cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse juntos al paciente en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma esterequímicamente isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden mencionarse todas las composiciones empleadas habitualmente para fármacos de administración sistémica.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en 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, 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, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. Pueden formularse disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) en un aceite para

- lograr una acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos 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 de suspensión y similares, apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo como un parche transdérmico, como una pipeta para la aplicación en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de ácido o base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.
- Las composiciones transungueales están en forma de una disolución, y el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración que favorece la penetración del antifúngico en y a través de la capa ungueal queratinizada de la uña. El medio de disolvente comprende agua mezclada con un codisolvente tal como un alcohol que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo etanol.
- Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.
- La relación de principio activo con respecto a ciclodextrina puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes de principio activo con respecto a ciclodextrina oscilan de aproximadamente 1/10 a 10/1. Relaciones más interesantes de principio activo con respecto a ciclodextrina oscilan de aproximadamente 1/5 a 5/1.
- Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, incluso más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- Para composiciones parenterales, pueden incluirse también otros componentes, por ejemplo para ayudar en la solubilidad, por ejemplo ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de glucosa anhidra de la ciclodextrina se sustituyen con alquilo de C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo β -CD metilada al azar; hidroxialquilo de C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxi-propilo o hidroxibutilo; carboxialquilo de C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo de C_{1-6} , particularmente acetilo. Especialmente de interés como complejantes y/o solubilizantes son β -CD, β -CD metilado al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- γ -CD, 2-hidroxipropil- γ -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).
- La expresión éter mixto indica derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxi-propilo e hidroxietilo.
- La sustitución molar (S.M.) media se usa como una medida del número medio de moles de unidades de alcoxilo por mol de glucosa anhidra. El grado de sustitución (G.S.) medio se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de glucosa anhidra. El valor de S.M. y G.S. puede determinarse mediante diversas técnicas analíticas, tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica usada, pueden obtenerse valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, tal como se mide mediante espectrometría de masas, la S.M. oscila entre 0,125 y 10, y el G.S. oscila entre 0,125 y 3.
- Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.
- La expresión "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en contraposición 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 todo el otro componente o componentes (en el caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, 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 por todas partes o

consiste en una fase tal como se define en termodinámica, una dispersión sólida de este tipo se denominará “una disolución sólida”. Las disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en las mismas habitualmente están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la que dichas disoluciones sólidas pueden formar disoluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes a partir de una disolución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes a partir de una fase sólida cristalina o microcristalina.

La expresión “una dispersión sólida” también comprende dispersiones que son menos homogéneas por todas partes que disoluciones sólidas. Tales dispersiones no son química ni físicamente uniformes por todas partes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión “una dispersión sólida” también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en las que se dispersa compuesto de fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una disolución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas de manera distintiva por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniforme y aleatoriamente por toda la dispersión sólida.

Además, puede ser conveniente formular los presentes compuestos antifúngicos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partículas medio eficaz de menos de 1000 nm. se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del agente antifúngico pero no se unen químicamente al agente antifúngico.

Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Aún otro modo interesante de formular los presentes compuestos implica una composición farmacéutica mediante la cual los presentes antifúngicos se incorporan en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para administración oral.

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

Materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son múltiples, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan firmeza y dimensiones apropiadas. Los ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

Forma de dosificación unitaria, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, supositorios, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos administrables por vía oral potentes, son especialmente ventajosas composiciones farmacéuticas que comprendan dichos compuestos para administración por vía oral.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

A continuación en el presente documento, el término “DCM” significa diclorometano; “LCMS” significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; “TLC” significa cromatografía de capa fina; “DIPE” significa éter diisopropílico; “PE” significa éter de petróleo; “TFA” significa ácido trifluoroacético; “HPLC” significa cromatografía de líquidos de alta resolución; “r.t.” significa temperatura ambiente; “p.f.” significa punto de fusión; “min” significa minuto(s); “h” significa hora(s); “EtOAc” significa acetato de etilo; “EtOH” significa etanol; “r.m.” significa mezcla(s) de reacción; “c.s.” cantidad suficiente; “THF” significa tetrahidrofurano; “HOAc” significa ácido acético; “HOBT” significa 1-hidroxí-1H-benzotriazol; “Me₂S” significa sulfuro de dimetilo; “PPTS” significa ácido 4-metil-bencenosulfónico, compuesto

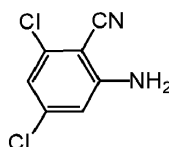
con piridina (1:1); "DHP" significa dihidropirano; y "EDCI" significa monohidrocloreto de *N*'-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina.

El experto en la técnica se dará cuenta de que para algunas reacciones en los ejemplos es necesario aplicar condiciones anhidras y/o debe usarse una atmósfera protectora inerte tal como, por ejemplo, N₂ o argón.

5 A. Preparación de los productos intermedios

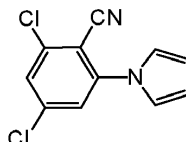
Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1



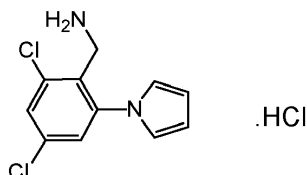
10 Se disolvió 2-amino-4,6-diclorobenzamida (30 g, 0,15 moles) en POCl₃ (108 g, 0,7 moles). La disolución se agitó a 100°C durante 2 h, y después se vertió en hielo. La mezcla obtenida se filtró y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, para producir 10,5 g de intermedio 1 (37,5% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 2



15 Una mezcla de intermedio 1 (8,13 g, 0,043 moles) y tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (6,55 g, 0,049 moles) en HOAc (80 ml) se agitó y se puso a reflujo hasta que la reacción estuvo terminada (seguido de TLC). La mezcla se enfrió y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DIPE/EtOAc 20/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 8,2 g de intermedio 2 (80,5% de rendimiento).

c) Preparación del intermedio 3

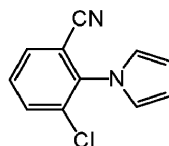


20 Se añadió gota a gota sulfuro de borano-dimetilo (1:1) (3,1 ml de una disolución 10 M de BH₃ en Me₂S, 0,03 moles) a una mezcla de intermedio 2 (6,52 g, 0,0275 moles) y THF (50 ml) bajo una atmósfera de N₂. La r.m. se calentó a temperatura de reflujo durante 10 h. Subsiguientemente, la mezcla se enfrió hasta r.t., y se añadió HCl (6 N) gota a gota. La mezcla se calentó de nuevo a temperatura de reflujo durante 30 min., y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaOH (6 N), y la amina liberada se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Se añadió HCl en dioxano (c.s.) y se evaporó de nuevo. El producto se lavó con DCM. Rendimiento: 6,5 g de intermedio 3 (85,5 %; .HCl).

25

Ejemplo A2

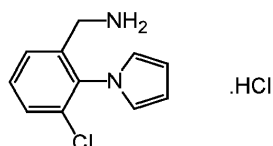
a) Preparación del intermedio 4



30 Una mezcla de 3-cloro-2-fluorobenzonitrilo (25 g, 160,7 mmoles), pirrol (12,94 g, 192,8 mmoles) y Cs₂CO₃ (62,81 g, 192,8 mmoles) en DMF (150 ml) se agitó toda la noche a 100°C. La mezcla se enfrió y se vertió en agua con hielo. El sólido se separó por filtración y se disolvió en DCM. La disolución se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir 29 g de intermedio 4 (90,1% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 5

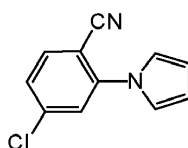
35



El intermedio 4 (29 g, 143 mmoles) se disolvió en THF (200 ml). Se añadió una disolución 10 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (15,45 ml, 154,5 mmoles) lentamente a la disolución bajo una atmósfera de N_2 . La r.m. se agitó y se puso a reflujo toda la noche. Después, la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl 6 N hasta pH 1. Subsiguientemente, la mezcla se agitó y se puso a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió de nuevo y se vertió en agua con hielo. Esta mezcla se ajustó hasta pH 8-9 con NaOH, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en HCl/dioxano. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con DCM (50 ml). El sólido se separó por filtración y se secó *a vacío*. Rendimiento: 22 g de intermedio 5 (64,7% de rendimiento; .HCl).

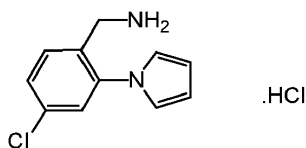
Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 6



Se añadió tetrahydro-2,5-dimetoxifurano (49,9 g, 0,378 moles) a una disolución de 2-amino-4-clorobenzonitrilo (50,0 g, 0,328 moles) en HOAc (300 ml). La r.m. se agitó y se puso a reflujo durante 2 h, y después se enfrió. Subsiguientemente, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 13 g de intermedio 6 (98,4% de rendimiento).

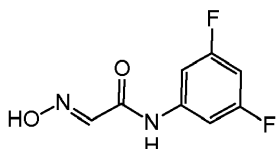
b) Preparación del intermedio 7



El intermedio 6 (33 g, 0,163 moles) se disolvió en THF (250 ml). Se añadió lentamente una disolución 10 M de BH_3 en Me_2S (17,6 ml, 0,176 moles) a la disolución una atmósfera de bajo N_2 . La r.m. se agitó y se puso a reflujo toda la noche. Subsiguientemente, la mezcla se enfrió y se acidificó con una disolución 6 N de HCl hasta pH 1. La mezcla se agitó y se puso a reflujo de nuevo durante 30 min. La mezcla se enfrió y se vertió en agua con hielo. Esta mezcla se ajustó hasta pH 8-9 con NaOH, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en HCl/dioxano. El disolvente de esta disolución se evaporó, y el residuo se lavó con DCM (50 ml). El sólido se separó por filtración y se secó *a vacío*. Rendimiento: 23,5 g de intermedio 7 (59,4% de rendimiento; .HCl).

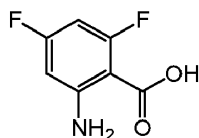
Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 8



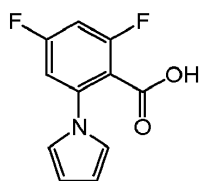
Una mezcla de 3,5-difluorobencenamina (129 g, 1,00 moles) y HCl concentrado (350 ml) en H_2O (2 l) se añadió a una mezcla de 2,2,2-tricloro-acetaldehído (179 g, 1,22 moles) y Na_2SO_4 (1500 g) en H_2O (2 l). Subsiguientemente, se añadió $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (207 g, 3,00 moles) en H_2O (500 ml), y la r.m. se calentó hasta reflujo durante 1 h. Después, la r.m. se enfrió hasta 0°C . El sólido se recogió y se disolvió en EtOAc. Esta disolución se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir un sólido gris. Rendimiento: 160 g de intermedio 8 (80% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 9



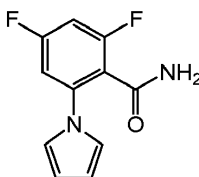
- 5 El intermedio 8 (160 g, 0,8 moles) se añadió en porciones a H_2SO_4 conc. (1 l) a 50°C . La disolución se calentó hasta 100°C durante 2 h, y después se vertió en agua con hielo (3 l). El precipitado (aproximadamente 0,8 moles) se recogió y se disolvió en NaOH 1 N (2 l). Se añadió H_2O_2 (300 ml) a esta disolución a 0°C , y, tras dejar a la r.m. alcanzar r.t., se agitó toda la noche. Subsiguientemente, la mezcla se filtró y se añadió HCl 2N al filtrado hasta pH 1. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en EtOAc (2 l). La disolución se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 120 g de intermedio 9 (83% de rendimiento) como un sólido amarillo.

c) Preparación del intermedio 10



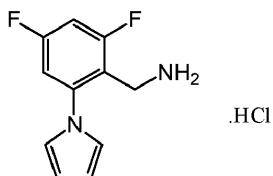
- 10 Una mezcla de intermedio 9 (60,0 g, 0,346 moles), tetrahydro-2,5-dimetoxifurano (45,7 g, 0,346 moles) e hidrocloreto de piridina (1:1) (40 g, 0,346 moles) en dioxano (500 ml) se calentó hasta reflujo toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). Esta disolución se lavó con salmuera y con H_2O . La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 70 g de intermedio 10, que se usó directamente como tal en la etapa de reacción siguiente.

15 d) Preparación del intermedio 11



- 20 Se añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (100 ml) a una disolución de intermedio 10 (70 g (bruto), aproximadamente 0,311 moles), HOBT (47 g, 0,346 moles) y EDCI (70 g, 0,346 moles) en DMF (300 ml). La r.m. se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en EtOAc . Esta disolución se lavó con salmuera y con H_2O . La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 55 g de intermedio 11, que se usó directamente como tal en la etapa de reacción siguiente.

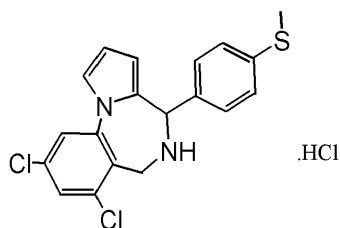
e) Preparación del intermedio 12



- 25 Una disolución 10 M de BH_3 en Me_2S (40,5 ml, 0,405 moles) se añadió a una mezcla de intermedio 11 (45 g, 0,2025 moles) en THF (500 ml). La r.m. se puso a reflujo toda la noche bajo una atmósfera de N_2 . Subsiguientemente, se añadió HCl 6 N (10 ml), mientras la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. La mezcla se puso a reflujo de nuevo durante 30 min., y después se añadió NaOH sólido hasta pH >9 , mientras la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo. La mezcla se extrajo con DCM (2 veces 300 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo marrón se convirtió en la sal de HCl ($\cdot\text{HCl}$) con $\text{HCl}/2$ -propanol).
30 Rendimiento: 35 g de intermedio 12 (71% de rendimiento).

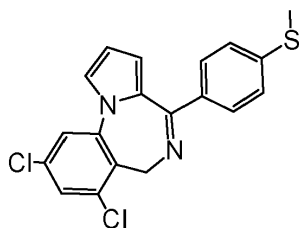
Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 13



Una mezcla de intermedio 3 (2,8 g, 10,0 mmoles) y 4-(metilthio)benzaldehído (1,8 g, 12,0 mmoles) en EtOH (15 ml) se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se cristalizó toda la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter isopropílico y se secó *a vacío*. Rendimiento: 2,85 g de intermedio 13 bruto (.HCl), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. Si se desea, el producto se puede purificar adicionalmente mediante HPLC.

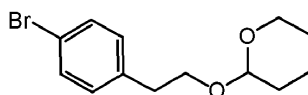
b) Preparación del intermedio 14



El intermedio 13 bruto (2,8 g; aproximadamente 6,9 mmoles) se neutralizó con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml), y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se agitó en DCM (40 ml), y se añadió MnO_2 (7,2 g, 83,1 mmoles) a esta disolución. La r.m. se agitó durante 48 h a r.t., y después se filtró sobre tierra de diatomeas (eluyente: PE/EtOAc desde 5/1 hasta 2/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó *a vacío*. Rendimiento: 1,60 g de intermedio 14 (62,2% de rendimiento).

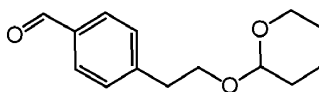
Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 15



Se añadieron DHP (7 ml) y PPTS (0,58 g) a una disolución de 4-bromo-bencenoetanol (9,4 g; 0,0467 moles) en DCM (c.s.) a 25°C. La disolución se agitó a 25°C durante 10 horas. La mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 12,63 g de intermedio 15 (95% de rendimiento).

b) Preparación del intermedio 16

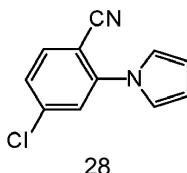


Reacción en condiciones anhidras

Una disolución 2 M de n-butil-litio en n-hexano (15 ml) se añadió gota a gota a una disolución de intermedio 15 (8,62 g) en THF (150 ml) a -78°C. Esta mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. Después se añadió DMF (7 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a -78°C. La mezcla de reacción se combinó con una disolución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con una disolución saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y el disolvente se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 8/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 6,57 g de intermedio 16 (94% de rendimiento).

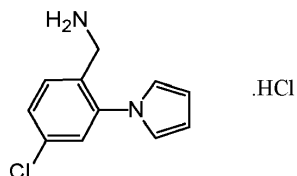
Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 17



Se añadió 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (180 mmoles) a una mezcla de 2-amino-4-clorobenzonitrilo (164 mmoles) en HOAc (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 al concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron cristales de color oscuro. El bruto obtenido se disolvió en DCM y se filtró sobre un tapón de sílice. Rendimiento: el intermedio 17 (99% de rendimiento; sólido cristalino amarillo).

b) Preparación del intermedio 18



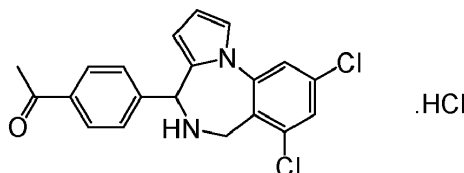
Se añadió hidruro de litio y aluminio (III) (250 mmoles) en THF anhidro (20 ml) durante 2 minutos a una disolución enfriada con hielo de intermedio 17 (114 mmoles) en THF anhidro (200 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa al 15% de 2,3-dihidroxisuccinato de sodio y potasio tetrahidratado enfriada con hielo (sal de Rochelle) con agitación vigorosa, seguido de EtOAc (300 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir un aceite translúcido amarillo.

El aceite obtenido se disolvió en éter dietílico (800 ml), y se añadió HCl en dioxano 4 M (28,5 ml) a esta disolución. La suspensión resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El residuo del filtro se secó a 50°C para producir el intermedio 18 (65% de rendimiento; sólido amarillo).

B. Preparación de los compuestos

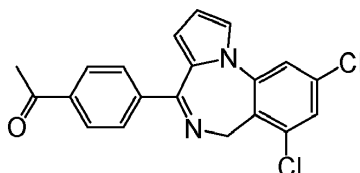
Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 12



Una mezcla de intermedio 3 (0,552 g, 0,002 moles) y 4-acetil-benzaldehído (0,385 g, 0,0026 moles) en EtOH (4 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se cristalizó en la mezcla mediante reposo toda la noche. El producto se separó por filtración y se lavó (EtOH) y se secó. Rendimiento: 0,684 g del compuesto 12 (84,2% de rendimiento).

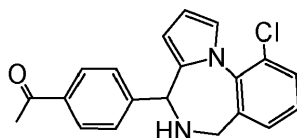
b) Preparación del compuesto 22



El compuesto 12 (0,390 g, 0,00096 moles) se agitó en $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 ml). Esta mezcla se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4) y se filtró. La disolución se agitó con MnO_2 (2,5 g, 0,028 moles) durante 4 días tras la filtración, y después el disolvente se eliminó. El producto se secó a vacío. Rendimiento: 0,010 g del compuesto 2 (2,8% de rendimiento).

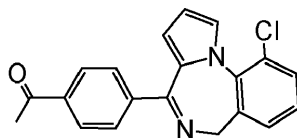
Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 32



Una mezcla de intermedio 5 (1,5 g, 6,17 mmoles) y 4-acetil-benzaldehído (1,0 g, 6,78 mmoles) en EtOH (10 ml) se puso a reflujo durante 4 h. Subsiguientemente, la mezcla se dejó reposar toda la noche a r.t. El disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (SEPAX™: 21,2 x 250 mm; eluyente: 10%-40% de CH₃CN (0,1% de TFA)/H₂O (0,1% de TFA); caudal 25 ml/min.; 20 min.). Las fracciones deseadas se recogieron y se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir 0,68 g del compuesto 31 como un aceite (33% de rendimiento).

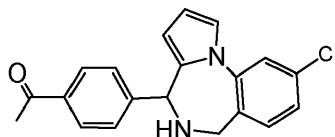
b) Preparación del compuesto 15



Una mezcla de compuesto 32 (0,68 g, 2,02 mmoles) y MnO₂ (2,63 g, 30,28 mmoles) en DCM (20 ml) se agitó durante 48 h a r.t. Subsiguientemente, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas, y el filtrado se evaporó *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 10/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó para producir 0,6 g del compuesto 15 (89% de rendimiento).

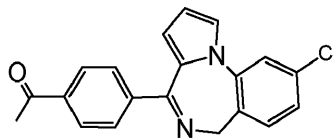
Ejemplo B3

a) Preparación del compuesto 8



Se añadió 4-acetil-benzaldehído (1,46 g, 9,78 mmoles) a una disolución de intermedio 7 (2,00 g, 8,23 mmoles) en EtOH (15 ml). La r.m. se agitó y se puso a reflujo durante 4 h, y después se enfrió. Tras reposar toda la noche, el precipitado se separó por filtración y se secó *a vacío* para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC (SEPAX™: 21,2 x 250 mm; eluyente: 35%-55% de CH₃CN (0,1% de TFA)/H₂O (0,1% de TFA); caudal 15 ml/min.; 25 min.). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente orgánico se evaporó. El residuo se ajustó hasta pH 7 con una disolución saturada de NaHCO₃. Se añadió DCM (c.s.), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,1 g del compuesto 8 (68,4% de rendimiento).

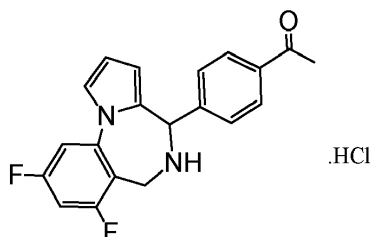
b) Preparación del compuesto 18



Una disolución del compuesto 8 (2,0 g, 5,9 mmoles) y MnO₂ (6,1 g, 71,2 mmoles) en DCM (50 ml) se agitó a r.t. durante 2 días. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para producir 0,650 g del compuesto 18 (36,3% de rendimiento).

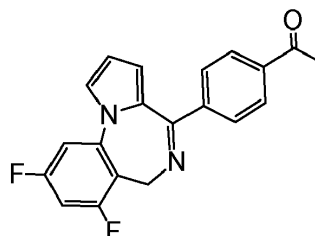
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 33



Una mezcla de intermedio 12 (1,5 g, 6,13 mmoles) y 4-acetilbenzaldehído (1 g, 6,74 mmoles) en EtOH (10 ml) se puso a reflujo durante 4 h, y después se dejó reposar toda la noche a r.t. El precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH (c.s.) y se secó *a vacío* para producir el producto bruto como un sólido blancuzco. El producto bruto se purificó mediante HPLC (Synergi™: 50 x 250 mm; eluyente: 10%-40% de CH₃CN (0,1% de TFA)/H₂O (0,1% de TFA); caudal 80 ml/min.; 25 min.). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó para producir la sal del ácido trifluoroacético. El producto se neutralizó con una disolución saturada NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se evaporó, y el residuo se convirtió en la sal de HCl (1:1) con HCl/dioxano. Rendimiento: 0,7 g del compuesto 33 (30,5% de rendimiento; .HCl).

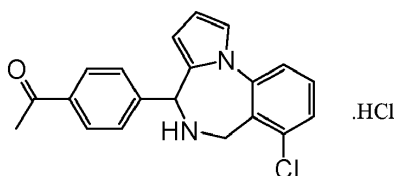
b) Preparación del compuesto 24



El compuesto 33 (0,6 g, 1,6 mmoles) se neutralizó con NH₃.H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), y se añadió MnO₂ (1,67 g, 19,2 mmoles) a la disolución. La mezcla se agitó a r.t. durante 48 h. Subsiguientemente, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc 15/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,37 g del compuesto 24 (69% de rendimiento; sólido blanco).

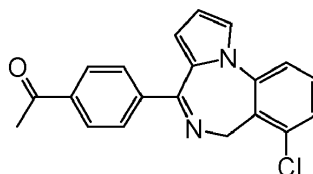
Ejemplo B5

a) Preparación del compuesto 5



[0235] Una mezcla de hidrocloreuro de 2-cloro-6-(1H-pirrol-1-il)benzenometanamina (1:1) (1,00 g, 0,004 moles; preparada mediante un protocolo análogo al protocolo descrito para el intermedio 3 en A1.c) y 4-acetilbenzaldehído (0,59 g, 0,004 moles) en EtOH (10 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 h. La mezcla se cristalizó toda la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó 3 veces con EtOH (5 ml) y se secó *a vacío* a 80°C. Rendimiento: 0,94 g del compuesto 5 (63% de rendimiento).

b) Preparación del compuesto 17

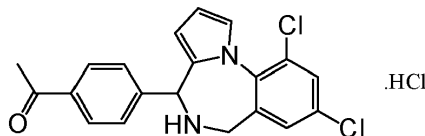


Una mezcla de H₂O (25 ml) y NH₄OH (5 ml) se añadió a una suspensión de DCM (50 ml) y compuesto 5 (0,380 g, 0,97 mmoles) a 25°C. La mezcla se agitó durante 15 min. a 25°C. Subsiguientemente, las capas se separaron. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DCM (50 ml) y se añadió MnO₂ (0,90 g, 0,01 moles) a la disolución. La mezcla se agitó durante 120 h a 25°C. La mezcla se filtró

sobre tierra de diatomeas, y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH. El producto se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,25 g del compuesto 17 (75% de rendimiento).

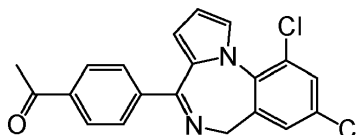
Ejemplo B6

a) Preparación del compuesto 14



[0239] Una mezcla de hidrocloreuro de 3,5-dicloro-2-(1H-pirrol-1-il)benzenometanamina (1:1) (1,86 g, 0,0067 moles; preparada mediante un protocolo análogo al protocolo descrito para el intermedio 3 en A1.c) y 4-acetilbenzaldehído (0,992 g, 0,0067 moles) en EtOH (20 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 h. La mezcla se cristalizó toda la noche. El producto se separó por filtración, se lavó 2 veces con EtOH (10 ml) y se secó *a vacío* a 80°C. Rendimiento: 2,49 g del compuesto 14 (91% de rendimiento; .HCl).

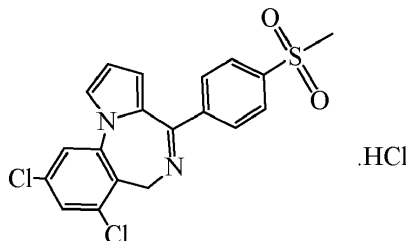
b) Preparación del compuesto 26



Una mezcla del compuesto 14 (0,812 g, 0,002 moles) en DCM (20 ml) se lavó con H₂O (30 ml), NH₄OH (10 ml), y H₂O (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. Se añadió MnO₂ (1,8 g, 0,02 moles) al filtrado. La mezcla se agitó durante 96 h a 25°C, y después se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó para producir 0,24 g del compuesto 26 (33% de rendimiento).

Ejemplo B7

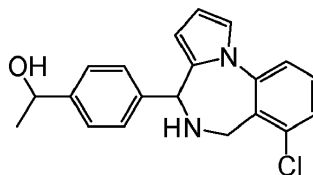
Preparación del compuesto 30



Una disolución de oxona (3,3 g, 5,4 mmoles) en H₂O (10 ml) se añadió lentamente a una mezcla de intermedio 14 (1,0 g, 2,7 mmoles) en THF (15 ml) a r.t. La r.m. se agitó durante 2 h. Subsiguientemente, la mezcla se repartió entre DCM y NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó para producir un residuo amarillo claro. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc desde 8/1 hasta 3/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó *a vacío*. Rendimiento: 550 mg del compuesto 30 (50% de rendimiento).

Ejemplo B8

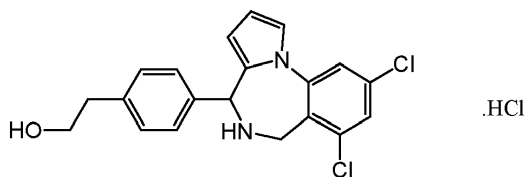
Preparación del compuesto 1



[0245] Una mezcla del compuesto 5 (0,372 g, 0,001 moles), DCM (20 ml), NH₄OH (5 ml) y H₂O (20 ml) se agitaron durante 15 min. a 25°C. Las capas se separaron. La capa orgánica separada se lavó con H₂O (20 ml), se secó (MgSO₄), y se filtró. El filtrado se enfrió en hielo, y se añadió NaBH₄ (0,019 g, 0,0005 moles) lentamente a la r.m. enfriada, que se agitó a 0°C durante 2 h. Subsiguientemente, se añadió H₂O (30 ml), y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (eluyente: DCM/MeOH 30/1). Rendimiento: 0,18 g del compuesto 1 (53% de rendimiento).

Ejemplo B9

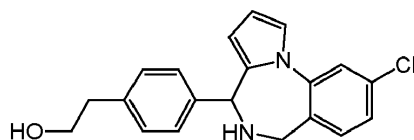
Preparación del compuesto 34



- 5 Una mezcla de intermedio 3 (0,552 g; 0,002 moles) y el intermedio 16 (0,609 g; 0,0026 moles) en EtOH (10 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió y se cristalizó toda la noche. Los cristales se separaron por filtración y se secaron para producir 0,410 g del compuesto 34 (50% de rendimiento).

Ejemplo B10

Preparación del compuesto 39



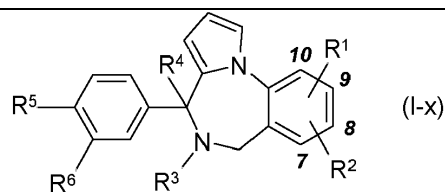
- 10 El intermedio 18 se convirtió en la forma de amina libre mediante la extracción básica con DCM seguido de secado sobre Na₂SO₄ anhidro. Esta amina libre del intermedio 18 (5,55 mmoles) se añadió a una mezcla de intermedio 16 (4,27 mmoles) en DCM anhidro (100 ml), AcOH (1747 mmoles) y un exceso de Na₂SO₄ anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa de NaHCO₃ (espumación) hasta que se hizo básica. Tras extraer con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir un bruto. El bruto obtenido se purificó con cromatografía ultrarrápida (ISOLERA 1 - Biotage®) (10% EtOAc en hexano hasta 100% EtOAc). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. Rendimiento: Compuesto 39 (2,5% de rendimiento).
- 15

- 20 Usando protocolos de reacción análogos descritos en los ejemplos anteriores, se han preparado los siguientes compuestos. "Comp. n°" significa número de compuesto. "Pr." se refiere al número de ejemplo según qué protocolo se sintetizó el compuesto. En el caso de que no se indique una forma de sal, se obtuvo el compuesto como base libre.

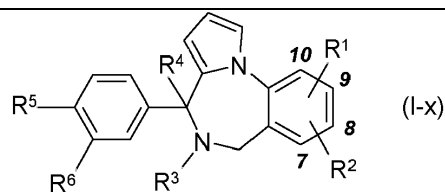
Los compuestos en los que R³ y R⁴ son hidrógeno y para los que no se indica estereoquímica específica para un estereocentro en la tabla 1a o 1b se obtuvieron como una mezcla racémica de enantiómeros R y S.

Tabla 1a:

 (I-x)								
Comp. n°	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Forma salina
1	B8	7-Cl	H	H	H		H	
2	B8	7-Cl	8-Cl	H	H		H	.HCl
3	B8	8-Cl	10-Cl	H	H		H	.HCl

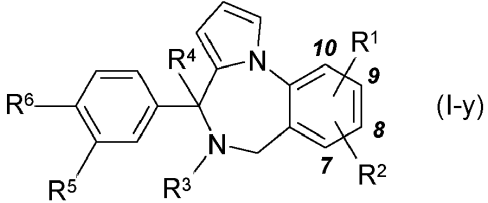
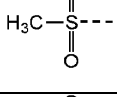
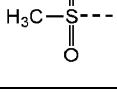


Comp. n°	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Forma salina
5	B5.a	7-Cl	H	H	H		H	.HCl
6	B5.a	7-Cl	H	H	H		H	.HBr
8	B3.a	9-Cl	H	H	H		H	
9	B3.a o B4.a	7-Cl	8-Cl	H	H		H	.HCl
11	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H		H	
12	B1.a	7-Cl	9-Cl	H	H		H	.HCl
14	B6.a	8-Cl	10-Cl	H	H		H	.HCl
32	B2.a	10-Cl	H	H	H		H	
33	B4.a	7-F	9-F	H	H		H	.HCl
34	B9	7-Cl	9-Cl	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	.HCl
35	B9	7-Cl	H	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	.HCl
36	B9	8-Cl	10-Cl	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	.HCl
37	B9	7-Cl	8-Cl	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	.HCl
38	B9	7-Cl	10-Cl	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	.HCl
39	B10	9-Cl	H	H	H	HO-(CH ₂) ₂ -	H	
40	B1.a	7-F	H	H	H		H	.HCl



Comp. n°	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Forma salina
41	B1.a	7-Cl	10-Cl	H	H		H	.HCl
15	B2.b	10-Cl	H	enlace			H	
17	B5.b	7-Cl	H	enlace			H	
18	B3.b	9-Cl	H	enlace			H	
20	B3.b o B1.b	7-F	H	enlace			H	
21	B3.b o B1.b	7-Cl	8-Cl	enlace			H	.HCl
22	B1.b	7-Cl	9-Cl	enlace			H	
24	B4.b	7-F	9-F	enlace			H	
25	B1.b	7-Cl	10-Cl	enlace			H	
26	B6.b	8-Cl	10-Cl	enlace			H	
28	B7	7-Cl	H	enlace			H	
29	B7	7-F	H	enlace			H	
30	B7	7-Cl	9-Cl	enlace			H	

Tabla 1b:

 (I-y)								
Comp. nº	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	Forma salina
4	B3.a	7-Cl	H	H	H	H		
7	B4.a	7-Cl	H	H	H	F		.HCl
10	B4.a	7-Cl	9-Cl	H	H	H		.HCl
13	B3.a	7-Cl	9-Cl	H	H	F		
16	B4.b	7-Cl	H	enlace		H		
19	B4.b	7-Cl	H	enlace		F		
23	B4.b	7-Cl	9-Cl	enlace		F		
27	B7	7-Cl	H	enlace		H		
31	B7	7-Cl	9-Cl	enlace		H		

Resultados analíticos

LCMS - Procedimiento general

- 5 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un módulo 1100 de Agilent que comprende una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada de 220 nm), un calentador de columna y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió a un aparato MSD serie G1946C y G1956A de Agilent. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para el modo de ionización positiva y 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C a un caudal de 10 l/min.
- 10

Método 1 de LCMS

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 100% de A durante 1 minuto. Luego se aplicó un gradiente hasta 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue 50°C. (Polaridad de MS: positiva)

Método 2 de LCMS

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron 2 fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: CH₃CN con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 90% de A y 10% de B durante 0,8 min. Luego se aplicó un gradiente hasta 20% de A y 80% de B en 3,7 min y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue 50°C. (Polaridad de MS: positiva)

Puntos de fusión

Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato de punto de fusión WRS-2A adquirido de 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 300°C.

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

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

Comp. nº	R _t	[M+H] ⁺	Método de LCMS	p.f. (°C)
1	3,02	339	2	118,5-121,2
2	4,33	373	1	215,3-216,7
3	3,58	373	2	n.d.
4	3,30	337	2	dec
5	3,07	337	2	dec
6	n.d.	n.d.	-	n.d.
7	4,32	355	1	174,3-176,0
8	3,44	337	2	185,4-186,9
9	3,36	371	2	253,3-256,1
10	3,63	371	2	274,2-274,3
11	3,70	371	2	204,8-206,6
12	3,42	371	2	dec
13	3,52	389	2	n.d.
14	3,63	371	2	259,3-264,5
15	3,21	335	2	171,4-171,8
16	3,24	335	2	n.d.
17	3,05	335	2	252,3-252,6
18	3,18	335	2	114,4-115,7
19	3,07	353	2	146,2-147,7
20	3,91	319	1	215,2-216,0
21	3,16	369	2	209,2-212,3
22	3,62	369	2	250,2-254,2

Comp. nº	R _t	[M+H] ⁺	Método de LCMS	p.f. (°C)
23	3,41	387	2	192,3-193,4
24	3,98	337	1	226,9-230,0
25	3,49	369	2	n.d.
26	3,58	369	2	183,6-186,7
27	4,05	371	1	189,8-191,0
28	4,00	371	1	218,5-219,9
29	3,83	355	1	92,0-95,0
30	3,20	405	2	n.d.
31	3,29	405	2	221,2-221,5
32	n.d.	n.d.	-	-
33	n.d.	n.d.	-	dec
34	3,48	373	2	-
35	4,27	339	1	237,3-239,9
36	3,61	373	2	248,7-250,3
37	3,37	373	2	244,9-245,5
38	3,36	373	2	236,3-237,9

¹H RMN

5 Para varios compuestos, los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro DPX-300 de Bruker, DPX-400 de Bruker, o en un espectrómetro con secuencias de pulso convencionales, que funcionan a 300 MHz y 400 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-d (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-d₆ (DMSO deuterado, dimetil-d₆ sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

10 Compuesto 1: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 3,52 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,76 (m, 2H), 5,10 (d, J=4,2 Hz, 1H), 5,34 - 5,39 (m, 1H), 6,11 (t, J=3,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=3,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 3H).

Compuesto 5: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,63 (s, 3H), 3,88 (d a, J=14,1 Hz, 1H), 4,59 (d, J=13,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,60 - 7,74 (m, 3H), 7,92 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,0 Hz, 2H), 10,58 (s a, 1H), 10,45 (s a, 1H).

15 Compuesto 15: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,60 (s, 3H), 4,12 (d, J=10,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,46 (dd, J=3,8, 2,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J=3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, J=2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H).

Compuesto 16: ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 (s, 3H), 4,14 (s a, 1H), 5,47 (s a, 1H), 6,35 - 6,49 (m, 2H), 7,15 - 7,36 (m, 4H), 7,41 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

20 Compuesto 17: ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 4,23 (s a., 1 H) 5,53 (s a., 1 H) 6,33 - 6,60 (m, 2 H) 7,28 - 7,44 (m, 4 H) 7,72 - 7,90 (m, 2 H) 7,89 - 8,10 (m, 2 H).

Compuesto 18: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,64 (s, 3H), 4,71 (s a, 2H), 6,49 - 6,54 (m, 1H), 6,54 - 6,61 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 2H).

25 Compuesto 19: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,65 (d, J=4,7 Hz, 3H), 4,16 (s a, 1H), 5,51 (s a, 1H), 6,46 (s, 2H), 7,16 (dd, J=10,6, 8,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 4H), 7,93 - 8,03 (m, 1H), 8,17 (dd, J=7,2, 2,4 Hz, 1H).

Compuesto 20: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 4,69 (s a., 2 H) 6,39 - 6,54 (m, 2 H) 7,09 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 2 H) 7,81 (m, J=8,3 Hz, 2 H) 7,96 (m, J=8,3 Hz, 2 H).

- Compuesto 21: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,65 (s, 3 H), 4,23 (d a, $J=11,4$ Hz, 1 H), 5,60 (d a, $J=11,4$ Hz, 1 H), 6,47 - 6,51 (m, 2 H), 7,25 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H), 7,96 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H).
- 5 Compuesto 22: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,63 (s, 3H), 4,17 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 6,43 - 6,56 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J=8,0$ Hz, 2H).
- Compuesto 23: ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,65 (d, $J=4,7$ Hz, 3 H) 4,13 (s a., 1 H) 5,45 (s a., 1 H) 6,47 (m, $J=2,3$ Hz, 2 H) 7,17 (dd, $J=10,5$, 8,7 Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,83 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 (dd, $J=7,1$, 2,4 Hz, 1 H).
- 10 Compuesto 24: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 4,72 (s a., 2 H) 6,49 (m, $J=2,3$ Hz, 2 H) 6,85 (td, $J=8,9$, 2,3 Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,80 (m, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,96 (m, $J=8,3$ Hz, 2 H).
- Compuesto 25: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 4,11 (d, $J=11,5$ Hz, 1 H) 5,52 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H) 6,35 - 6,64 (m, 2 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 - 7,68 (m, 1 H) 7,85 - 8,09 (m, 4 H).
- 15 Compuesto 26: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,60 (s, 3H), 4,10 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 6,45 - 6,53 (m, 2H), 7,71 (s a., 1H), 7,77 - 7,88 (m, 4H), 7,99 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).
- Compuesto 27: ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,06 (s, 3 H) 4,21 (s a., 1 H) 5,55 (s a., 1 H) 6,49 (s a., 2 H) 7,28 - 7,47 (m, 4 H) 7,61 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,97 - 8,13 (m, 2 H) 8,29 (s a., 1 H).
- Compuesto 28: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,25 (s, 3 H) 4,16 (s a., 1 H) 5,32 (s a., 1 H) 6,54 (m, $J=2,3$ Hz, 2 H) 7,38 - 7,60 (m, 3 H) 7,79 (t, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 2 H).
- 20 Compuesto 29: ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,06 (s, 3H), 4,81 (s a, 2H), 6,48 - 6,57 (m, 2H), 7,12 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,38 (td, $J=8,3$, 5,8 Hz, 1H), 7,45 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,90 - 8,02 (m, 4H).
- Compuesto 30: ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,06 (s, 3 H) 4,19 (s a., 1 H) 5,50 (s a., 1 H) 6,38 - 6,60 (m, 2 H) 7,30 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,43 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 4 H).
- 25 Compuesto 31: ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,05 (s, 3 H) 4,17 (s a., 1H) 5,49 (s a., 1 H) 6,36 - 6,58 (m, 2 H) 7,31 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,42 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,60 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 8,03 (m, $J=7,7$ Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H).
- Compuesto 34: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,75 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 3,61 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 3,81 (d, $J=14,3$ Hz, 1 H) 4,53 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 4,65 (s a., 1 H) 5,29 (s a., 1 H) 5,87 (s a., 1 H) 6,28 (s a., 1 H) 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,46 (s a., 1 H) 7,56 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 9,66 (s a., 1 H) 10,38 (s a., 1 H).
- 30 Compuesto 35: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,76 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 3,62 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H) 3,84 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H) 4,53 (d, $J=14,1$ Hz, 1 H) 4,67 (s a., 1 H) 5,17 (s a., 1 H) 5,84 (s a., 1 H) 6,28 (t, $J=3,1$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H) 7,39 (s a., 1 H) 7,56 - 7,74 (m, 5 H) 10,13 (s a., 1 H) 10,42 (s a., 1 H).
- Compuesto 36: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,76 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 3,51 - 3,69 (m, 3 H) 4,36 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H) 4,67 (s a., 1 H) 5,26 (s a., 1 H) 5,91 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 6,28 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H) 7,33 (m, $J=7,9$ Hz, 2 H) 7,38 (dd, $J=3,0$, 1,5 Hz, 1 H) 7,63 (m, $J=7,9$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 9,77 (s a., 1 H) 10,31 (s a., 1 H).
- 35 Compuesto 37: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,76 (t, $J=6,8$ Hz, 2 H) 3,62 (t, $J=7,0$ Hz, 2 H) 3,88 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H) 4,58 (d, $J=13,9$ Hz, 1 H) 5,25 (s a., 1 H) 5,86 (d, $J=3,4$ Hz, 1 H) 6,29 (t, $J=3,4$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H) 7,41 (dd, $J=2,8$, 1,7 Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 3 H) 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 10,15 (s a., 1 H) 10,44 (s a., 1 H).
- 40 El espectro de ^1H RMN del compuesto 39 se registró en un espectrómetro de 400 MHz Bruker Avance III nanobay: (DMSO-*d*₆) δ ppm 2,71 (t, $J=8$ Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,57 (dt, $J=8$ Hz, 4 Hz, 2H), 3,86 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 5,36 (m, 1H), 6,10 (t, $J=4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=2$ Hz, 1H).

D. Ejemplos farmacológicos

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

- El examen de susceptibilidad convencional se realizó en placas de 96 pocillos (fondo en U, Greiner Bio-One). Se prepararon diluciones en serie (2 veces o 4 veces) de disoluciones madre de compuesto 20 mM en DMSO al 100%, seguido de una etapa de dilución intermedia en agua. Entonces se colocaron estas diluciones en serie (10 μL) sobre placas de ensayo que pudiesen almacenarse en la oscuridad a 4°C durante un periodo máximo de 2 semanas. Se incluyó un intervalo de dosis amplio adecuado con 64 μM como la concentración más alta en el ensayo. El medio de cultivo RPMI-1640 se complementó con L-glutamina, glucosa al 2%, y se tamponó con ácido 3-(*N*-morfolino)-propanosulfónico (MOPS) a pH 7,0 $\pm$ 0,1.
- 50

Las diferentes especies fúngicas/aislados (Tabla 3a) se crioconservaron y se diluyeron 1/1000 en medio, justo antes de su uso. Entonces se añadió a cada pocillo un inóculo convencional de 200 μ l que contenía 10^3 unidades formadoras de colonias (ufc). En cada placa se incluyó un control positivo (crecimiento del 100% = cultivo fúngico sin antifúngico) y un control negativo (crecimiento del 0% = medio RPMI-MOPS). La temperatura y el tiempo de incubación óptimos dependían de la especie fúngica, y variaron de 24 h para levaduras (37°C) hasta una semana o más para dermatofitos (27°C). Se midió la inhibición del crecimiento fúngico tras añadir 10 μ l 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 la lectura fluorimétrica (λ_{ex} 550 nm y λ_{em} 590 nm) tras un periodo de incubación adicional (tiempo “resa.” mencionado en la Tabla 3a). Los resultados se muestran en la Tabla 3b como valores de pIC₅₀.

Tabla 3a: Condiciones de incubación para las diferentes especies fúngicas. “Tiempo resa.” representa el tiempo de incubación adicional tras la adición de resazurina al sistema de ensayo.

Especie	Temperatura (°C)	Tiempo	Tiempo resa.
<i>Microsporium 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 apiospermum</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Scedosporium prolificans</i>	37	48 horas	17 horas
<i>Sporothrix schenckii</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

Tabla 3b: Actividades de los compuestos de ensayo *in vitro*

("n.d." significa no determinado; "Inf." significa infección; los valores son valores de pIC ₅₀)											
Inf. 'A': <i>Sporothrix schenckii</i> B62482						Inf. 'G': <i>Trichophyton mentagrophytes</i> B70554					
Inf. 'B': <i>Microsporium cans</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 p arapsilosis</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					
Comp. nº	Inf. A	Inf. B	Inf. C	Inf. D	Inf. E	Inf. F	Inf. G	Inf. H	Inf. I	Inf. J	Inf. K
5	4,4	6,1	6,3	5,1	5,7	4,6	6,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
6	4,7	6,2	6,4	< 4,2	4,5	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17	<4,5	6,7	7,4	< 4,5	< 4,5	< 4,5	6,6	< 4,2	<4,2	<4,2	<4,2
9	5,0	5,6	5,7	< 4,2	< 4,2	4,5	4,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14	4,6	5,6	6,2	< 4,2	< 4,2	4,3	4,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ES 2 582 313 T3

26	5,9	6,2	7,1	< 4,2	5,8	5,0	5,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
1	<4,2	5,5	5,5	< 4,2	< 4,2	4,2	4,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	<4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	<4,2	4,7	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	< 4,2	5,0	6	< 4,2	< 4,2	4,7	4,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	< 4,2	5,0	5,3	< 4,2	< 4,2	< 4,2	4,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	4,3	6,0	5,7	< 4,2	< 4,2	5,2	5,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
12	< 4,2	4,9	5,7	< 4,2	< 4,2	< 4,2	5,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10	< 4,2	5,3	5,7	< 4,2	< 4,2	< 4,2	5,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
22	5,4	7,0	7,3	4,6	6,6	5,0	6,5	4,3	5,9	<4,2	<4,2
16	4,6	6,5	7,3	< 4,2	6,2	< 4,2	6,4	< 4,2	< 4,2	<4,2	<4,2
25	< 4,2	5,5	5,3	< 4,2	< 4,2	< 4,2	5,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
27	< 4,2	5,2	5,1	< 4,2	< 4,2	4,2	5,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
31	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
29	< 4,2	5,0	5,6	< 4,2	4,3	4,5	5,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
28	< 4,2	5,9	5,7	< 4,2	< 4,2	< 4,2	5,6	< 4,2	5,1	<4,2	<4,2
13	< 4,2	5,1	5,7	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
30	4,3	5,4	5,7	< 4,2	4,2	4,8	5,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	4,5	< 4,2	5,7	< 4,2	4,9	4,3	5,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
7	< 4,2	5,1	6,0	< 4,2	< 4,2	< 4,2	5,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
23	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	< 4,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	5,8	6,2	6,9	< 4,2	6,3	5,7	6,4	5,0	5,7	<4,2	5,1
19	< 4,2	5,8	6,7	< 4,2	5,7	< 4,2	6,1	< 4,2	5,9	<4,2	<4,2
18	5,1	5,7	6,5	4,2	6,3	5,8	6,0	4,4	4,9	<4,2	<4,2
24	4,7	5,7	6,9	5,4	6,1	5,0	6,2	5,1	5,6	<4,2	<4,2
20	< 4,2	5,9	7,0	< 4,2	6,3	< 4,2	6,4	< 4,2	6,2	<4,2	<4,2
34	< 4,2	5,7	4,9	< 4,2	< 4,2	4,5	4,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	< 4,2	4,4	5,1	< 4,2	< 4,2	4,3	4,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	< 4,2	4,3	4,5	< 4,2	< 4,2	4,6	4,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
37	4,8	< 4,2	4,5	< 4,2	4,4	5,0	4,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
38	< 4,2	5,7	5,1	< 4,2	< 4,2	4,7	4,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Los valores de PIC₅₀ para Inf. 'J' se determinaron para los compuestos 15, 16, 18, 19, 20, 22, 24, y 28, y fueron <4,2.

Ejemplo D.2: Ensayo de estabilidad metabólica del hígado

5 Las preparaciones hepáticas (fracciones microsómicas) se obtuvieron de BD Gentest (San Jose, Ca, US). La estabilidad metabólica se evaluó usando las siguientes condiciones de ensayo. Todas las incubaciones se realizaron agitando mezclas de reacción (250 µl) que contienen 1 mg de preparación proteica microsómica/ml, sistema generador de NADPH ("NADPH" significa β-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida) (NADP 0,1

mM, MgCl_2 5,0 mM, glucosa-6-fosfato 1,65 mM y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,125 U), y amortiguador de fosfato de sodio y potasio 0,5 M (pH 7,4). La mezcla se preincubó a 37°C durante 5 min., y la reacción enzimática se inició añadiendo compuesto de ensayo 5 μM . Tras 0 (control) y 15 minutos (min.), las reacciones se terminaron mediante adición de DMSO (500 μl). El material precipitado se eliminó mediante centrifugación a 1200 g durante 10 min. El sobrenadante se analizó mediante LC-MS/MS en un espectrómetro de masas de trampa de iones ThermoFinnigan LCQ Deca XP equipado con una fuente de ionización química a presión atmosférica. El cálculo del % de compuesto que queda fue como se describió por Kantharaj et al. 2003 ((Kantharaj E., Tuytelaars A, Proost PEA, Ongel Z, van Assouw HP y Gilissen RAHJ (2003). Simultaneous measurement of drug metabolic stability and identification of metabolites using ion-trap mass spectrometry. Rapid Commun. Mass Spectrom, vol 17, 2661-2668), y el % de compuesto metabolizado se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de compuesto metabolizado} = 100\% - \% \text{ de compuesto que queda.}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: % de compuesto metabolizado usando microsomas hepáticos humanos (hLM), microsomas hepáticos de ratón (mLM) y microsomas de cobaya (gpLM)

Comp. n°	% compuesto metabolizado _Met_hLM	% compuesto metabolizado Met_mLM	% compuesto metabolizado Met_gpLM
5	59	72	88
17	50	70	84
26	19	45	44
21	17	24	64
22	27	37	73
16	87	97	100
25	80	n.d.	n.d.
13	69	n.d.	95
23	22	n.d.	39
15	17	n.d.	44
19	36	n.d.	80
18	17	n.d.	36
24	20	n.d.	53
20	26	n.d.	88
28	2	41	21
1	43	51	86

Ejemplo D.3: Ensayo de unión a proteína plasmática

Se preparó plasma de forma reciente mediante centrifugación de sangre de cobaya durante 10 min. a 1900 g en tubos recubiertos con K3-EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). La unión de los compuestos a proteína plasmática se evaluó a concentraciones de 5 μM como se describe por Van Liemp et al. 2010 (Van Liemp S, Morrison D, Sysmans L, Nelis P y Mortishire-Smith R (2010). Development and Validation of a Higher-Throughput Equilibrium Dialysis Assay for Plasma Protein Binding. Journal of the Association for Laboratory Automation, 2010, en prensa) usando un dispositivo de equilibrio rápido (RED). De forma breve, se mezcló plasma de cobaya con compuesto de ensayo 5 μM y después se aplicó al RED. El equilibrio se logró después de 4 h de incubación a 37°C. Las concentraciones de compuesto en el amortiguador y en el compartimiento plasmático del dispositivo se midieron mediante LC-MS/MS.

Para el compuesto 15, la fracción unida fue 98,48%.

Ejemplo D.4: Ensayos de inhibición del citocromo P450

- Protocolo A: Resultados de citocromo P450 (% de inhibición) usando proteínas expresadas por ADNc. Todos los ensayos fluorogénicos se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos negras Costar según Crespi et al 1997, con pequeñas modificaciones (Crespi CL, Miller VP y Penman BW (1997). Microtiter plate assays for inhibition of human, drug-metabolizing cytochromes P450. Anal. Biochem. Vol 248, 1898-1900). Las condiciones del ensayo se esquematizan en la Tabla 5a. Para citocromo P450 3A4, se usaron tres sustratos fluorogénicos diferentes. Cada mezcla de reacción consistió en la concentración apropiada de enzima, sistema generador de NADPH ("NADPH" significa β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida), sustrato en amortiguador de sodio/potasio (pH 7,4). Para cada lote de citocromo P450, las cinéticas de Michealis-Menten se determinaron usando 11 concentraciones.
- Para determinar los valores de IC_{50} o el % de inhibición a 10 μ M con los sustratos fluorogénicos, se obtuvieron disoluciones madre de inhibidor de 5 mM en dimetilsulfóxido (DMSO). Después, se obtuvieron diluciones adicionales en acetonitrilo. La concentración de disolvente orgánico final, que provoca una inhibición menor que 10%, fue 2% (v/v). Los compuestos se diluyeron en serie para dar concentraciones finales que oscilan desde 1 nM a 10 μ M. Las mezclas de reacción, en las que 1 μ l de amortiguador se sustituyó por disolución de compuesto, se calentaron previamente durante 5 min. a 37°C, y la reacción se inició mediante adición de β -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP+). Las reacciones se terminaron mediante adición de reactivo de parada, y la fluorescencia se midió usando un Fluoroscanner (Labsystems, Bruselas, Bélgica).

Tabla 5a: Condiciones del ensayo de inhibición de citocromo P450

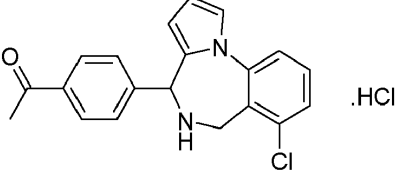
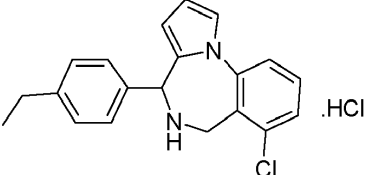
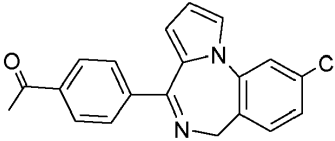
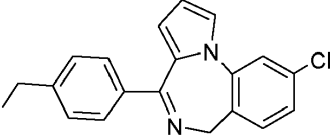
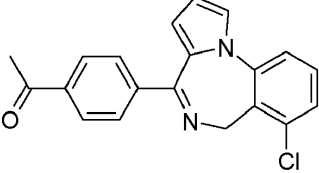
Condición	CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Cantidad de enzima (pmol de P450/ml)	5	60	42	84/20/5
Tiempo de incubación (min)	15	30	45	30/30/10
Sustrato	CEC	MFC	AMMC	BFC/BQ/DBF
Concentración del sustrato (μ M)	5	10	3	150/150/150
Excitación (nm)	410	405	405	405/405/485
Emisión (nm)	460	535	460	535/535/535

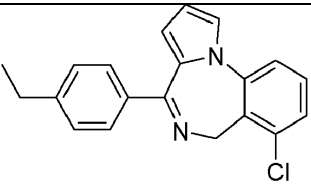
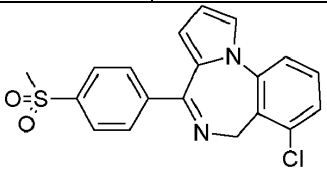
- En la Tabla 5a, se usaron las siguientes abreviaturas: 3-ciano-7-etoxicumarina (CEC), 7-metoxi-4-trifluorometilcumarina (MFC), 3-[2-(N,N-diethyl-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (AMMC), 7-benciloxi-trifluorometilcumarina (BFC), 7-benciloxiquinolona (BQ) y dibencil fluoresceína (DBF).

Tabla 5b muestra los resultados de citocromo P450 (% de inhibición) usando proteínas expresadas por ADNc a 10 μ M

Comp. n°	hCYP3A4_BFC_Pct_Inh	hCYP3A4_BQ_Pct_Inh	hCYP3A4_DBF_Pct_Inh	hCYP2C9_MFC_Pct_Inh	hCYP2D6_AMMC_Pct_Inh	hCYP1A2_CEC_Pct_Inh
26	33	32	55	69	74	34
21	0	26	26	54	39	27
22	39	63	89	85	53	20
16	29	46	64	84	55	55
25	21	29	21	45	11	21
13	81	78	91	61	51	64
23	51	56	40	51	3	17
15	1	40	16	60	63	38
19	26	49	49	60	33	44
24	3	39	3	54	3	18
20	1	25	5	43	20	18

Tabla 5c resultados de citocromo P450 (% de inhibición) usando proteínas expresadas por ADNc a 10 μ M – presente solicitud frente a técnica anterior

hCYP3A4_ BFC_ Pct_Inh	hCYP3A4_ BQ_ Pct_Inh	hCYP3A4_ DBF_ Pct_Inh	hCYP2C9_ MFC_ Pct_Inh	hCYP2D6_ AMMC_ Pct_Inh	hCYP1A2_ CEC_ Pct_Inh
					
Compuesto 5 de la presente solicitud					
57	57	70	54	53	12
					
Sal de ácido clorhídrico del compuesto 2 del documento WO02/34752					
64	57	69	68	96	48
					
Compuesto 18 de la presente solicitud					
7	50	40	69	20	21
					
Compuesto 23 del documento WO02/34752					
55	66	70	50	33	40
					
Compuesto 17 de la presente solicitud					
2	33	21	82	18	33

					
Compuesto 22 del documento WO02/34752					
45	62	64	41	52	60
					
Compuesto 28 de la presente solicitud					
5	17	1	48	5	5

Protocolo B: Ensayos de inhibición de citocromo P450 microsómico de hígado humano.

El potencial de inhibición de CYP450 también se determinó para el compuesto 18 usando microsomas hepáticos humanos frente a citocromo 1A2 y 2D6.

- 5 Los compuestos de ensayo (TCs) se incubaron a lo largo de un intervalo de concentraciones (0 a 30 micromolar) con microsomas hepáticos humanos y sustratos de sonda separados (resorufina para CYP1A2 y dextrometorfano para CYP2D6) para estimar el valor de IC_{50} para la inhibición del sustrato de sonda mediante el TC. Los TCs se disolvieron en la condición A de disolvente 0,15% de DMSO + 0,46% de acetonitrilo) o condición B (0,30% de DMSO + 0,68% de acetonitrilo). Los ensayos se llevaron a cabo en amortiguador de fosfato 0,1 M (pH 7,4), que contiene 1,0
- 10 mg/ml de microsomas hepáticos humanos (BD Gentest) y el sustrato de sonda (ya sea resorufina o dextrometorfano) y un intervalo de concentraciones de compuestos de ensayo (0 a 30 micromolar) en un volumen total de 250 microlitros. Después de una preincubación durante 10 min. a 37°C, la reacción se inició con adición de NADPH a una concentración final de 1,0 mM. Después de una incubación de 10 min. a 37°C, la reacción se paralizó con 2 volúmenes de DMSO enfriado. Las muestras se centrifugan durante 10 min. a 4°C a 4000 rpm, y se analiza el
- 15 sobrenadante. El análisis para CYP1A2 con resorufina se llevó a cabo mediante fluorescencia, mientras que el potencial de inhibición de CY2D6 se evaluó usando detección mediante LC-MS.

No se pudieron construir curvas de IC_{50} para determinar los valores de IC_{50} para el Compuesto 18 puesto que el % de inhibición para los dos citocromos P450 (1A2 y 2D6) fue débil: para CYP1A2 que usa la condición A de disolvente, la inhibición fue 20-25% a 30 μ M; y usando la condición B de disolvente, la inhibición fue 25-35% a 30 μ M. Para CYP2D6 usando la condición B de disolvente, la inhibición fue 40-45% a 30 μ M.

Protocolo C: Ensayo de inhibición de cóctel de citocromos P450 microsómicos hepáticos humanos

Los compuestos de ensayo (TCs) se incubaron a lo largo de un intervalo de concentraciones (0 a 30 micromolar) con microsomas hepáticos humanos y sustratos de sonda para cada uno de los seis citocromos P450, para estimar el valor de IC_{50} para la inhibición del sustrato de sonda mediante el TC.

- 25 Los sustratos de sonda y las concentraciones del ensayo finales con el patrón interno apropiado se esquematizan en la Tabla 6a.

Los ensayos se llevaron a cabo en amortiguador de fosfato 0,1 M (pH 7,4), que contiene 0,2 mg/ml de microsomas hepáticos humanos (BD Gentest) y una mezcla de sustratos de sonda que consiste en: fenacetina, tolbutamida, S-mepenoitina, dextrometorfano, amodiaquina y midazolam (Tabla 6a) y un intervalo de concentraciones de

30 compuestos de ensayo (0 a 30 micromolar) en un volumen total de 100 microlitros. Después de una preincubación durante 10 min. a 37°C, la reacción se inició con adición de NADPH a una concentración final de 1,0 mM. El disolvente orgánico final en la incubación es 0,15% de DMSO y 0,8% de acetonitrilo. Tras una incubación de 10 min. a 37°C, la reacción se paralizó con 1,6 volúmenes de disolución de paralización enfriada, que consiste en DMSO y los patrones internos (Tabla 6a). Las muestras se centrifugaron durante 10 min. a 4°C a 4000 rpm, y se diluyeron 60

35 microlitros de sobrenadante con 180 microlitros de agua. Cada muestra se inyectó en un sistema de UPLC/MS para la medida simultánea de los metabolitos del sustrato de sonda y sus patrones internos deuterados asociados. El porcentaje de inhibición se calcula según:

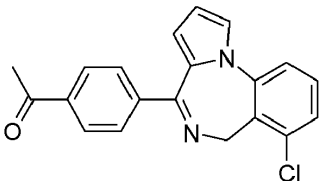
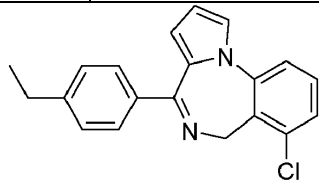
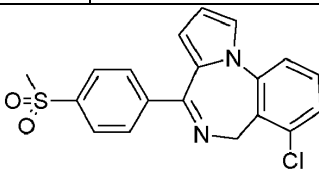
% de inhibición = $(1 - R_i/R) * 100$, en la que R_i y R son las relaciones de las áreas de los picos de metabolito a patrón interno en presencia y ausencia de inhibidor respectivamente.

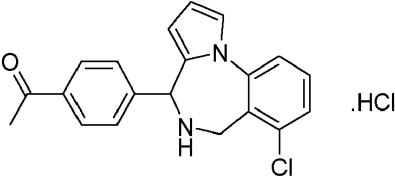
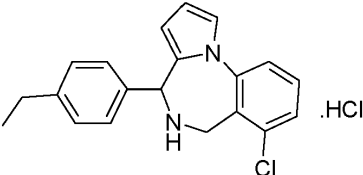
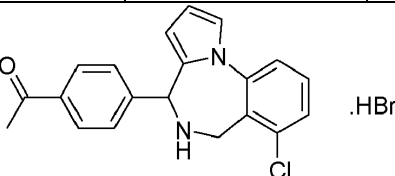
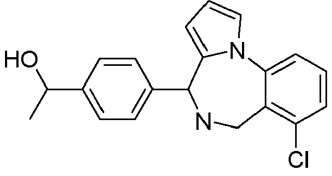
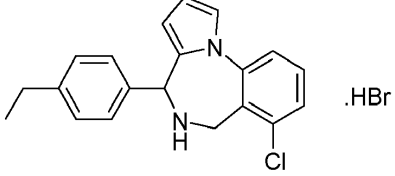
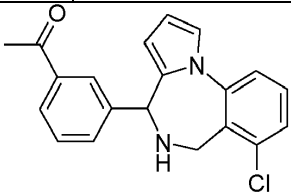
Los datos del porcentaje de inhibición se representan frente al logaritmo de la concentración de compuesto de ensayo transformada y, después de ajustar la curva, se determina el valor de IC_{50} .

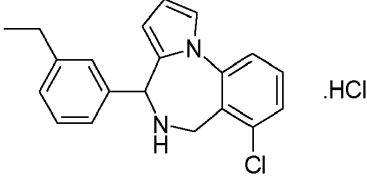
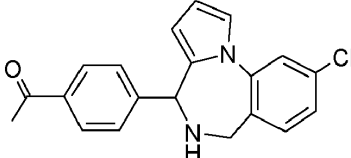
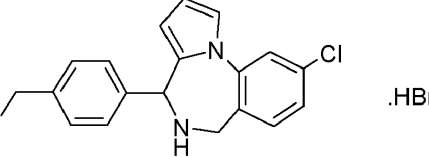
5 Tabla 6a: Sustrato de sonda y patrones internos para el ensayo de inhibición de cóctel de P450 microsómico hepático humano.

Citocromo P450	Sustrato de sonda	Concentración de sustrato de sonda (microM)	Patrón interno
1A2	Fenacetina	80	Acetaminofeno-D4
2C8	Amodiaquina	2	N-desetilamodiaquina-D4
2C9	Tolbutamida	100	4-hidroxitolbutamida-D9
2C19	S-Mefenitoína	30	4-hidroximefenitoína-D3
2D6	Dextrometorfano	3	Dextrometorfano-D3
3A4/5	Midazolam	2	l'-hidroximidazolam-D4

Tabla 6b muestra los valores de pIC_{50} – presente solicitud frente a técnica anterior

1A2_Phen	2C8_Amod	2C9Tolbut	2C19_S-Meph	2D6_Dextro	3A4_mido
					
Compuesto 17 de la presente solicitud					
<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
					
Compuesto 22 del documento WO02/34752					
<5,0	<5,0	<5,0	5,8	<5,0	<5,0
					
Compuesto 28 de la presente solicitud					
<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	5,12	No determinado

					
Compuesto 5 de la presente solicitud					
<5,0	5,1	5,5	5,5	5,5	5,1
					
Sal de ácido clorhídrico del compuesto 2 del documento WO02/34752					
<5,0	<5,0	5,0	6,0	5,5	5,2
					
Compuesto 6 de la presente solicitud					
<5,0	5,1	5,6	5,9	5,7	5,3
					
Compuesto 1 de la presente solicitud					
<5,0	<5,0	<5,0	5,29	<5,0	<5,0
					
Compuesto 2 del documento WO02/34752					
<5,0	<5,0	5,1	6,1	5,7	<5,0
					
Compuesto 4 de la presente solicitud					
<5,0	5,1	5,8	6,8	5,5	5,6

					
Compuesto 25 del documento WO02/34752					
<5,0	<5,0	5,2	5,9	5,7	5,6
					
Compuesto 8 de la presente solicitud					
<5,0	5,1	5,2	5,5	5,1	5,0
					
Compuesto 16 del documento WO02/34752					
<5,0	<5,0	5,0	6,5	5,4	5,2

Ejemplo D.5: Logaritmo calculado del coeficiente de reparto octanol/agua (ClogP)

El logaritmo calculado del coeficiente de reparto octanol/agua se obtuvo usando el software Bio-Loom (BioByte).

Tabla 7: ClogP

Compuesto (presente solicitud)	ClogP
18	4,13
17	3,92
28	3,10
5	3,71
8	3,91
6	3,71
4	3,71
1	3,54
Compuesto (técnica anterior)	ClogP
25 (WO02/34752)	5,30
23 (WO02/34752)	5,47
22 (WO02/34752)	5,47
32 (WO02/34752)	5,30

16 (WO02/34752)	5,30
2 (WO02/34752)	5,30
Sal de HCl del compuesto 2 del documento WO02/34752	5,30

E. Ejemplo de composición

“Principio activo”, tal como se usa a lo largo de todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplo E1: Disolución inyectable.

Se disuelven 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de hidróxido de sodio en aproximadamente 0,5 l de agua hirviendo para inyección. Tras enfriar hasta aproximadamente 50°C, se añaden con agitación 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del principio activo. La disolución se enfría hasta temperatura ambiente y se complementa con agua para inyección c.s. hasta 1 l, dando una disolución que comprende 4 mg/ml de principio activo. La disolución se esteriliza mediante filtración y se llenan envases estériles con la misma.

Ejemplo E2: Composición transungueal.

Se añaden 0,144 g de KH_2PO_4 , 9 g de NaCl, 0,528 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 800 ml de H_2O y se agita la mezcla. El pH se ajusta a 7,4 con NaOH y se añaden 500 mg de NaN_3 . Se añade etanol (42% v/v) y el pH se ajusta a 2,3 con HCl. Se añaden 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 agita y se trata con ultrasonidos. Se añaden 0,25 ml de PBS/etanol (42%; pH 2,3) y la mezcla se agita adicionalmente y se trata con ultrasonidos hasta que se disuelve todo el principio activo, proporcionando la composición transungueal deseada.

Ejemplo E3: Gotas orales

Se disuelven 500 gramos del p.a. en 0,5 l de una disolución de hidróxido de sodio y 1,5 l del polietilenglicol a 60–80°C. Tras enfriar hasta 30–40°C, se añaden 35 l de polietilenglicol y se agita bien la mezcla. Entonces se añade una disolución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada, y mientras se agita, se añaden 2,5 l de aromatizante de cacao y polietilenglicol c.s. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una disolución de gotas orales que comprende 10 mg/ml de p.a. Se llenan envases adecuados con la disolución resultante.

Ejemplo E4: Cápsulas

Se agitan vigorosamente juntos 20 gramos del p.a., 6 gramos de laurilsulfato 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. A continuación se llenan 1000 cápsulas duras de gelatina adecuadas con la mezcla resultante, comprendiendo cada una 20 mg del principio activo.

Ejemplo E5: Comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo de comprimido

Se mezcla bien una mezcla de 100 gramos del p.a., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón, y después de eso se humedece con una disolución de 5 gramos dodecilsulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se tamiza de nuevo. Entonces se añaden 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. El conjunto se mezcla bien y se comprime para dar comprimidos, dando 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

A una disolución de 10 gramos de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le añade una disolución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Entonces se añaden 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 gramos de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Se añade esta última disolución a la anterior y entonces se añaden 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de color, y el conjunto se homogeneiza. Los núcleos de comprimido se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

Ejemplo E6: Crema al 2%

Se introducen alcohol estearílico (75 mg), alcohol cetílico (20 mg), monostearato de sorbitán (20 mg) y miristato de isopropilo (10 mg) en un vasija encamisada de doble pared y se calientan hasta que la mezcla se ha fundido completamente. Esta mezcla se añade a una mezcla preparada por separado de agua purificada, propilenglicol (200

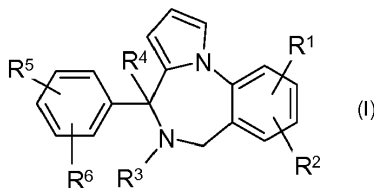
5 mg) y polisorbato 60 (15 mg) que tiene una temperatura de 70 a 75°C mientras se usa un homogeneizador para líquidos. Se permite que la mezcla resultante se enfríe hasta por debajo de 25°C mientras se mezcla de manera continua. A continuación se añaden una disolución de p.a. (20 mg), polisorbato 80 (1 mg) y agua purificada c.s. hasta 1 g y una disolución de sulfito de sodio anhidro (2 mg) en agua purificada a la emulsión mientras se mezcla de manera continua. Se homogeneiza la crema y se llenan tubos adecuados con la misma.

Ejemplo E7: Crema al 2%

10 Una mezcla de p.a. (2 g), fosfatidilcolina (20 g), colesterol (5 g) y alcohol etílico (10 g) se agita y se calienta a 55-60°C hasta disolución completa, y se añade a una disolución de metilparabeno (0,2 g), propilparabeno (0,02 g), edetato de disodio (0,15 g) y cloruro de sodio (0,3 g) en agua purificada (hasta 100 g) con homogeneización. Se añade hidroxipropilmetilcelulosa (1,5 g) en agua purificada y se continúa el mezclado hasta que el hinchamiento es completo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o forma estereoisomérica del mismo, en el que

5 R¹ es hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxi;

R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

10 R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

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

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-oxi;

15 R² es hidrógeno o halo;

R³ y R⁴ son hidrógeno;

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un enlace;

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo; alquil C₁₋₄-sulfonilo; o alquilo de C₁₋₄ sustituido con un resto de hidroxilo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es cloro o fluoro;

R² es hidrógeno, cloro o fluoro;

R⁵ es metilcarbonilo, metilsulfonilo o 1-hidroxietilo;

25 R⁶ es hidrógeno o fluoro.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, o alquil C₁₋₄-sulfinilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo o alquil C₁₋₄-sulfonilo.

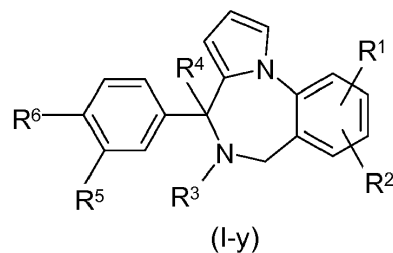
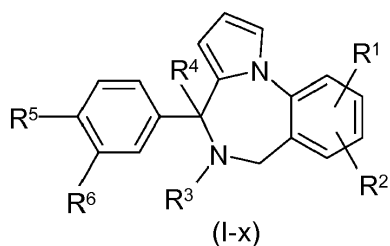
30 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R⁵ es alquil C₁₋₄-carbonilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es halo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I-x) o (I-y)



9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

R^3 y R^4 se toman juntos para formar un enlace.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como medicamento.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o prevención de una infección fúngica.

10 13. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del 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 marneffe*;
15 *Blastoschizomyces*.

14. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del 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*;
20 *Arthrographis* spp.; *Scytalidium*; *Scedosporium* spp.; *Trichoderma* spp.; *Penicillium* spp.; *Penicillium marneffe*; *Blastoschizomyces*.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que la infección fúngica está provocada por uno o más de los hongos seleccionados del grupo que consiste en *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* y *Aspergillus fumigatus*.