

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 637**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2015** **PCT/GB2015/053546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016** **WO16079536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2015** **E 15800925 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 3221308**

54 Título: **Agentes antifúngicos**

30 Prioridad:

21.11.2014 GB 201420743
07.04.2015 GB 201505891

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2018

73 Titular/es:

F2G LIMITED (100.0%)
P O Box 1 Lankro Way Eccles
Manchester, GB

72 Inventor/es:

SIBLEY, GRAHAM EDWARD MORRIS;
LAW, DEREK;
OLIVER, JASON DAVID y
BIRCH, MICHAEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 694 637 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

Agentes antifúngicos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de pirrol, a combinaciones y composiciones que comprenden un compuesto de pirrol y un agente antifúngico adicional, y a su uso terapéutico en la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas. También se refiere al uso del compuesto, de las combinaciones y de las composiciones como fungicidas agrícolas.

Antecedentes de la invención

Las infecciones fúngicas invasivas tienen un gran reconocimiento como enfermedades del hospedador inmunodeprimido. Durante los últimos veinte años, ha habido aumentos significativos en el número de casos registrados de infección fúngica. En parte, esto se debe al elevado conocimiento y al mejor diagnóstico de la infección fúngica. Sin embargo, la principal causa de este aumento de la incidencia es el enorme aumento en el número de individuos susceptibles. Esto se debe a varios factores que incluyen terapias inmunosupresoras nuevas y agresivas, elevada supervivencia en el cuidado intensivo, elevados números de procedimientos de trasplante y mayor uso de antibióticos en el mundo.

En ciertos grupos de pacientes, la infección fúngica se produce a alta frecuencia; los receptores de trasplante de pulmón tienen una frecuencia de hasta el 20 % de colonización e infección con un organismo fúngico, y la infección fúngica en receptores de trasplante de células madre hemopoyéticas alogénico es de hasta el 15 % (Ribaud *et al.*, 1999, *Clin Infect Dis.* 28:322-30).

Recientemente, se ha aumentado la conciencia de la contribución de la sensibilización, colonización, alergia e infección localizada fúngicas en el agravamiento de las enfermedades respiratorias existentes. En el presente documento, se ha implicado a los hongos en el asma, la EPOC, la bronquiectasia o la fibrosis quística. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una afección del tracto respiratorio inferior causada por la colonización de los hongos, normalmente por *Aspergillus fumigatus*. La ABPA puede observarse en las personas asmáticas a una tasa del 0,7-3,5 % y la fibrosis quística a una tasa del 7-9 %.

Actualmente solo se dispone de cuatro clases de fármacos antifúngicos para tratar infecciones fúngicas sistémicas. Éstas son los polienos (por ejemplo, anfotericina B), los azoles (por ejemplo, ketoconazol o itraconazol), las equinocandinas (por ejemplo, caspofungina) y flucitosina.

Los polienos son la clase más antigua de agente antifúngico que se introdujo por primera vez en los años 50 del siglo pasado. El modo exacto de acción sigue sin estar claro, pero los polienos solo son eficaces contra organismos que contienen esteroides en sus membranas externas. Se ha propuesto que la anfotericina B interacciona con los esteroides de la membrana para producir poros que permiten la fuga de componentes citoplasmáticos y la posterior muerte celular.

Los azoles funcionan mediante la inhibición de la 14 α -desmetilasa mediante un mecanismo dependiente del citocromo P450. Esto conduce a un agotamiento del esteroide de la membrana, que es el ergosterol, y a la acumulación de precursores de esteroide que producen una membrana plasmática con fluidez y estructura alteradas.

Las equinocandinas funcionan mediante la inhibición de la enzima sintética de la pared celular, la β -glucano sintasa. Esto conduce a la formación anormal de la pared celular, la sensibilidad osmótica y la lisis celular.

La flucitosina es un análogo de la pirimidina que interfiere en el metabolismo celular de la pirimidina, así como en la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas. Sin embargo, la resistencia generalizada a la flucitosina limita su uso terapéutico.

Puede observarse que, hasta la fecha, los agentes antifúngicos actualmente disponibles actúan principalmente solo contra dos dianas celulares; los esteroides de la membrana (polienos y azoles) y la β -glucano sintasa (equinocandinas).

La resistencia tanto a los azoles como a los polienos se ha informado ampliamente, dejando solo a las equinocandinas recientemente introducidas para combatir las infecciones fúngicas invasivas. A medida que aumenta el uso de las equinocandinas, inevitablemente, se producirá la resistencia por los hongos.

Se requiere la identificación de nuevas clases de agentes antifúngicos para cumplir la promesa de resultados terapéuticos positivos a los pacientes.

Los compuestos de pirrol también se han identificado como agentes antifúngicos. El documento WO 2009 130481 desvela compuestos de pirrol que pueden usarse en la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas.

Se han identificado otros agentes antifúngicos en los documentos WO 2009 144473 A1, WO 2008/145963 A1 y WO 2006/12145 A1. Los agentes antifúngicos de los documentos WO 2009 144473 A1 y WO 2006/12145 A1 son compuestos de indolizina, y los agentes antifúngicos del documento WO 2008/145963 A1 son compuestos de tetrahidroindolizina.

5

Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado que el compuesto de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida es un agente antifúngico particularmente eficaz. Muestra una alta potencia en los ensayos de inhibición enzimática y de inhibición fúngica, y tiene una buena biodisponibilidad y una baja toxicidad. Los ensayos han demostrado que este compuesto de pirrol inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos, en particular, los hongos patógenos humanos *Aspergillus*. Se ha demostrado que este compuesto en particular tiene actividad contra un espectro más amplio de especies del género *Aspergillus* que otros compuestos de pirrol previamente conocidos. Además, se ha demostrado que el compuesto presenta una mayor eficacia *in vivo* en comparación con el fármaco antifúngico conocido Voriconazol, en particular, una eficacia mejorada contra los hongos *Scedosporium*. El compuesto 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida puede, por lo tanto, usarse para tratar con eficacia una amplia variedad de infecciones y enfermedades fúngicas.

También se ha encontrado que la 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida también presenta buena actividad. La adición de un hidroxilo en el fenilo adyacente al grupo piperazinilo ayuda a la solubilidad y la permeabilidad.

También se ha descubierto que los derivados deuterados de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida y 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida son muy activos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto, compuesto que es:

(a) 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacéutico de la invención junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento también se menciona una composición agrícola que comprende: (a) 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolaemente aceptables. Por lo general, la composición agrícola también comprende uno o más vehículos y/o diluyentes agrícolaemente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende:

(i) un compuesto farmacéutico de la invención; e (ii) un segundo agente antifúngico.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto farmacéutico de la invención, una composición como se ha definido anteriormente o una combinación como se ha definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

La invención también proporciona un compuesto farmacéutico de la invención, una composición como se ha definido anteriormente o una combinación como se ha definido anteriormente para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende, en mezcla o en recipientes separados, un compuesto farmacéutico de la invención y un segundo agente antifúngico. El kit normalmente comprende instrucciones para la administración del compuesto farmacéutico y el segundo agente antifúngico.

La invención también proporciona un método para controlar una enfermedad fúngica en una planta, método que comprende aplicar en el locus de la planta un compuesto que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolaemente aceptables; y opcionalmente un segundo agente antifúngico.

La invención también proporciona el uso de un compuesto, compuesto que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolaemente aceptables; opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico, como fungicida agrícola.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona datos de RMN para 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-oxo-acetamida (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)).

La Figura 2a proporciona datos de RMN para 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)).

La Figura 2b proporciona datos de RMN para 5-(2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-2-oxoacetamido)-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil-2-(1,4-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-2-oxoacetato (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)). La Figura 3 proporciona datos de RMN para 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)fenil)-2-oxoacetamida (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)).

La Figura 4 proporciona datos de RMN para 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2,3,5,6- d_4)-2-oxoacetamida (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)).

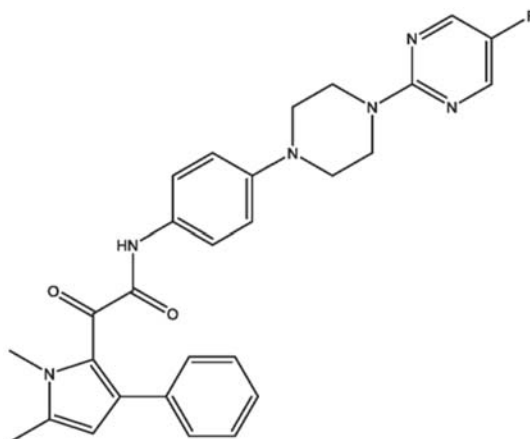
La Figura 5 proporciona las curvas de supervivencia obtenidas en un estudio de supervivencia, comentado a continuación, que analizó la supervivencia de los ratones que recibieron varias dosis orales de 2-(1, 5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-oxo-acetamida.

La Figura 6 proporciona los índices medios de galactomanano en suero obtenidos en el estudio de supervivencia.

La Figura 7 muestra la mortalidad acumulada de ratones inmunodeprimidos infectados con *L. proliferans* FMR 3569 cuando se tratan con (a) VRC, voriconazol a 25 mg/kg por vía oral, mediante sonda a diario; (b) Ejemplo 1 a 20 mg/kg, por vía oral, mediante sonda dos veces al día y (c) sin tratamiento.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto, compuesto que es:



2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrolo-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para disipar cualquier duda, el compuesto, si se desea, se puede usar en forma de solvatos. Además, para disipar cualquier duda, el compuesto se puede usar en cualquier forma tautomérica.

Como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico o nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, salicílico, tricloroacético, pícrico, trifluoroacético, cinámico, pamoico, malónico, mandélico, bismetilen-salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, ácido *p*-aminobenzoico o glutámico, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, acetatos, benzoatos, hidroxinaftoatos, glicerofosfatos o cetoglutaratos. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), que son conocidas por los expertos en la materia. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas, lisina, guanidina, dietanolamina y colina.

También se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables sean los hidratos que el presente compuesto puede formar.

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de la síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y la sal se

puede aislar evaporando el disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente.

El compuesto puede formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

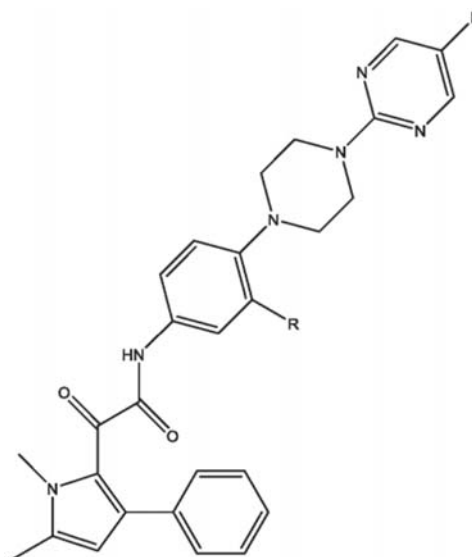
Profármaco

Es posible formar un profármaco de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida. El profármaco puede, por ejemplo, proporcionar solubilidad, permeabilidad, adsorción, distribución y formulación mejoradas, y/o una menor toxicidad.

Un profármaco es un análogo del compuesto de la invención que se convertirá *in vivo* en el compuesto activo deseado. Los expertos en la materia conocerán métodos adecuados.

Los profármacos particularmente adecuados incluyen aquellos en los que un átomo de nitrógeno del compuesto se cuaterniza mediante la adición de un grupo éster o alquiléster. Por ejemplo, el átomo de nitrógeno de un grupo amina puede cuaternizarse mediante la adición de un grupo -CH₂-O-COR, en el que R normalmente es metilo o *terc*-butilo.

Otros profármacos adecuados incluyen aquellos en los que se añade un resto al anillo de fenilo adyacente al grupo piperazinilo. En relación con el resto amida (-NH-CO-), el resto se puede añadir al anillo de fenilo en la posición *orto* o *meta*, preferentemente, en la posición *meta*. El profármaco puede, por ejemplo, tener la fórmula general:



en la que R es un grupo de fórmula -O-CO-OR¹, -O-CO-R¹, -O-CO-NR¹R², -O-CO-(CH₂)_z-NR¹R², -OR¹, -O-(CR¹R²)_z-O-CO-R³, -O-P(O)(OR⁴)(OR⁵) u -O-(CH₂)_z-O-P(O)(OR⁴)(OR⁵), en las que: R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo heterociclilo no sustituido de 5 a 7 miembros, o un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o un elemento del grupo I tal como Na; y z es 1, 2, 3 o 4.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C₁-C₄ puede ser lineal o ramificado, pero preferentemente es lineal. Dichos grupos y restos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquenilo C₂-C₄ puede ser lineal o ramificado, pero preferentemente es lineal. Contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Es preferentemente un grupo alquenilo C₂-C₃. Dichos grupos y restos alquenilo adecuados incluyen vinilo, alilo, propenilo y butenilo, por ejemplo, CH₂C(Me)=CH₂.

Como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquinilo C₂-C₄ puede ser lineal o ramificado, pero preferentemente es lineal. Contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Es preferentemente un grupo alquinilo C₂-C₃. Dichos grupos y restos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo y butinilo, y sus isómeros.

Como se usa en el presente documento, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ es normalmente un grupo cicloalquilo C₄, C₅ o C₆, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅ o C₆.

Un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo no está sustituido.

Como se usa en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, un grupo o resto heterociclilo es un sistema anular saturado de 5 a 7 miembros, en el que el anillo contiene al menos un heteroátomo. Por lo general, el anillo contiene hasta tres heteroátomos, por ejemplo, uno o dos heteroátomos, seleccionados de O, S y N. Por lo tanto, un grupo o resto heterociclilo normalmente es un anillo de 5 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Dichos grupos y restos heterociclilo adecuados incluyen, por ejemplo, anillos saturados monocíclicos de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos saturados monocíclicos de 5 a 6 miembros tales como tetrahidrofuranilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidonilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y 1,4-diazepanilo, más preferentemente, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo.

Un grupo heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cada átomo del anillo puede estar sin sustituir o puede llevar uno o dos sustituyentes. Si se desea, un átomo de nitrógeno puede estar disustituido y un átomo de azufre puede estar sustituido, proporcionando un heteroátomo cargado. Por lo general, un grupo heterociclilo lleva hasta tres sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes. El heterociclo puede estar conectado al resto de la molécula mediante un enlace a cualquiera de sus posiciones del anillo disponibles. Los sustituyentes adecuados son alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄, por ejemplo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, preferentemente, metilo.

Preferentemente, R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido. Más preferentemente, R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o un grupo pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo no sustituido.

Preferentemente, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un elemento del grupo I tal como Na. Más preferentemente, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo o Na.

Preferentemente, z es 1 o 2. Más preferentemente z es 1.

Preferentemente, R es un grupo de fórmula -O-CO-OR¹, -O-CO-R¹, -O-CO-NR¹R², -O-CO-(CH₂)_z-NR¹R², -OR¹, -O-(CR¹R²)_z-O-CO-R³ u -O-P(O)(OR⁴)(OR⁵). Más preferentemente, R es un grupo de fórmula -O-COR¹, -O-CO-NR¹R², -O-CO-(CH₂)_z-NR¹R², -OR¹, -O-(CR¹R²)_z-O-CO-R³ u -O-P(O)(OR⁴)(OR⁵).

En una realización, R es un grupo de fórmula -O-CO-OR¹, -O-CO-R¹, -O-CO-NR¹R², -O-CO-(CH₂)_z-NR¹R², -OR¹, -O-(CR¹R²)_z-O-CO-R³ u -O-P(O)(OR⁴)(OR⁵), en las que: R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o un grupo heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un elemento del grupo I tal como Na; y z es 1 o 2. Más preferentemente, R es un grupo de fórmula -O-COR¹, -O-CO-NR¹R², -O-CO-(CH₂)_z-NR¹R², -OR¹, -O-(CR¹R²)_z-O-CO-R³ u -O-P(O)(OR⁴)(OR⁵), donde R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o un grupo pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo no sustituido; R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, metilo, etilo o Na; y z es 1.

R puede ser, por ejemplo, -OP(O)(ONa)₂, -OP(O)(OH)₂, -OC(=O)CH₂N(H)CH₃, -OC(=O)C₄NH₈, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)N(CH₃)₂ u -OCH₂OC(=O)C(CH₃)₃.

En una realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del profármaco.

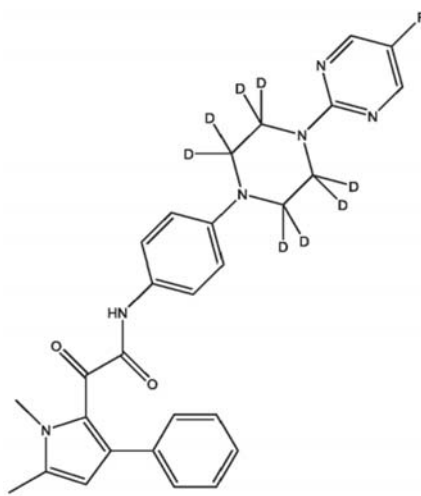
Derivado deuterado

También se menciona en el presente documento un derivado deuterado de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida. Se ha descubierto que los derivados deuterados del compuesto de la invención son agentes antifúngicos altamente activos.

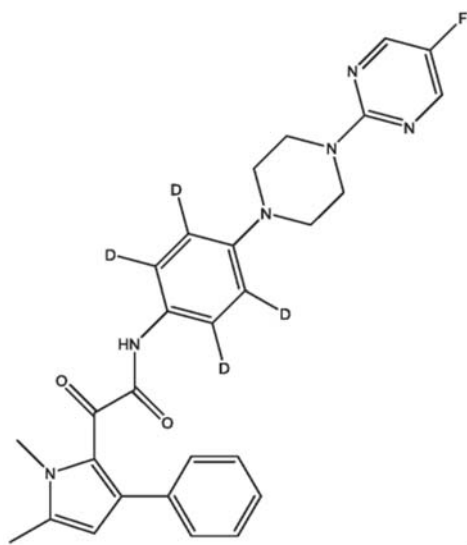
La expresión derivado deuterado, como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto en el que al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por deuterio, por ejemplo, se pueden reemplazar de 1 a 10 átomos de hidrógeno por deuterio. Se pueden reemplazar dos o más átomos de hidrógeno por deuterio. Por ejemplo, se pueden reemplazar todos los átomos de hidrógeno de un determinado anillo del compuesto de la invención por deuterio.

Por ejemplo, un derivado deuterado de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida puede comprender:

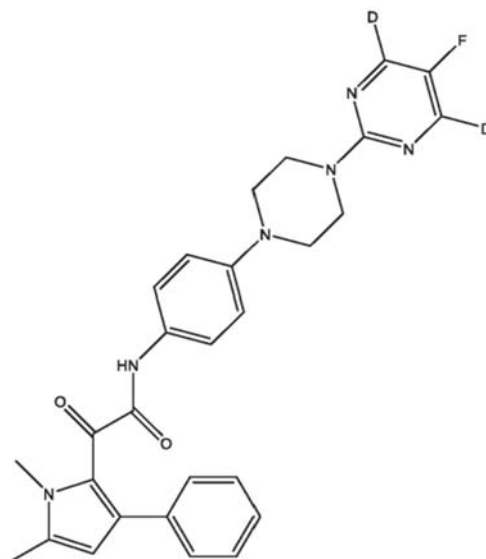
(a) todos los átomos de hidrógeno del anillo de piperazinilo reemplazados por deuterio,



5 (b) todos los átomos de hidrógeno del anillo de fenilo adyacente al anillo de piperazinilo reemplazados por deuterio,



10 (c) todos los átomos de hidrógeno del anillo de pirimidinilo reemplazados por deuterio.



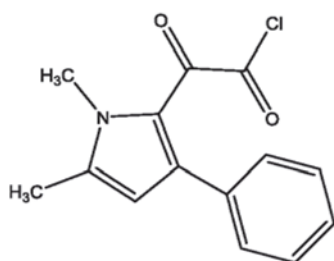
Preferentemente, (a) todos los átomos de hidrógeno del anillo de piperazinilo están reemplazados por deuterio o (b) todos los átomos de hidrógeno del anillo de fenilo adyacente al anillo de piperazinilo están reemplazados por deuterio.

5 En el presente documento, también se desvelan sales farmacéuticamente aceptables del derivado deuterado.

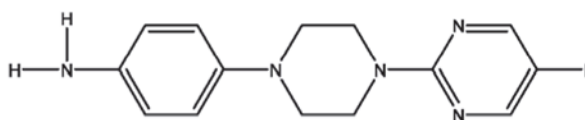
Síntesis

10 En una realización, el compuesto de la invención es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 El compuesto puede sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), con un compuesto de fórmula (III). Por lo general, la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente orgánico y una base. Preferentemente, el disolvente es diclorometano o tetrahidrofurano y la base es trietilamina o piridina. Por lo general, la reacción se lleva a cabo a 0 °C inicialmente mientras se añaden los reactivos, y luego se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El compuesto de fórmula (III) normalmente se puede obtener de fuentes comerciales o puede prepararse mediante métodos conocidos.



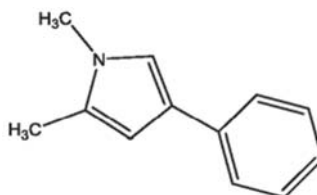
(II)



(III)

20 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), preferentemente con cloruro de oxalilo. Por lo general, la reacción tiene lugar en un disolvente orgánico. Preferentemente, el disolvente es diclorometano. Por lo general, la reacción se lleva a cabo a 0 °C inicialmente mientras se añaden los reactivos, y luego se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.

25



(IV)

30 Todos los materiales de partida mencionados en las reacciones descritas anteriormente se pueden obtener de fuentes comerciales o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

35 Los derivados deuterados pueden sintetizarse a partir de materiales de partida deuterados, en los que los átomos de hidrógeno de los materiales de partida se reemplazan por deuterio según sea apropiado para obtenerse el producto diana. Por ejemplo, para sintetizar un derivado deuterado en el que los átomos de hidrógeno del anillo de piperazinilo se reemplazan por deuterio, el compuesto (III) anterior puede comprender deuterio en lugar de hidrógeno en el anillo de piperazinilo.

El apartado experimental proporciona ejemplos sintéticos específicos.

Composición farmacéutica

40

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacéutico de la invención, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Por lo tanto, la composición puede comprender un compuesto, compuesto que es 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la invención normalmente contiene hasta el 85 % en peso del compuesto farmacéutico (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). Más comúnmente, contiene hasta el 50 % del compuesto farmacéutico (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos.

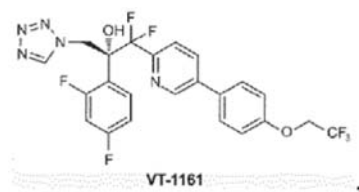
Combinaciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona una combinación farmacéutica que comprende: (i) un compuesto que es 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; e (ii) un segundo agente antifúngico.

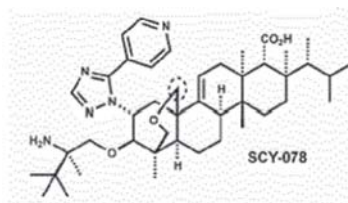
Por lo general, la combinación farmacéutica es una combinación farmacéutica en la que el compuesto farmacéutico (i) y el segundo agente antifúngico (ii) se formulan para la administración separada, simultánea o sucesiva. Para la administración simultánea, (i) e (ii) pueden proporcionarse, por ejemplo, en una sola composición. Para una administración separada o sucesiva, (i) e (ii) pueden, por ejemplo, proporcionarse como un kit.

El segundo agente antifúngico usado en la invención puede ser cualquier agente antifúngico adecuado que el experto considere útil en las circunstancias. Las clases particularmente adecuadas de agentes antifúngicos incluyen azoles, polienos, inhibidores de nucleótidos de purina, inhibidores de nucleótidos de pirimidina, inhibidores de manano, inhibidores del factor de elongación de proteínas, inhibidores de quitina sintasa, inhibidores de beta-glucano sintasa, equinocandinas, alilaminas, anticuerpos anti-HSP90, productos proteicos bactericidas/inductores de la permeabilidad y polioxinas. Otros agentes antifúngicos adecuados que no se incluyen en las clases anteriores incluyen los compuestos 5-fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral (AN269), 5-cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral (AN2718) e icofungipeno. Por ejemplo, el segundo agente antifúngico puede seleccionarse del grupo que consiste en azoles, polienos, inhibidores de nucleótidos de purina, inhibidores de nucleótidos de pirimidina, inhibidores de manano, inhibidores del factor de elongación de proteínas, equinocandinas, alilaminas, anticuerpos anti-HSP90, productos proteicos bactericidas/inductores de la permeabilidad y polioxinas, o uno de los compuestos 5-fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral (AN269), 5-cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral (AN2718), icofungipeno, VT116 o SCY078.

VT116 es 2-piridinetanol, α -(2,4-difluorofenil)- β , β -difluoro- α -(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-, (α R)-,



y SCY078 (aka MK-3118) es un derivado semisintético de enfumafungina, ácido 4*H*-1,4*a*-propano-2*H*-fenantro[1,2-*c*]piran-7-carboxílico, 15-[(2*R*)-2-amino-2,3,3-trimetilbutoxi]-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-dodecahidro-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-14-[5-(4-piridinil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-, (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*, 10*aR*, 10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*):



Los azoles preferidos son clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, terconazol y voriconazol, luliconazol. Las equinocandinas preferidas son anidulafungina, caspofungina, micafungina y biafungina. Las alilaminas preferidas son terbinafina, butenafina, amorolfina y naftifina. Los polienos preferidos son la anfotericina B y la nistatina. Un ejemplo preferido de un inhibidor de nucleótidos de purina o pirimidina es la flucitosina. Un inhibidor de manano preferido es la pradamicina. Un inhibidor del factor de elongación de proteínas preferido es la sordarina y sus análogos. Una polioxina preferida es nikkomicina Z.

Los segundos agentes antifúngicos particularmente preferidos son caspofungina, micafungina, anidulofungina, anfotericina B, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, fluconazol e itraconazol.

La combinación farmacéutica puede formularse como una sola composición. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede, por ejemplo, Comprender (i) un compuesto farmacéutico de la invención (por ejemplo, 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); (ii) un segundo agente antifúngico como se define en el presente documento; e (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Usos médicos

En una realización, (i) un compuesto farmacéutico de la invención; 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una composición farmacéutica como se define en el presente documento; o (iii) una combinación farmacéutica como se define en el presente documento, puede usarse en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Por consiguiente, (i) un compuesto farmacéutico de la invención; (ii) una composición farmacéutica como se define en el presente documento; o (iii) una combinación farmacéutica como se define en el presente documento, puede usarse en la prevención o el tratamiento de la enfermedad fúngica, por ejemplo, (i) o (ii) se pueden usar en combinación con un segundo agente antifúngico. En particular, 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con un segundo agente antifúngico, según se desee. El segundo agente antifúngico puede ser un segundo agente antifúngico como se define en el presente documento.

El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las combinaciones farmacéuticas de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, puede administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, trocisco, cápsulas, pastillas para chupar, una suspensión acuosa u oleosa, polvo o gránulos dispersables. El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las combinaciones farmacéuticas de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o por técnicas de infusión, por ejemplo, las combinaciones farmacéuticas de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía intravenosa. Dependiendo del vehículo y de la concentración usados, los fármacos pueden suspenderse o disolverse en el vehículo. De forma ventajosa, adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agente tamponador se disuelven en el vehículo. El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las combinaciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios. El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las combinaciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por inhalación en forma de un aerosol a través de un inhalador o nebulizador. El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las combinaciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica, por ejemplo, en forma de una crema, una espuma, un gel, una loción o una pomada.

El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y, opcionalmente, un segundo agente antifúngico, se formula normalmente para la administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas; diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tal como lecitina, polisorbato, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichos preparados farmacéuticos pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclado, granulación, formación de comprimidos, procesos de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento pelicular.

Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser soluciones, jarabes, emulsiones y suspensiones. Las soluciones pueden contener agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y / o manitol y / o sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden incluir compuestos farmacéuticamente activos en los que el tamaño medio de partícula haya sufrido una reducción mediante tecnologías de micronización o nanonización. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula del compuesto de la invención puede haber sufrido una reducción mediante tecnologías de micronización o nanonización.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol; agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para aplicaciones intravenosas o infusiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril y agentes solubilizantes, por ejemplo, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas, o preferentemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas e isotónicas.

También se contemplan las nanoformulaciones.

Para la aplicación tópica a la piel, el compuesto puede, por ejemplo, prepararse en una crema, loción o pomada. Las formulaciones en crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describen en libros de texto convencionales de farmacia, tales como la Farmacopea Británica.

Para aplicación tópica por inhalación, el compuesto puede formularse, por ejemplo, para la administración en aerosol, mediante atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores de ultrasonidos o preferentemente, mediante aerosoles medidos impulsados por propulsores o administración sin propulsores de polvos micronizadas, por ejemplo, cápsulas para inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco". Los excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, frigeno en el caso de los aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, aromas y cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo) pueden estar presentes en dichas formulaciones inhaladas. Para los fines de inhalación, hay disponible una gran variedad de aparatos con los que se pueden generar y administrar aerosoles con tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea adecuada para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®) y dispositivos automáticos que emiten un pulverizado de descarga (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular, en el caso de los inhaladores de polvo, se dispone de varias soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente Europea EP 0 505 321).

Para aplicación tópica en el ojo, el compuesto puede prepararse en una solución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. Los aditivos, por ejemplo, tampones, tales como metabisulfito sódico o edeatato disódico; conservantes, incluyendo agentes bactericidas y fungicidas, tales como acetato o nitrato mercuríco de fenilo, cloruro de benzalconio o clorhexidina, y agentes espesantes tales como la hipromelosa también se pueden incluir.

Se puede administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). Una dosis diaria típica es de hasta 200 mg, por ejemplo, de hasta 100 mg o de hasta 50 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, de 0,001 a 200 o de 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) o una combinación de agentes antifúngicos específicos usados, la edad, el peso y las condiciones del sujeto que se va a tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad, y la frecuencia y la vía de administración. Preferentemente, los niveles de dosis diaria son de hasta 200 mg, por ejemplo, hasta 150 mg, hasta 100 mg, hasta 50 mg o hasta 40 mg por kg de peso corporal. Los niveles de dosis diarios son, por ejemplo, de al menos 1 mg, al menos 2 mg o al menos 5 mg por kg de peso corporal. En una realización, el nivel de dosis diaria es de 0,05 mg a 2 g, preferentemente de 0,1 mg a 10 mg. Cuando se administra una combinación, un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), se administra normalmente en una cantidad de al menos 0,05 mg, preferentemente de al menos 0,1 mg, 2 mg o al menos 5 mg. Un límite superior preferido en la cantidad de compuesto de la invención administrada es normalmente de 200 mg, por ejemplo, 100 mg, 50 mg o 25 mg. El segundo agente antifúngico, en general, se administra en o por debajo de la dosis convencional usada para ese fármaco. Una ventaja de las combinaciones de la presente invención es que los agentes antifúngicos conocidos pueden administrarse a dosis más bajas que las que se usan en la actualidad, dando lugar a una reducción en los efectos tóxicos. El compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), la combinación de la invención o la composición de la invención se administra normalmente al paciente en una cantidad no tóxica.

Cuando, por ejemplo, un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) forma parte de una combinación farmacéutica según lo definido en el presente documento, formulada para la administración separada, simultánea o sucesiva, (a) un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y (b) el segundo agente antifúngico pueden administrarse por el mismo modo de administración o por diferentes modos

de administración.

Por lo general, el compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) es para su uso en la prevención o el tratamiento mediante administración intravenosa de una enfermedad fúngica. Por lo tanto, normalmente, el compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se administra por vía intravenosa. Si se administra un segundo agente antifúngico por separado, simultánea o sucesivamente, el segundo agente antifúngico puede administrarse por vía intravenosa o por un modo diferente de administración, cuyo modo diferente de administración puede ser como se define en el presente documento.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un hongo, por ejemplo, un ascomiceto. Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de los géneros *Absidia*; *Acremonium*; *Alternaria*; *Aspergillus*; *Bipolaris*; *Blastomyces*; *Blumeria*; *Cladosporium*; *Coccidioides*; *Colletotrichum*; *Curvularia*; *Encephalitozoon*; *Epicoccum*; *Epidermophyton*; *Exophiala*; *Exserohilum*; *Fusarium*; *Histoplasma*; *Leptosphaeria*; *Microsporum*; *Mycosphaerella*; *Neurospora*; *Paecilomyces*; *Penicillium*; *Phytophthora*; *Plasmopara*; *Pneumocystis*; *Pyricularia*; *Pythium*; *Puccinia*; *Rhizoctonia*; *Rhizomucor*; *Scedosporium*; *Scopulariopsis*; *Trichophyton*; *Trichosporon*; y *Ustilago*.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Aspergillus*, *Scedosporium* o *Fusarium*, por ejemplo, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Aspergillus* o *Scedosporium*, en particular, *Aspergillus*. En una realización, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Aspergillus*. En otra realización, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo del género *Scedosporium*.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por un organismo seleccionado de las especies *Absidia corymbifera*; *Acremonium* sp.; *Alternaria alternata*; *Aspergillus flavus*; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus niger*; *Aspergillus parasiticus*; *Aspergillus terreus*; *Bipolaris* sp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Blumeria graminis*; *Cladosporium cladosporoides*; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Curvularia lunata*; *Colletotrichum trifolii*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*; *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala* sp.; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Histoplasma capsulatum*; *Leptosphaeria nodorum*; *Microsporum canis*; *Mycosphaerella graminicola*; *Paecilomyces lilanicus*; *Paecilomyces varioti*; *Penicillium chrysogenum*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jirovecii*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor* sp.; *Rhizopus* sp.; *Scedosporium apiospermum*; *Scedosporium prolificans*; *Scedosporium species d*; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichophyton rubrum*; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigeli*; y *Ustilago maydis*.

Preferentemente, la enfermedad fúngica comprende una infección por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. lentulus*, *S. apiospermum*, *S. prolificans* o *S. species d*. En particular, la enfermedad fúngica comprende una infección por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* o *A. niger*. En una realización, la enfermedad fúngica comprende una infección por *S. prolificans*.

Los ejemplos de enfermedades fúngicas que se pueden prevenir o tratar usando un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) incluyen infecciones tanto sistémicas como superficiales. Las enfermedades fúngicas incluyen enfermedades fúngicas invasivas causadas por especies de *Aspergillus* tales como la aspergilosis, pero también formas locales de estas infecciones. Por ejemplo, las enfermedades fúngicas incluyen enfermedades fúngicas invasivas causadas por especies de *Aspergillus* tales como la aspergilosis, pero también formas locales de estas infecciones. El compuesto de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) es particularmente útil contra enfermedades causadas por especies de *Aspergillus*, para las que se requiere un fármaco fungicida que tenga menor toxicidad que la anfotericina. La invención también prevé el tratamiento de infecciones dermatológicas.

En una realización, un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad causada por especies de *Aspergillus*. Las enfermedades causadas por las especies de *Aspergillus* incluyen enfermedades causadas por *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*.

Los ejemplos de infecciones sistémicas que podrían prevenirse o tratarse usando un compuesto farmacéutico de la invención (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), incluyen: aspergilosis pulmonar, por ejemplo, en pacientes inmunodeprimidos tales como los receptores de médula ósea o pacientes con SIDA; aspergilosis sistémica; mucomicosis rinocerebral; blastomicosis; histoplasmosis; coccidiomicosis; paracoccidiomicosis; lobomicosis;

esporotricosis; cromoblastomicosis; faeohifomicosis; y esporotricosis diseminada.

Los ejemplos de infecciones superficiales, que pueden prevenirse o tratarse usando un compuesto farmacéutico (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), incluyen: dermatofitos; pie de atleta; y tinea unguium (infección de las uñas).

Los ejemplos de enfermedades o afecciones que están causadas por hongos o en las que los hongos agravan una respuesta alérgica, y que se pueden prevenir o tratar usando un compuesto farmacéutico (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), incluyen aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA); asma, asma grave con sensibilización fúngica (SAFS), colonización fúngica de fibrosis quística, rinosinusitis y sinusitis. Por ejemplo, la enfermedad puede estar causada por una sensibilización fúngica o la enfermedad puede ser aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o asma.

La presente invención también proporciona un kit que comprende, en mezcla o en recipientes separados, un compuesto como se define en el presente documento y un segundo agente antifúngico.

Por ejemplo, el kit puede comprender, en mezcla o en recipientes separados, un compuesto, compuesto que es 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente antifúngico.

Usos agrícolas

La presente invención también proporciona un método para controlar una enfermedad fúngica en una planta, método que comprende aplicar en el locus de la planta un compuesto que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables. Opcionalmente, también puede estar presente un segundo agente antifúngico.

El compuesto (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables), puede, por ejemplo, aplicarse a las semillas de las plantas, al medio (por ejemplo, el suelo o el agua), en el que crecen las plantas o al follaje de las plantas.

El compuesto (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables) se usa preferentemente en el tratamiento o en la prevención de enfermedades fúngicas. Los ejemplos de enfermedades fúngicas de plantas que pueden controlarse usando el compuesto (2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) incluyen enfermedades fúngicas causadas por los siguientes patógenos de plantas: *Blumeria graminis*; *Colletotrichum trifolii*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizoctonia solani*; *Trichophyton rubrum*; y *Ustilago maydis*.

En el presente documento también se desvela una composición agrícola que comprende un compuesto, que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables; y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.

La composición agrícola puede, por ejemplo, comprender un compuesto, que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, y un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.

En una realización de la invención, la composición comprende además un segundo agente antifúngico. Los ejemplos incluyen los definidos en el presente documento.

Dicha composición agrícola contiene normalmente hasta el 85 % en peso de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables. Más comúnmente, contiene hasta un 50 % en peso de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables. Cuando se usa en una composición agrícola, el experto en la materia podrá determinar fácilmente los niveles adecuados de administración. A modo de ejemplos, el/os agente/s antifúngico/s se pueden usar a un nivel de 5 g a 10 kg por hectárea, por ejemplo, de 10 g a 5 kg por hectárea, por ejemplo, de 100 g a 2 kg por hectárea.

Las sales agrícolamente aceptables adecuadas incluyen sales con ácidos agrícolamente aceptables, tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las sales también pueden formarse con bases agrícolamente aceptables tales como hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo,

calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas o aminas heterocíclicas. Una sal agrícolamente aceptable preferida es la sal de clorhidrato.

2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los segundos agentes antifúngicos opcionales, se pueden aplicar en combinación con vehículos o diluyentes inertes, en forma de pulverizados acuosos, gránulos y formulaciones de polvo de acuerdo con la práctica establecida en la técnica. Un pulverizado acuoso se prepara, en general, mezclando un polvo humectable o una formulación concentrada emulsionable de un compuesto de la invención con una cantidad relativamente alta de agua para formar una dispersión.

Los polvos humectables pueden comprender una mezcla íntima, finamente dividida de un compuesto de la invención, un vehículo sólido inerte y un agente tensioactivo. El vehículo sólido inerte se escoge, en general, entre las arcillas atapulgitas, las arcillas de caolín, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas, la sílice finamente dividida y los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que tienen capacidad de humedecimiento, penetración y dispersión, en general, están presentes en una formulación de polvo humectable en proporciones del 0,5 al 10 por ciento en peso. Entre los agentes tensioactivos comúnmente usados para este fin están las ligninas sulfonadas, los naftalensulfonatos y los naftalensulfonatos condensados, los alquilbencenosulfonatos, los sulfatos de alquilo y los tensioactivos no iónicos, tales como los productos de condensación de óxido de etileno con alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables pueden comprender una solución de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, en un vehículo líquido que es una mezcla de un disolvente inmiscible en agua y un tensioactivo, incluyendo un emulsionante. Los disolventes útiles incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como los xilenos, alquilnaftalenos, destilados de petróleo, disolventes de terpeno, éteres alcohólicos y disolventes de ésteres orgánicos. Los agentes emulsionantes, dispersantes y humectantes adecuados se pueden seleccionar de las mismas clases de productos que se emplean en la formulación de polvos humectables.

La invención también proporciona el uso de un compuesto, compuesto que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico, como fungicida agrícola.

El segundo agente antifúngico puede ser cualquier agente antifúngico adecuado para su uso en agricultura. Los ejemplos incluyen los definidos en el presente documento.

Lo deseable es que las formulaciones fungicidas contengan del 0,1 por ciento al 95 por ciento en peso de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5)-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, o en el caso de una combinación de agentes antifúngicos, el peso total del agente antifúngico, y del 0,1 al 75 por ciento de un vehículo inerte o tensioactivo. La aplicación directa en las semillas de plantas antes de la siembra se puede realizar en algunos casos mezclando un sólido en polvo de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il) piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, o una formulación en polvo fino, con la semilla, obteniéndose un recubrimiento sustancialmente uniforme que es muy fino y representa solo un uno o dos por ciento en peso o menos, basado en el peso de la semilla. En algunos casos, sin embargo, se emplea un disolvente no fitotóxico tal como el metanol convenientemente como un vehículo para facilitar la distribución uniforme de: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, sobre la superficie de la semilla.

Cuando un compuesto, compuesto que es: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5)-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il) fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, o en el caso de una combinación de agentes antifúngicos, uno de los agentes antifúngicos usados, debe aplicarse en el suelo, como protección previa a la emergencia, las formulaciones granulares o los polvos finos a veces son más convenientes que los pulverizados. Una formulación granular típica comprende: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícolamente aceptables, dispersada en un vehículo inerte tal como arcilla molida gruesa, o arcilla que se ha convertido en gránulos mediante el tratamiento de un lecho rodante del material en polvo con una pequeña cantidad de líquido en un tambor de granulación. En el proceso habitual para preparar formulaciones granulares, se pulveriza una solución del compuesto activo sobre los gránulos, mientras se agitan en un aparato de mezcla adecuado, tras lo que los gránulos se secan con una corriente de aire durante la agitación continua. Habitualmente, las formulaciones de polvo fino emplean esencialmente los mismos diluyentes inertes que los polvos y gránulos humectables, pero se mezclan bien en forma de polvo y, en general, no contienen emulsionantes. Los polvos pueden contener algunos agentes activos de superficie para facilitar la distribución uniforme del principio activo en la formulación, y para mejorar la uniformidad y la adhesión del recubrimiento de polvo fino en las semillas y en las plantas. La dispersión coloidal de formulaciones de polvo fino en el aire, en general, se evita mediante la incorporación de una cantidad menor de un material oleoso o ceroso en la formulación para producir la aglomeración de partículas de tamaño coloidal. De esta manera, el polvo se puede aplicar en semillas o plantas sin la generación de un aerosol que contamine el aire.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no pretenden limitar el alcance de la misma. En este sentido, es importante entender que los ensayos particulares usados en el apartado de Ejemplos solo están diseñados para proporcionar una indicación de la actividad antifúngica. Hay muchos ensayos disponibles para determinar dicha actividad y, por lo tanto, un resultado negativo en cualquier ensayo en particular no es determinante.

5

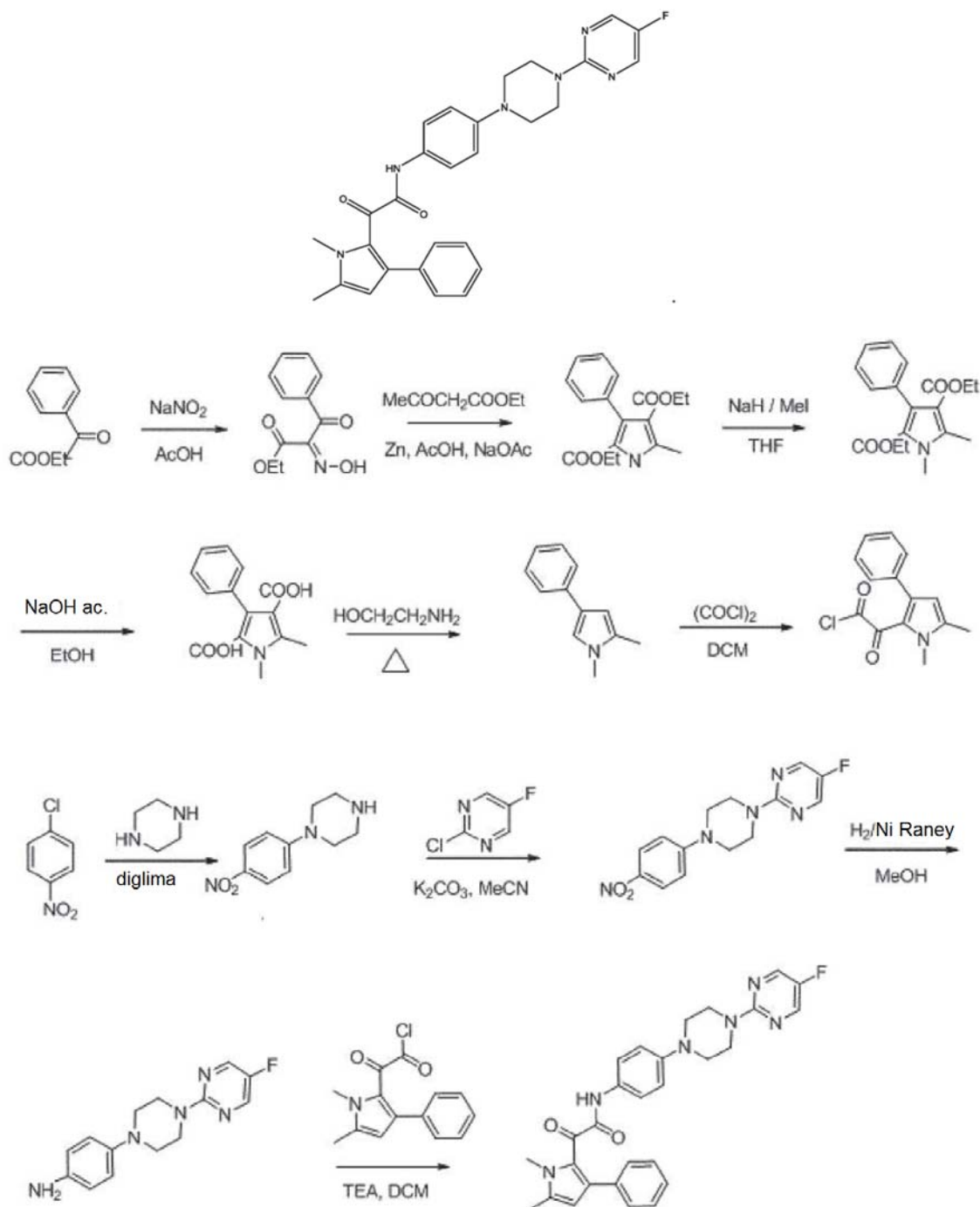
Ejemplos

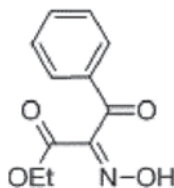
Síntesis de los compuestos de la invención

10 Ejemplo 1. Síntesis del Ejemplo 1: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida

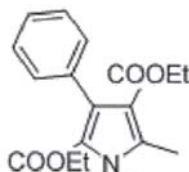
El siguiente esquema sintético proporciona un método de síntesis de:

15

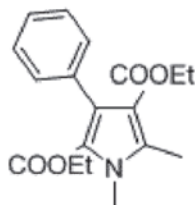


Etiléster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-3-fenilpropiónico (A)

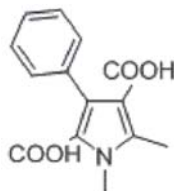
- 5 Se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (1,07 kg, 45,62 mol) en agua (4 l) a una solución de acetato de etilbenzoilo (2 kg, 10,41 mol) en ácido acético glacial (6 l), a 0-10 °C durante un período de 2 h. *El producto comenzó a precipitar durante el proceso de adición.* Se calentó la masa de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Se añadió agua (2,5 l) y la mezcla se agitó durante 1 h más. Se filtró bajo succión, se lavó con agua (2 l). El sólido se disolvió en cloroformo (8 l) y se lavó con agua (2 x 500 ml), solución salina (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío hasta la sequedad, proporcionando 2,0 kg (86 %) de etiléster de ácido 2-hidroxiimino-3-oxo-3-fenilpropiónico **A** en forma de un sólido blanco. [*Sistema de TLC*: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); *valor R_f*: 0,28].

Dietiléster de ácido 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico(B)

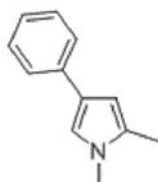
- 15 Se calentó una mezcla de acetoacetato de etilo (329 g, 2,53 mol), polvo de cinc (443 g, 6,78 mol) y acetato de sodio anhidro (463 g, 5,65 mol) en ácido acético glacial (800 ml) a 60 °C. Se añadió una solución de **A** (500 g, 2,26 mol) en ácido acético glacial (1,5 l) en tres porciones bajo agitación vigorosa durante un período de aproximadamente 1 h. *La temperatura subió a aproximadamente 93 °C durante la adición.* La mezcla de reacción se mantuvo a 60-75 °C durante 3 h. Se añadió un polvo de cinc adicional (221 g, 3,39 mol) a la masa de reacción durante 15 min, y se agitó la mezcla a 60-75 °C durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtraron los sólidos. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se destiló junto con tolueno (2 x 500 ml). Se añadieron agua (5 l) y acetato de etilo (1 l) al residuo y se agitaron hasta obtenerse dos capas transparentes. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (2 x 500 ml), solución saturada de bicarbonato (2 x 500 ml), salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, dando 360 g de producto gomoso en bruto. Esto se agitó con una mezcla de diclorometano en éter de petróleo (200 ml: 1.200 ml; 1:6) a temperatura ambiente durante 15 min, se filtró y se lavó con éter de petróleo (100 ml), proporcionando 250 g (36 %) de dietiléster de ácido 5-metil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico **B** en forma de un sólido blanquecino. [*Sistema de TLC*: acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); *valor R_f*: 0,45]. De manera similar, se convirtieron 1,5 kg (500 g x3) de **A** en 500 g [245 g (36 %) + 255 g (37 %) + 250 g (36 %)] de **B** en tres lotes.

Dietiléster de ácido 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (C)

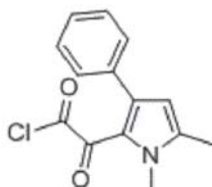
- 35 Se añadió una solución de **B** (1 kg, 3,322 mol) en tetrahidrofurano seco (4 l) a una suspensión de hidruro de sodio (60 % p/p; 254 g, 6,644 mol) en tetrahidrofurano seco (4 l) a 0 °C durante 1 h. Se calentó la masa de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y se enfrió nuevamente a 0 °C. Se añadió yoduro de metilo (517 ml; 8,305 mol) durante ½ h y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió enfriamiento con agua helada (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (2 l). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad, proporcionando 950 g (91 %) de dietiléster de ácido 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico **C** en forma de un sólido amarillo [*Sistema de TLC*: acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); *valor R_f*: 0,56].

Ácido 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico(D)

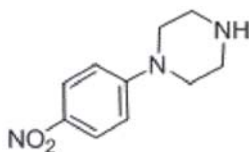
- 5 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,21 kg, 30,25 mol) en agua (3,6 l) a una solución de **C** (950 g, 3,025 mol) en etanol (5 l) y se calentó a reflujo durante 15 h. El etanol se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (1 l) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (2 l) para ajustar el pH a ~2, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (1 l) y éter de petróleo (1 l) y se secó *in vacuo* a 60 °C, proporcionando 550 g (70 %) de ácido 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico **D** en forma de un sólido blanco. [Sistema de TLC: acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor *R_f*: 0,15].

1,2-Dimetil-4-fenil-1H-pirrol (E)

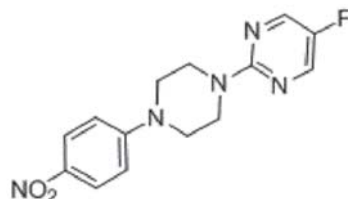
- 15 Se calentó una suspensión de **E** (550 g, 2,123 mol) en etanolamina (1,5 l) a 175 °C (bajo N₂) y se mantuvo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *in vacuo* por debajo de 40 °C, dando un producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre alúmina neutra usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo como eluyente proporcionó 280 g (77 %) de 1,2-dimetil-4-fenil-1H-pirrol **E**, en forma de un sólido de color blanco. [Sistema de TLC: acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor *R_f*: 0,75].

Cloruro de (1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-oxo-acetilo(F)

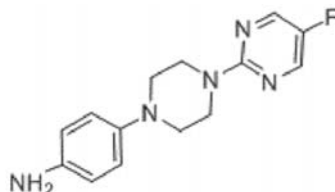
- 30 Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (116 ml, 1,286 mol) a una solución enfriada de **E** (250 g, 1,169 mol) en diclorometano seco (3 x 200 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad *in vacuo*, proporcionando 340 g (89 %) de cloruro de 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-oxo-acetilo **F** en forma de un líquido oleoso marrón. [Sistema de TLC: acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor *R_f*: 0,65].

4-Nitro-fenil-piperazina (G)

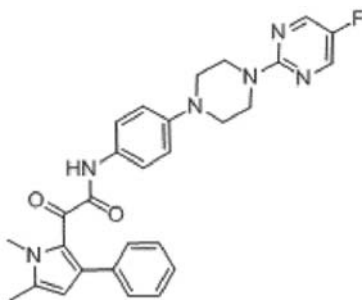
- 40 Se añadió una solución de 1-cloro-4-nitro-benceno (650 g, 4,140 mol) en diglima (1 l) a una solución de piperazina (2,84 kg, 33,12 mol) en diglima (500 ml) a 100 °C y la masa resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a 40-45 °C, se añadió agua (5 l); se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (1 l), éter de petróleo (500 ml) y se secó, dando 700 g (81 %) de 4 nitro-fenil-piperazina **G** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor *R_f*: 0,70].

5-Fluoro-2-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidina (H)

- 5 Se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (281 g, 2,12 mol) a la suspensión de 4-nitro-fenil-piperazina **G** (400 g, 1,93 mol) y carbonato de potasio (532 g, 3,85 mol) en diglima (2,5 l). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 6 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró, se recogió el sólido en agua (5 l) y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión, se lavó la torta sólida con agua (1 l), éter de petróleo (1 l) y se secó al vacío, proporcionando 500 g (85 %) de 5-fluoro-2-[4-(4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidina **H** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor R_f : 0,70].

4-[4-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil-amina(I)

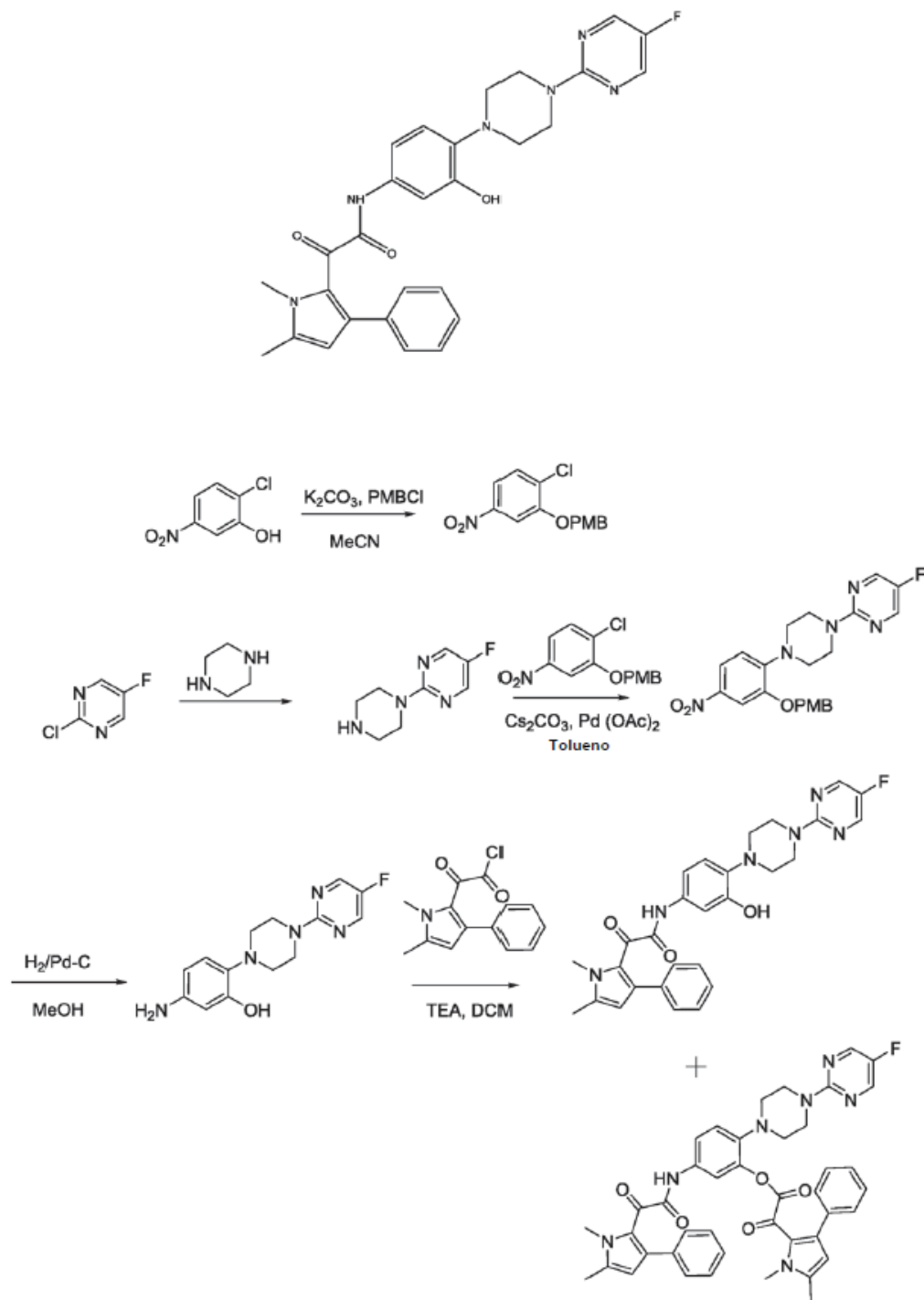
- 15 Se añadió una solución de ditionito de sodio (1,27 kg, 7,32 mol) en agua (6 l) a una suspensión de **H** (500 g, 1,83 mol) y bicarbonato de sodio (614 g, 7,32 mol) en metanol (6 l) a 65 °C. Se agitó la mezcla resultante a 65 °C durante 2 h. La masa de reacción se enfrió a 10-15 °C y se filtró. Se repartió el residuo entre agua (2 l) y acetato de etilo (5 l), se lavó la capa orgánica con agua (2 l) y salmuera (2 l), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Concentrado al vacío, proporcionando 290 g (64 %) de 4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenilamina **I** en forma de sólido. [Sistema de TLC: Metanol: Cloroformo (1:9); valor R_f : 0,50].

2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1H-pirro-2-il)-N-{4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida

- 25 Se añadió una solución de **F** (332 g, 1,27 mol) en diclorometano (3 l) a una disolución agitada de **I** (290 g, 1,06 mol) y trietilamina (294 ml, 2,12 mol) en diclorometano (3 l) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (6 x 500 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1,5 l), agua (1 l) y salmuera (1,5 l), y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se agitó la capa orgánica con alúmina neutra (1 kg) a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. Se concentró la fracción filtrada al vacío, dando el compuesto en bruto que se lavó con dietiléter (300 ml) y luego se trituró con etanol (3 l) a 80 °C durante 1 h, y se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con etanol (500 ml), seguido de hexano (200 ml), y se secó, obteniéndose 340 g (64 %) de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirro-2-il)-N-{4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (1:1); valor R_f : 0,65].

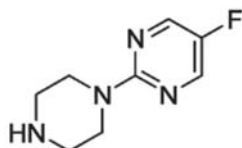
- 40 En la Figura 1, se proporcionan los datos de RMN para 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirro-2-il)-N-{4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxo-acetamida (RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)). La señal se detectó en el espectro de EM a 499,1 [M+H] $^+$.

2. Síntesis del Ejemplo 2 -Ejemplo de referencia: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-*i*)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-*il*)piperazin-1-*il*)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida



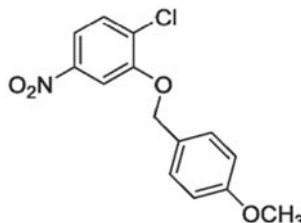
5

2-Fluoro-5-(piperazin-1-*il*)pirimidina (K)



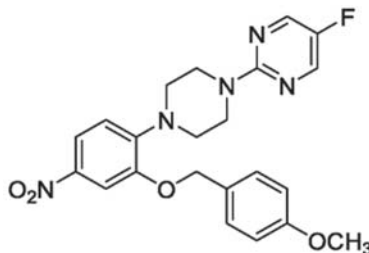
Se añadió 5-cloro-2-fluoropirimidina (3,0 g, 22,64 mmol) a piperazina (9,73 g, 113,2 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 130 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, dando los 3,5 g (85 %) de 2-fluoro-5-(piperazin-1-il)pirimidina **K** en forma de un sólido. [Sistema de TLC: Metanol: Diclorometano (1:9); valor R_f : 0,21].

1-Cloro-2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrobenzoceno (**J**)



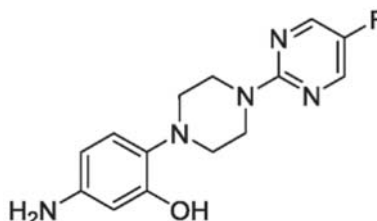
Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (2,69 g, 17,29 mmol) a una suspensión agitada de 2-cloro-5-nitrofenol (3,0 g, 17,29 mmol) y carbonato de potasio (7,16 g, 51,87 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío, dando 4,0 g (80 %) de 1-cloro-2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrobenzoceno **J** en forma de un sólido [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (2:8); valor R_f : 0,71].

5-Fluoro-2-(4-(2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)pirimidina **L**



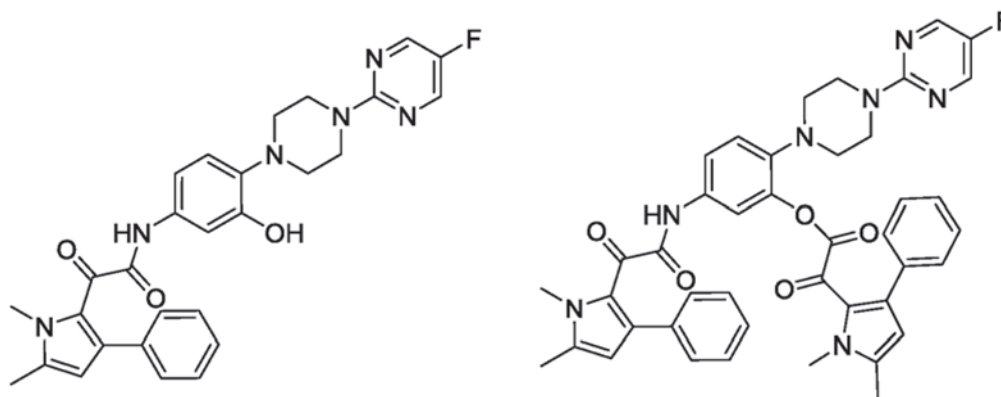
Se añadió carbonato de cesio (23,35 g, 71,67 mmol) a una solución agitada de 1-cloro-2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrobenzoceno **J** (3,5 g, 11,94 mmol) y 2-fluoro-5-(piperazin-1-il)pirimidina **K** (2,17 g, 11,94 mmol) en tolueno (40 ml) a temperatura ambiente. Se purgó la suspensión con argón durante 20 minutos. Luego se añadió 2'-(dicianilfosfina)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (0,47 g, 1,19 mmol) y acetato de paladio (0,806 g, 1,19 mmol) a la mezcla desgasificada, y luego se purgó con argón otros 10 minutos. Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, dando el compuesto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando acetato de etilo al 20-25 % en éter de petróleo como eluyente proporcionó 4,2 g (80 %) de 5-fluoro-2-(4-(2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)pirimidina **L** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (1:1); valor R_f : 0,55].

5-Amino-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenol **M**



Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,2 g) a una solución de 5-fluoro-2-(4-(2-(4-metoxibenciloxi)-4-nitrofenil)piperazin-1-il)pirimidina **L** (4 g, 9,11 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se hidrogenó la mezcla resultante en un hidrogenador Parr a una presión de 275,79 kPa (40 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre celite y se concentró la fracción filtrada al vacío, proporcionando 1,5 g (56,9 %) de 5-amino-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenol **M** sólido. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (1:1); valor R_f : 0,40].

2-(1,5-Dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida (**Ejemplo 2**) y 5-(2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetamido)-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetato (**Ejemplo 2'**)



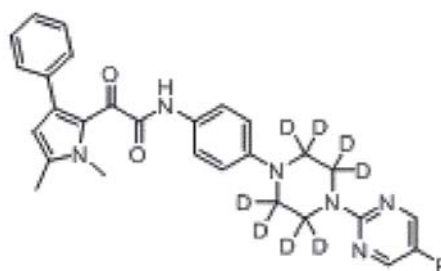
Se añadió lentamente una solución de **F** (1,5 g, 5,81 mmol) en diclorometano (5 ml) a una solución agitada de 5-amino-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenol **M** (1,4 g, 4,84 mmol) y trietilamina (1,046 g, 14,52 mmol) en diclorometano a -60 °C durante 30 minutos. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a -60 °C. Se inactivó la mezcla de reacción con agua extraída con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 25-75 % en éter de petróleo como eluyente, proporcionando 0,557 g (22 %) de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida **Ejemplo 2** y 10 mg de 5-(2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetamido)-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetato **Ejemplo 2'** en forma de un sólido [**Sistema de TLC**: Acetato de etilo: éter de petróleo (1:1); **valor *R_f***: 0,32].

En la Figura 2, se proporcionan los datos de RMN de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida (**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃)). La señal se detectó en el espectro de EM a 515,3 [M+H]⁺.

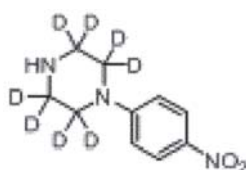
En la Figura 2b, se proporcionan los datos de RMN de 5-(2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetamido)-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil 2-(1,4-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxoacetato (**RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃)). La señal se detectó en el espectro de EM a 740,43 [M+H]⁺.

3. Síntesis de derivado deuterado - Ejemplo de referencia

Ejemplo 3: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)fenil)-2-oxoacetamida



Síntesis del compuesto (**N**)

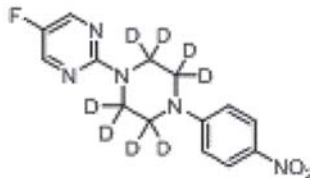


Se añadió una solución de 1-cloro-4-nitro-benceno (750 mg, 4,7 mmol) en diglima (5 ml) a una solución de piperazina-d₈ (2,71 g, 28,7 mmol) en diglima (5 ml) a 100 °C, y la masa resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla a 40-45 °C, se añadió agua (50 ml); se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El sólido

precipitado se filtró, se lavó con agua (50 ml), éter de petróleo (50 ml) y se secó, dando 800 mg (80 %) de **N** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor R_f : 0,70].

Síntesis del compuesto (**P**)

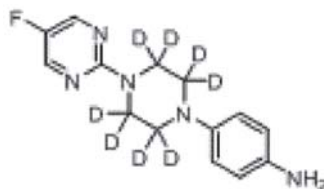
5



Se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (541 mg, 4,0 mmol) a la suspensión de **N** (800 mg, 3,72 mmol) y carbonato de potasio (1,0 g, 7,44 mmol) en diglima (15 ml), se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 6 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró, se recogió el sólido en agua (50 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión, se lavó la torta sólida con agua (50 ml) y éter de petróleo (15 ml), y se secó al vacío, proporcionando 1,0 g (86 %) de **P** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor R_f : 0,70].

Síntesis del compuesto (**Q**)

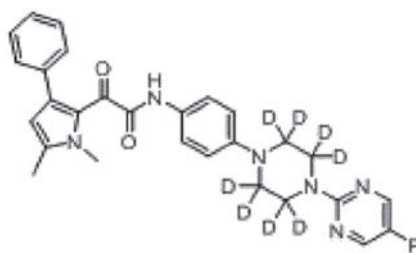
15



Se añadió una solución de ditionito de sodio (2,24 g, 12,8 mmol) en agua (15 ml) a una suspensión de **P** (1,0 g, 3,21 mmol) y bicarbonato de sodio (1,088 g, 12,8 mmol) en metanol (20 ml) a 65 °C. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 2 h. Se enfrió la masa de reacción a 10-15 °C y se filtró. Se repartió el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml), se lavó la capa orgánica con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró al vacío, proporcionando 800 mg (88 %) de **Q** en forma de un sólido blanco. [Sistema de TLC: Metanol: Cloroformo (1:9); valor R_f : 0,50].

Síntesis de derivado deuterado

25

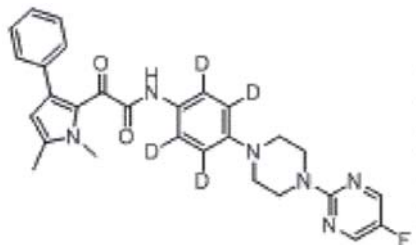
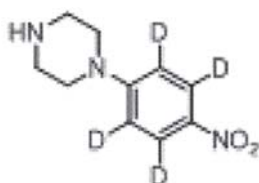


Se añadió una solución de **Q** (826 mg, 35,6 mmol) en diclorometano (20 ml) a una solución agitada de **F** (750 mg, 26,6 mmol) y trietilamina (0,750 ml, 53,3 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano (6 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se agitó la capa orgánica con alúmina neutra (100 g) a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. Se concentró la fracción filtrada al vacío, dando el compuesto en bruto, que se lavó con dietiléter (30 ml) y luego se trituró con etanol (20 ml) a 80 °C durante 1 h, y se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con etanol (10 ml), seguido de hexano (20 ml) y se secó, dando 430 mg (89 %) del **derivado deuterado** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (1:1); valor R_f : 0,65].

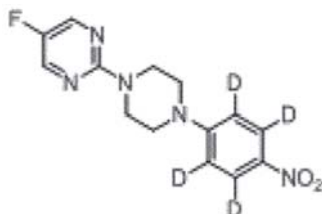
En la Figura 3, se proporcionan los datos de RMN de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)fenil)-2-oxoacetamida (RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)). La señal se detectó en el espectro de EM a 507,5 [M+H]⁺.

4. Síntesis de derivado deuterado - Ejemplo de referencia

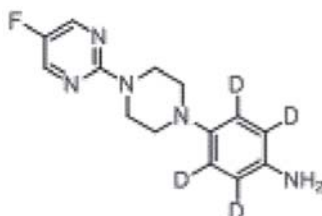
Ejemplo 4: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil-2,3,5,6- d_4)-2-oxoacetamida

Síntesis del compuesto (R)

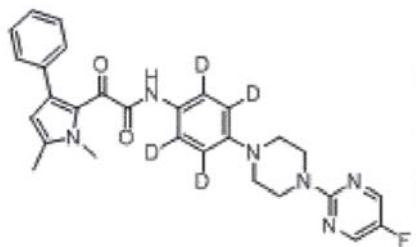
Se añadió una solución de 1-cloro-4-nitro benceno- d_4 (2,0 g, 12,4 mmol) en diglima (15 ml) a una solución de piperazina (8,5 g, 99,3 mmol) en diglima (15 ml) a 100 ° y la masa resultante se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a 40-45 °C, se añadió agua (50 ml); se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua (50 ml), éter de petróleo (50 ml) y se secó, dando 2,0 g (80 %) de **R** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor R_f : 0,70].

Síntesis del compuesto (S)

Se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina (1,44 g, 10,9 mmol) a la suspensión de **R** (2,1 g, 99,5 mmol) y carbonato de potasio (2,7 g, 19,8 mmol) en diglima (15 ml), y se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 6 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró, se recogió el sólido en agua (100 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró la suspensión; se lavó la torta sólida con agua (50 ml), éter de petróleo (50 ml) y se secó al vacío, proporcionando 2,9 g (94 %) de **S** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo: éter de petróleo (3:7); valor R_f : 0,70].

Síntesis del compuesto (T)

Se añadió una solución de ditionito de sodio (4,52 g, 26 mmol) en agua (20 ml) a una suspensión de **S** (2,0 g 65 mmol) y bicarbonato de sodio (2,21 g, 26 mmol) en metanol (20 ml) a 65 °C. Se agitó la mezcla resultante a 65 °C durante 2 h. Se enfrió la masa de reacción a 10-15 °C y se filtró. Se repartió el residuo entre agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml), se lavó la capa orgánica con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró al vacío, proporcionando 1,5 g (83 %) de **T** en forma de un sólido blanco. [Sistema de TLC: Metanol: Cloroformo (1:9); valor R_f : 0,50].

Síntesis de derivado deuterado

- 5 Se añadió una solución de **T** (715 mg, 26,9 mmol) en diclorometano (20 ml) a una solución agitada de **F** (835 mg, 32 mmol) y trietilamina (0,750 ml, 53,3 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano (6 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y finalmente se secaron sobre sulfato de sodio anhidro.
- 10 Se agitó la capa orgánica con alúmina neutra (100 g) a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. Se concentró la fracción filtrada al vacío, dando el compuesto en bruto. Se purificó el compuesto en bruto mediante HPLC preparativa, dando 430 mg (89 %) del **derivado deuterado** en forma de un sólido de color amarillo. [Sistema de TLC: Acetato de etilo:éter de petróleo (1:1); valor *R_f*: 0,65].
- 15 En la Figura 4, se proporcionan los datos de RMN de 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida (RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)). La señal se detectó en el espectro de EM a 503,4 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia

- 20 A continuación, se presentan los datos que demuestran que 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos. También se proporciona una comparación entre este compuesto de pirrol y compuestos estructuralmente similares. Los compuestos son:

- 25 Ejemplo 1: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida.
- Ejemplo de referencia 1: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-[3-fluoro-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxoacetamida.
- 30 Ejemplo 2 - Ejemplo de referencia: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-3-hidroxifenil)-2-oxoacetamida
- 35 Ejemplo 3 -Ejemplo de referencia: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)fenil)-2-oxoacetamida
- Ejemplo 4 -Ejemplo de referencia: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2,3,5,6-d₄)-2-oxoacetamida
- 40 Ejemplo de referencia 2: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-[2-fluoro-4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-2-oxoacetamida.
- Ejemplo de referencia 3: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-acetamida.
- 45 Ejemplo de referencia 4: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxoacetamida.
- 50 Ejemplo de referencia 5: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(6-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil}-2-oxoacetamida.
- Ejemplo de referencia 6: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxo-*N*-[4-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-fenil]-acetamida.
- 55 Ejemplo de referencia 7: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-{4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-3-hidroxifenil}-2-oxo-acetamida.

Ejemplo de referencia 8: *N*-(2-cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida.

Ejemplo de referencia 9: *N*-(3-cloro-4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-2-oxo-acetamida.

Ejemplo de referencia 10: 2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-[4-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-oxo-acetamida.

La síntesis de los ejemplos de referencia 1 a 10 se describe en el documento WO 2009 130481, en el apartado de ejemplos de la memoria descriptiva WO 2009 130481.

Ejemplo de actividad: Medición de las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM)

2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirro-2-il)-*N*-(4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-fenil)-2-oxo-acetamida

Se pesaron con precisión entre 1 y 5 mg del compuesto en un tubo Eppendorf estéril. El compuesto se disolvió en DMSO, dando una solución que contenía 5 mg/ml. Los tubos se almacenaron a -20 °C hasta que se requirieron.

El día del ensayo, las soluciones descongeladas se mezclaron con formación de vórtice para garantizar la homogeneidad. Se retiraron 30 µl de solución y se añadieron a 570 µl de agua estéril en un Eppendorf estéril separado. Se usó la solución completamente mezclada para preparar una serie de diluciones de duplicación en agua, en una placa de pocillos profundos. Se prepararon trece réplicas de placas usando un Minitrak aspirando 20 µl de cada pocillo en once placas transparentes de poliestireno de 96 pocillos.

Se recogieron esporas de *Aspergillus* y *Scedosporium* de cultivos cultivados en agar Sabarauds durante 5 días, y se volvieron a suspender en PBS/Tween 80 a aproximadamente 1×10^7 ufc/ml. Se diluyó cada suspensión de organismo en medio RPMI, que contenía glucosa al 2 % y tampón MOPS 0,135 M (pH 7,0) hasta $0,5-2 \times 10^4$ ufc/ml. Se añadieron 80 µl de una suspensión de organismos a cada pocillo de la placa que contenía diluciones de fármacos.

Esto produjo placas de CMI con un intervalo de fármaco de 50-0,05 mg/l e inóculos de organismos de $1-2 \times 10^4$ ufc/ml. Todas las placas se incubaron durante 24-48 h a 35 °C. El crecimiento se evaluó controlando la densidad óptica a 485 nm para cada pocillo. La CMI de un compuesto es la concentración de fármaco más baja que inhibe el crecimiento de un organismo en > 80 % en comparación con un control sin fármaco.

Se ensayaron los siguientes organismos: *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* 49, *Aspergillus fumigatus* 210, *Scedosporium apiospermum* 13486, *Scedosporium apiospermum* 15848, *Scedosporium apiospermum* 451, *Scedosporium apiospermum* 4883, *Scedosporium apiospermum* 7935, *Scedosporium apiospermum* 8353, *Scedosporium prolificans* 18389, *Scedosporium prolificans* 206, *Scedosporium prolificans* 6322, *Scedosporium species* 15849, *Scedosporium apiospermum* 13486, *Scedosporium prolificans* 201, *Scedosporium prolificans* 13486, *Scedosporium prolificans* 7935, *Scedosporium prolificans* 15848, *Scedosporium prolificans* 8353, *Scedosporium prolificans* 451, *Scedosporium prolificans* 4883, *Scedosporium prolificans* 15849, *Scedosporium prolificans* 1121 y *Scedo apiospermum* 1124.

Otros hongos entre los que se incluyen *Absidia corymbifera*; *Acremonium* sp; *Alternaria alternata*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus parasiticus*; *Bipolaris* sp; *Blastomyces dermatitidis*; *Blumeria graminis*; *Cladosporium herbarium*; *Coccidioides immitis*; *Coccidioides posadasii*; *Colletotrichum trifolii*; *Curvularia lunata*; *Colletotrichum trifolii*; *Cryptococcus neoformans*; *Encephalitozoon cuniculi*; *Epicoccum nigrum*; *Epidermophyton floccosum*; *Exophiala* sp; *Exserohilum rostratum*; *Fusarium graminearum*; *Fusarium solani*; *Fusarium sporotrichoides*; *Histoplasma capsulatum*; *Leptosphaeria nodorum*; *Magnaporthe grisea*; *Microsporium canis*; *Mycosphaerella graminicola*; *Neurospora crassa*; *Paecilomyces lilanicus*; *Paecilomyces varioti*; *Penicillium chrysogenum*; *Phytophthora capsici*; *Phytophthora infestans*; *Plasmopara viticola*; *Pneumocystis jiroveci*; *Puccinia coronata*; *Puccinia graminis*; *Pyricularia oryzae*; *Pythium ultimum*; *Rhizomucor* sp.; *Rhizoctonia solani*; *Rhizomucor* sp.; *Rhizopus* sp.; *Scopulariopsis brevicaulis*; *Trichophyton interdigitale*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; *Trichosporon asahii*; *Trichosporon beigeli*; y *Ustilago maydis* también se pueden usar en el ensayo anterior. Los hongos se cultivan mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, y las CMI se determinan como se ha indicado anteriormente.

Resultados de la CMI de *Aspergillus* en mg/l (medio RPMI):

Los siguientes resultados de CMI se han agrupado en grados. Por lo tanto, un grado de F representa una CMI superior a 0,06 mg/l. Un grado de E representa una CMI superior a 0,04 mg/l, pero inferior o igual a 0,06 mg/l. Un grado de D representa una CMI superior a 0,02 mg/l, pero inferior o igual a 0,04 mg/l. Un grado de C representa una CMI superior a 0,01 mg/l, pero inferior o igual a 0,02 mg/l. Un grado de B representa una CMI superior a 0,005 mg/l, pero inferior o igual a 0,01 mg/l. Un grado de A representa una CMI inferior o igual a 0,005 mg/l.

N.º de ejemplo	<i>A. niger</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. terreus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. terreus</i> 49	<i>A. fumigatus</i> 210
Ejemplo 1	C	C	A	B	A	C
Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)	E	E	E	E	E	E
Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 1	E	E	E	F	E	E
Ejemplo de Ref. 2	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 3	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 4	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 5	F	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 6	F	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 7	F	F	F	E	F	F
Ejemplo de Ref. 8	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 9	E	E	E	E	E	E
Ejemplo de Ref. 10	F	D	D	E	D	D

Resultados de la CMI de *Scedosporium* en mg/l (medio RPMI):

Los siguientes resultados de CMI se han agrupado en grados como se ha definido anteriormente.

5

N.º de ejemplo	<i>Scedosporium apiospermum</i> 13486	<i>Scedosporium apiospermum</i> 15848	<i>Scedosporium apiospermum</i> 451	<i>Scedosporium apiospermum</i> 4883	<i>Scedosporium apiospermum</i> 7935	<i>Scedosporium apiospermum</i> 8353	<i>Scedosporium prolificans</i> 18389	<i>Scedosporium prolificans</i> 206	<i>Scedosporium prolificans</i> 6322	<i>Scedosporium species</i> 15849	<i>Scedosporium apiospermum</i> 13486
Ejemplo 1	D	D	B	C	C	B	C	D	D	E	D
Ejemplo de Ref. 6	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
Ejemplo de Ref. 10	F	F	F	D	F	E	F	F	E	F	F

N.º de ejemplo	<i>Scedosporium prolificans</i> 201	<i>Scedosporium prolificans</i> 13486	<i>Scedosporium prolificans</i> 7935	<i>Scedosporium prolificans</i> 15848	<i>Scedosporium prolificans</i> 8353	<i>Scedosporium prolificans</i> 451	<i>Scedosporium prolificans</i> 4883	<i>Scedosporium prolificans</i> 15849	<i>Scedosporium prolificans</i> 1121	<i>Scedo apiospermum</i> 1124
Ejemplo 1	D	D	C	D	B	B	C	E	A	A

Los experimentos de CMI análogos a los descritos anteriormente mostraron que el compuesto del Ejemplo 1 también mostró una buena actividad antifúngica contra *S. dehoogii*, *S. boydii* y *S. aurantiacum*.

5 Ejemplo de ensayo *in vivo*

Resumen de los modelos de supervivencia de la infección por *Aspergillus fumigatus*

Los modelos de supervivencia murinos se usan frecuentemente para evaluar la eficacia de los fármacos antifúngicos contra *Aspergillus*. Los modelos usados en el desarrollo del Ejemplo 1 se llevaron a cabo en Euprotec Ltd (Manchester), una organización de investigación por contrato (CRO) con amplia experiencia en la evaluación de fármacos antifúngicos. El modelo típico implica el uso de grupos de 6 a 10 ratones CD-1 macho por grupo de tratamiento. Los ratones se inmunodeprimieron con 200 mg/kg de ciclofosfamida inyectada por vía intraperitoneal 3 días antes de la infección. Se cultiva la cepa A1163 de *A. fumigatus* en agar Sabourauds durante 4-6 días a 35 °C. Las esporas se recogen en solución salina tamponada con fosfato (PBS)/Tween, la suspensión se diluye y se enumeran el número de esporas. Se infectan los ratones con una inyección intravenosa de esporas de *A. fumigatus* administradas a través de la vena lateral de la cola. El inóculo típico es $6-8 \times 10^4$ ufc/ratón, y es suficiente para matar a todos los animales no tratados hacia el día 4-6. Los animales mueren de IA y los organismos de *Aspergillus* se pueden detectar en muchos tejidos corporales. El tratamiento normalmente comienza poco después de la infección, pero los retrasos de hasta 24 h después de la infección producen un modelo más desafiante. El tratamiento se continúa durante 7-9 días. El tratamiento puede ser de hasta 3 veces al día con una dosis oral. Tras el cese del tratamiento, los animales se observan durante 1-2 días y luego se sacrifican. Siempre se incluyen controles relevantes tratados con vehículo oral libre de fármaco; lo ideal es que no haya supervivientes en este grupo. Se usó un control positivo que consistía en un fármaco antifúngico tal como el Ejemplo de referencia 10. Este compuesto produce sistemáticamente una supervivencia del 100 % a dosis de 10 mg/kg administradas por vía oral dos veces al día. La mayoría de los modelos se ejecutan como modelos neutropénicos temporales en los que solo se administra una dosis única de ciclofosfamida.

La carga de hongos en el riñón se puede determinar en los animales que sobrevivieron hasta el final del estudio y esto puede ayudar a proporcionar una diferenciación de eficacia entre los grupos en los que todos los animales sobreviven. Las cargas del tejido se llevan a cabo mediante la extracción de los riñones de los animales cuando se retiran al final del estudio. Estos se homogeneizan en solución salina, y se disponen en placas de agar Sabourauds y se incuban a 35 °C durante 72 h. Se cuentan las colonias de *Aspergillus* y se calcula la cantidad de *Aspergillus* por gramo de riñón. Los resultados se expresan como unidades formadoras de colonias por gramo (ufc/g). Uno de los problemas con los estudios de carga tisular es la falta de controles comparables, ya que todos los animales tratados con vehículo mueren antes de que finalice el estudio. Sin embargo, los datos de los estudios en los que la carga tisular se realizó en animales no tratados en el día 4 o 5 han demostrado que las cargas tisulares normalmente superan las 20.000 ufc/g, y pueden superar las 100.000 ufc/g en algunos estudios.

40 Mediciones del galactomanano

El galactomanano es un material de carbohidrato presente en la pared celular de *Aspergillus*. A medida que el organismo crece, el galactomanano se secreta en el medio extracelular. Se puede encontrar en el plasma de los seres humanos y animales infectados, y su presencia es un potente indicador de enfermedad activa. La detección del galactomanano en plasma humano ahora se considera una importante prueba diagnóstica para la aspergilosis humana. Más recientemente, se ha demostrado que el tratamiento exitoso de la aspergilosis con fármacos tales como el voriconazol puede reducir las concentraciones de galactomanano en suero tanto en seres humanos como en animales, lo que permite usar índices de galactomanano secuenciales como medida de la eficacia terapéutica. Las mediciones del galactomanano pueden ser potencialmente un biomarcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento antifúngico en ensayos clínicos. Los niveles en aumento indican un fracaso terapéutico, mientras que los niveles en

descenso indican un éxito terapéutico. Sin embargo, los fármacos equinocandina tales como la caspofungina, aunque son eficaces en modelos animales de aspergilosis, no reducen los niveles de galactomanano. El fin de este trabajo era determinar si el Ejemplo 1 había reducido los niveles de galactomanano en modelos de infección por aspergilosis en ratones, y si este podría usarse como un marcador para predecir la eficacia en futuros trabajos.

En algunos de los estudios de supervivencia descritos a continuación, se recogieron muestras de suero de ratones supervivientes al final del estudio o de ratones que habían sucumbido a la infección durante el estudio para examinar el efecto del Ejemplo 1 en los niveles de galactomanano y para ver si había una relación entre los niveles de galactomanano y la supervivencia.

Los ensayos del galactomanano se llevaron a cabo en muestras de suero que se habían almacenado congeladas a -80 °C. Las muestras se descongelaron y se ensayaron usando un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) Ag de *Platelia Aspergillus* (Biorad). El ensayo se modificó ligeramente para tener en cuenta los pequeños volúmenes de muestra disponibles de los ratones. Cuando los resultados del ensayo eran altos, se llevó a cabo una repetición del ensayo en una muestra diluida en suero de ratón normal. La cantidad de galactomanano de una muestra se presenta como un índice de galactomanano. Se calculó el índice de galactomanano medio para cada grupo y se presenta gráficamente frente a cada régimen de tratamiento.

Estudio de supervivencia

El estudio de supervivencia llevado a cabo evaluó la respuesta a la dosis del Ejemplo 1. El Ejemplo 1 se administró por vía oral a ratones infectados con *A. fumigatus* a 2 niveles de dosis de 10 mg/kg dos veces al día y 3 mg/kg dos veces al día. La terapia se inició a las 24 h de la infección, y la terapia continuó durante 8 días. Al final del estudio, se midieron las cargas renales en los animales supervivientes. Además, se tomaron muestras de suero al final del estudio de todos los animales supervivientes y de cada animal que murió durante el curso del estudio. Estas se almacenaron congeladas a -80 °C para las mediciones de galactomanano. Las curvas de supervivencia se muestran en la Figura 5.

Este estudio muestra que el Ejemplo 1 administrado por vía oral a 10 mg/kg dos veces al día proporciona una eficacia excelente en modelos murinos de aspergilosis invasiva. Las dosis orales de 3 mg/kg dos veces al día del Ejemplo 1 muestran cierta eficacia en este modelo, pero no pueden prevenir la muerte en todos los animales. Las cargas tisulares al final del estudio fueron de 1.114 ufc/g y 3.021 ufc/g para 10 mg/kg dos veces al día y 3 mg/kg dos veces al día, respectivamente.

Los índices de galactomanano obtenidos en el estudio de supervivencia 3 se muestran en la Figura 6. La dosis de 10 mg/kg del Ejemplo 1 que produjo una supervivencia del 100 % al final del estudio produjeron índices de galactomanano muy bajos. Los animales tratados con la dosis de 3 mg/kg dos veces al día del Ejemplo 1 produjeron solo un 10 % de supervivencia al final del estudio, y los índices de galactomanano fueron correspondientemente altos, de una magnitud similar a la de los animales no tratados. Esto demuestra claramente que los índices de galactomanano bajos se correlacionan bien con la supervivencia, y que cuando se administra por vía oral a una dosis adecuada, el Ejemplo 1 puede reducir los índices de galactomanano en ratones infectados por *A. fumigatus*.

Lomentosora prolificans FMR 3569 frente al Ejemplo 1 en el modelo de infección diseminada

Cultivo

Se cultivó *L. prolificans* (también conocido como *Scedosporium prolificans* o *S. prolificans*) en Agar de dextrosa de patata (PDA) durante 5 días a 35 °C. El día de la infección, se inundaron los cultivos con solución salina estéril y se filtraron a través de una gasa estéril para retirar los grupos de conidios e hifas. Las suspensiones resultantes se ajustaron mediante el recuento de hemocitómetro y sembrado en placas en serie para confirmar la viabilidad.

Animales

Se usaron ratones OF-1 macho con un peso medio de 30 g en el experimento. Los ratones se alojaron en cajas convencionales con comida y agua a voluntad. Todos los procedimientos con animales fueron supervisados y aprobados por el Comité de Ética y Bienestar Animal de la Universitat Rovira i Virgili.

Inmunosupresión

Se volvieron neutropénicos los ratones dos días antes de la infección mediante una inyección intraperitoneal (ip) de 200 mg/kg de ciclofosfamida, y una vez cada 5 días después (Clemons *et al.*, 2005).

Infección

Se expusieron los ratones a 5×10^4 ufc/animal de *L. prolificans* FMR 3569, en un volumen de 0,2 ml de solución salina estéril en la vena lateral de la cola.

Tratamiento

Los tratamientos consistieron en (a) voriconazol (VRC) (Vfend; Pfizer S.A., Madrid, España) a 25 mg/kg por vía oral, mediante sonda a diario; (b) Ejemplo 1 a 20 mg/kg, por vía oral, mediante sonda dos veces al día; y (c) sin tratamiento. A partir de 3 días antes de la infección, los ratones que recibieron VRC recibieron zumo de pomelo en lugar de agua (Sugar y Liu, 2001). Todos los tratamientos comenzaron 1 día después de la exposición, y la terapia duró 9 días. Los controles no recibieron tratamiento.

Para los estudios de supervivencia, se establecieron grupos de 10 ratones al azar para cada terapia. La mortalidad se registró diariamente hasta el final del experimento. Para los estudios de carga tisular, se realizaron grupos de 5 animales. Los ratones se comprobaron dos veces al día, e día 13 después de la infección, los grupos de carga tisular se sacrificaron mediante anoxia con CO₂. Se extrajeron los pulmones, los riñones y el cerebro, se homogeneizaron en solución salina estéril y se sembraron en placas sobre PDA para el cálculo de las ufc/g del tejido.

15 Análisis estadístico

Se estimaron los tiempos medios de supervivencia (MST) mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon entre los grupos mediante el uso de la prueba del rango logarítmico. En los estudios de carga tisular, los recuentos de colonias se transformaron mediante log₁₀ y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney de dos colas, usando Graph Pad Prism 5 para Windows. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados de supervivencia

Los resultados de supervivencia se presentan en la Figura 7. De los datos presentados, se desprende claramente que el uso de voriconazol no proporciona un aumento significativo en las tasas de supervivencia en comparación con el control. El Ejemplo 1, por el contrario, proporciona mejores tasas de supervivencia.

Estadísticas de supervivencia

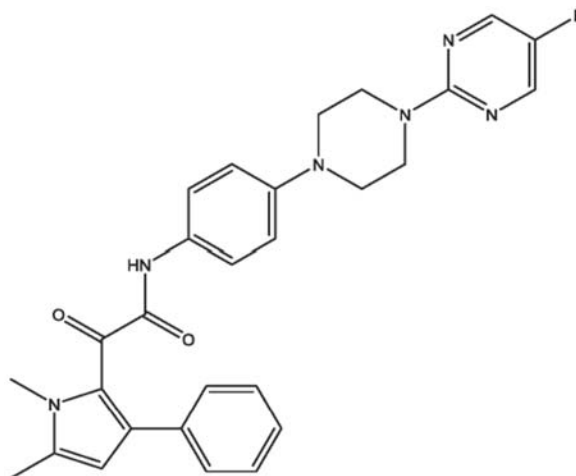
Tratamiento	Control	VRC	Ejemplo 1
Control	-	-	-
VRC	0,89	-	-
Ejemplo 1	0,159	0,01	-

Estadísticas de carga tisular

Órgano	Pulmón (control)	Riñón (control)	Cerebro (control)
Pulmón (VRC 25 mg/kg)	0,4	-	-
Riñón (VRC 25 mg/kg)	-	> 0,99	-
Cerebro (VRC 25 mg/kg)	-	-	0,62
Pulmón (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	0,0396	-	-
Riñón (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	-	0,07	-
Cerebro (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	-	-	0,13
	Pulmón (VRC 25 mg/kg)	Riñón (VRC 25 mg/kg)	Cerebro (VRC 25 mg/kg)
Pulmón (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	0,22	-	-
Riñón (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	-	0,01	-
Cerebro (Ejemplo 1 20 mg/kg dos veces al día)	-	-	0,0412

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, compuesto que es:



2-(1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirrol-2-il)-N-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Una combinación farmacéutica que comprende:

- (i) un compuesto como se define en la reivindicación 1; e
- (ii) un segundo agente antifúngico.

4. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el compuesto (i) y el segundo agente antifúngico (ii) se formulan para la administración separada, simultánea o sucesiva.

5. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que el segundo agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en azoles, polienos, inhibidores de nucleótidos de purina, inhibidores de nucleótidos de pirimidina, inhibidores de manano, inhibidores del factor de elongación de proteínas, equinocandinas, alilaminas, anticuerpos anti-HSP90, productos proteicos bactericidas/inductores de la permeabilidad o polioxinas, o uno de los compuestos 5-fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral, 5-cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaboral, icofungipeno, VT116 o SCY078.

6. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el segundo agente antifúngico es (a.i) un azol seleccionado de clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, terconazol y voriconazol; (a.ii) una equinocandina seleccionada de anidulafungina, caspofungina y micafungina; (a.iii) una alilamina seleccionada de terbinafina, butenafina, amorolfina y naftifina; (a.iv) un polieno seleccionado de anfotericina B y nistatina; (a.v) un inhibidor de nucleótidos de purina o pirimidina que es flucitosina; (a.vi) un inhibidor de manano que es pradamicina; (a.vii) un inhibidor del factor de elongación de proteínas seleccionado de sordarina y sus análogos; o (a.viii) una polioxina que es nikkomicina Z.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende (i) un compuesto como se define en la reivindicación 1, (ii) un segundo agente antifúngico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6; e (iii) uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una composición de acuerdo con la reivindicación 2 o 7 o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una composición de acuerdo con la reivindicación 2 o 7, o una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas.

10. Un compuesto, una composición o combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el compuesto es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad fúngica, mediante administración

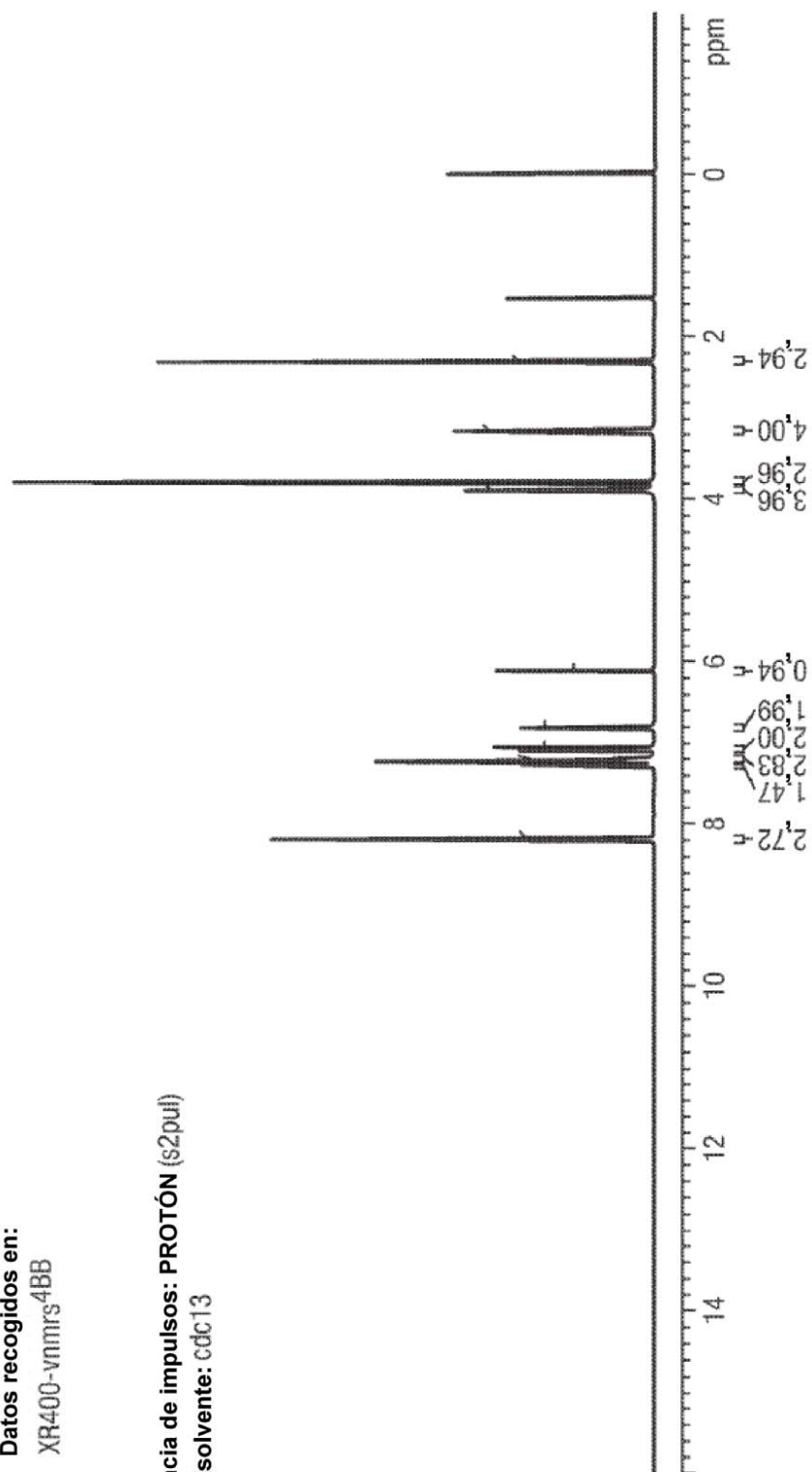
intravenosa.

- 5 11. Un compuesto, una composición o una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que la enfermedad está causada por una especie de *Aspergillus*.
12. Un compuesto, una composición o una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que la enfermedad está causada por un dermatofito fúngico, o en la que la enfermedad es aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o asma.
- 10 13. Un kit que comprende, en mezcla o en recipientes separados, un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un segundo agente antifúngico como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.
- 15 14. Un método para controlar una enfermedad fúngica en una planta, método que comprende aplicar en el locus de la planta un compuesto que es:
2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícola-mente aceptables; y
opcionalmente un segundo agente antifúngico.
- 20 15. Uso de un compuesto, compuesto que es:
2-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-il)-*N*-(4-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oxoacetamida o una de sus sales agrícola-mente aceptables;
25 opcionalmente junto con un segundo agente antifúngico, como fungicida agrícola.

Fig. 1

Datos recogidos en:
XR400-vnmrs4BB

Secuencia de impulsos: PROTÓN (s2pul)
Disolvente: cdc13



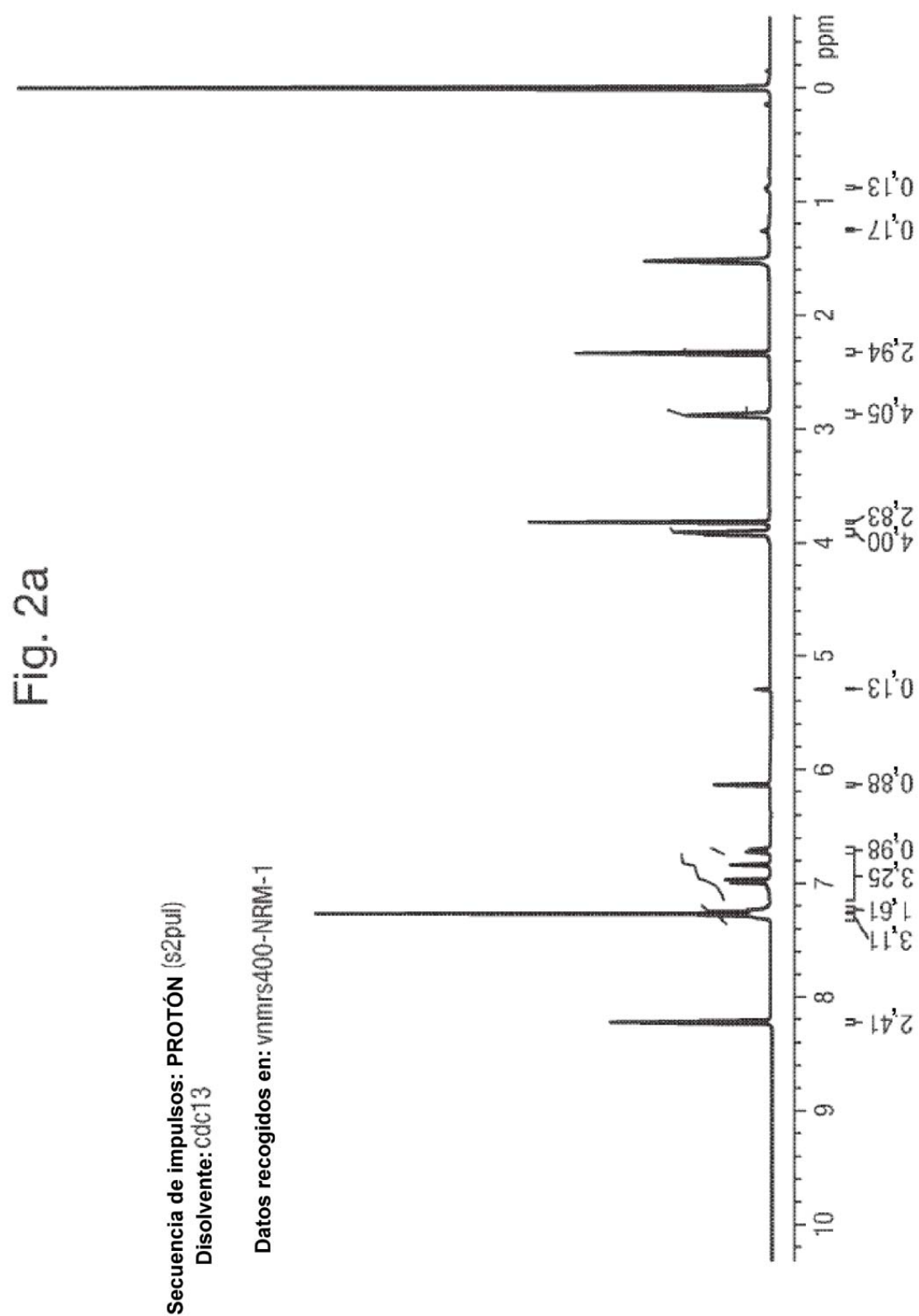


Fig. 2b

Datos recogidos en:
MR400-vnmrs400

Secuencia de impulsos: PROTÓN(s2pul)
Disolvente: cdc13

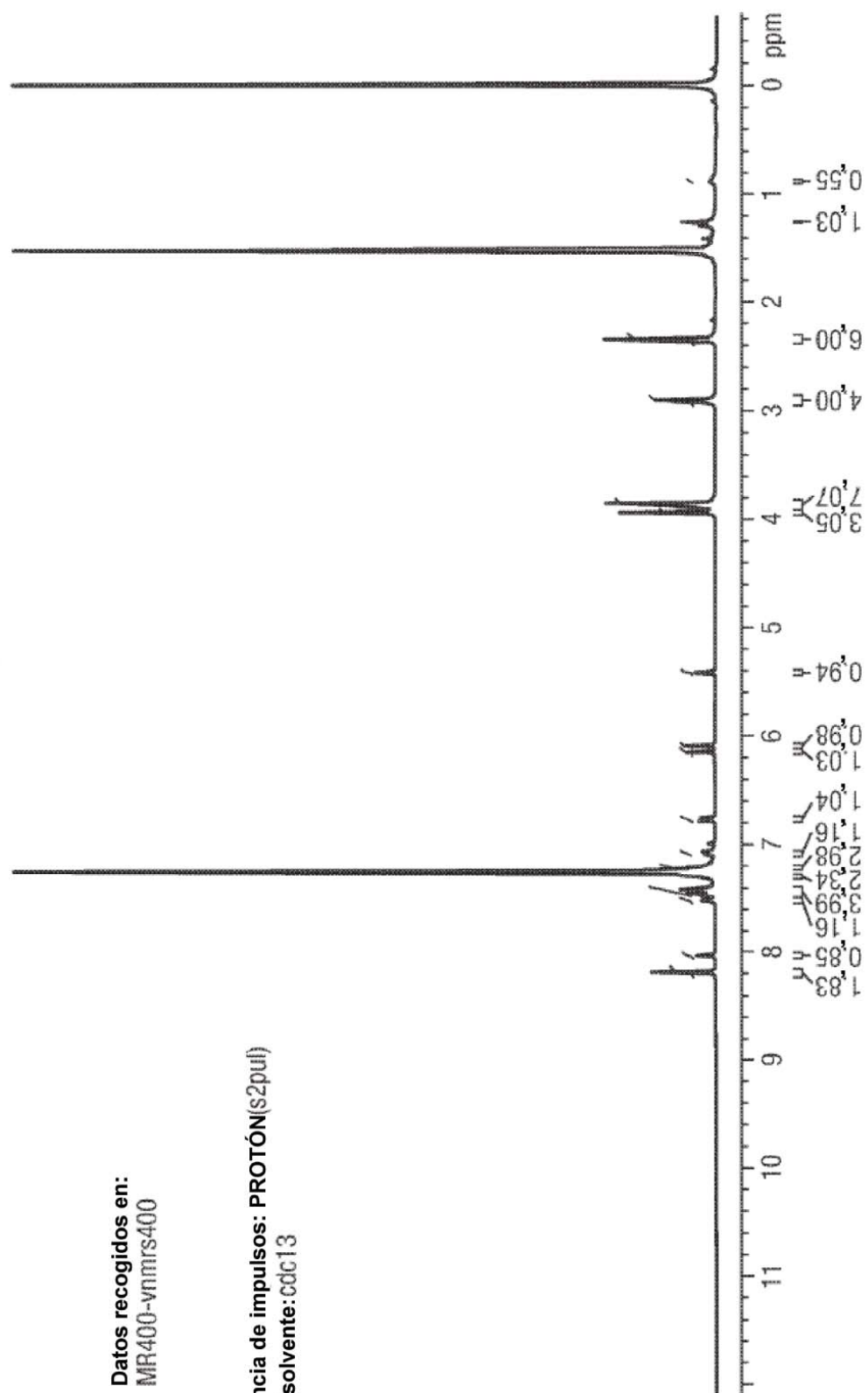


Fig. 3

Disolvente: cdc13
 Agilent 400-MRDD2
 Experimento: PROTÓN

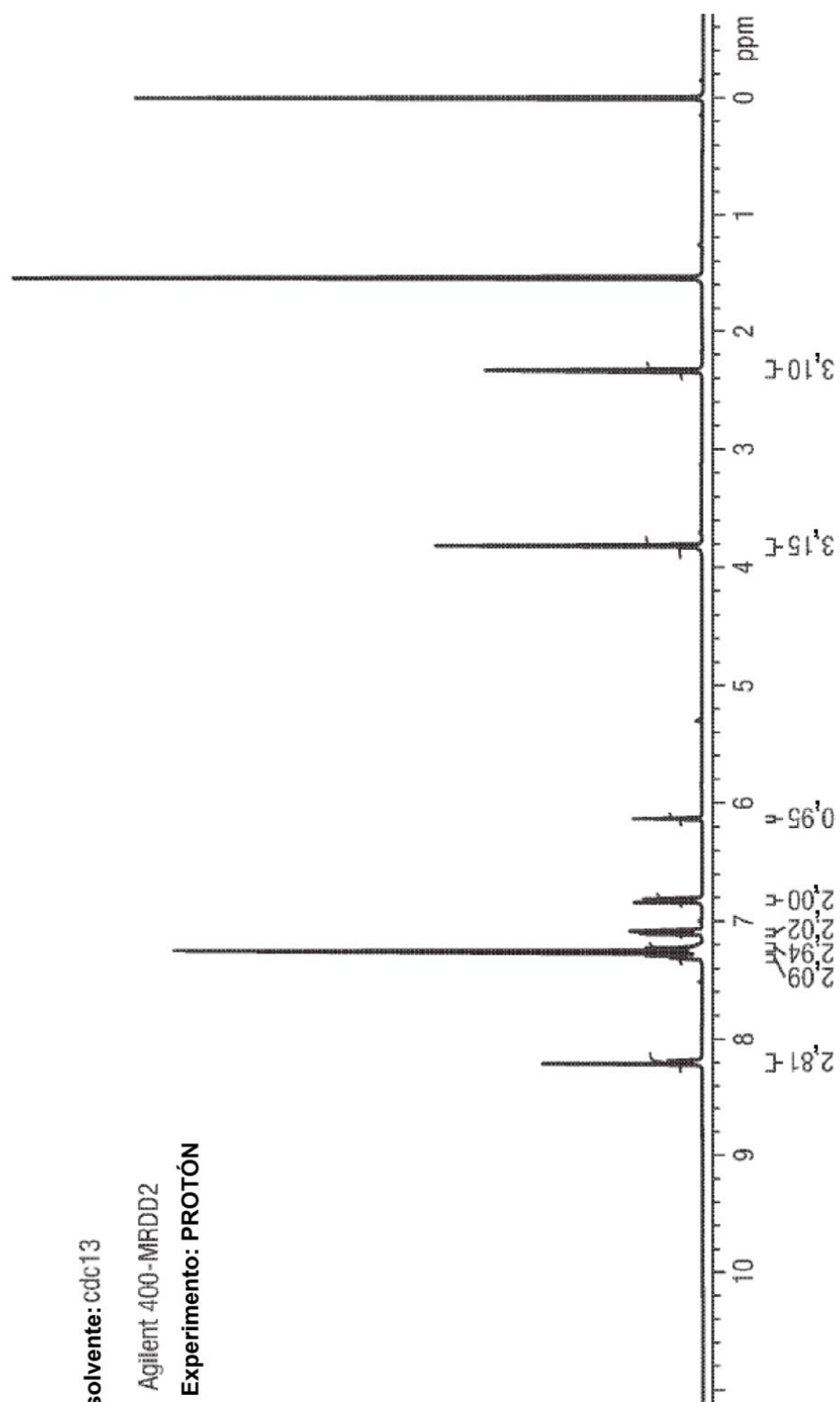
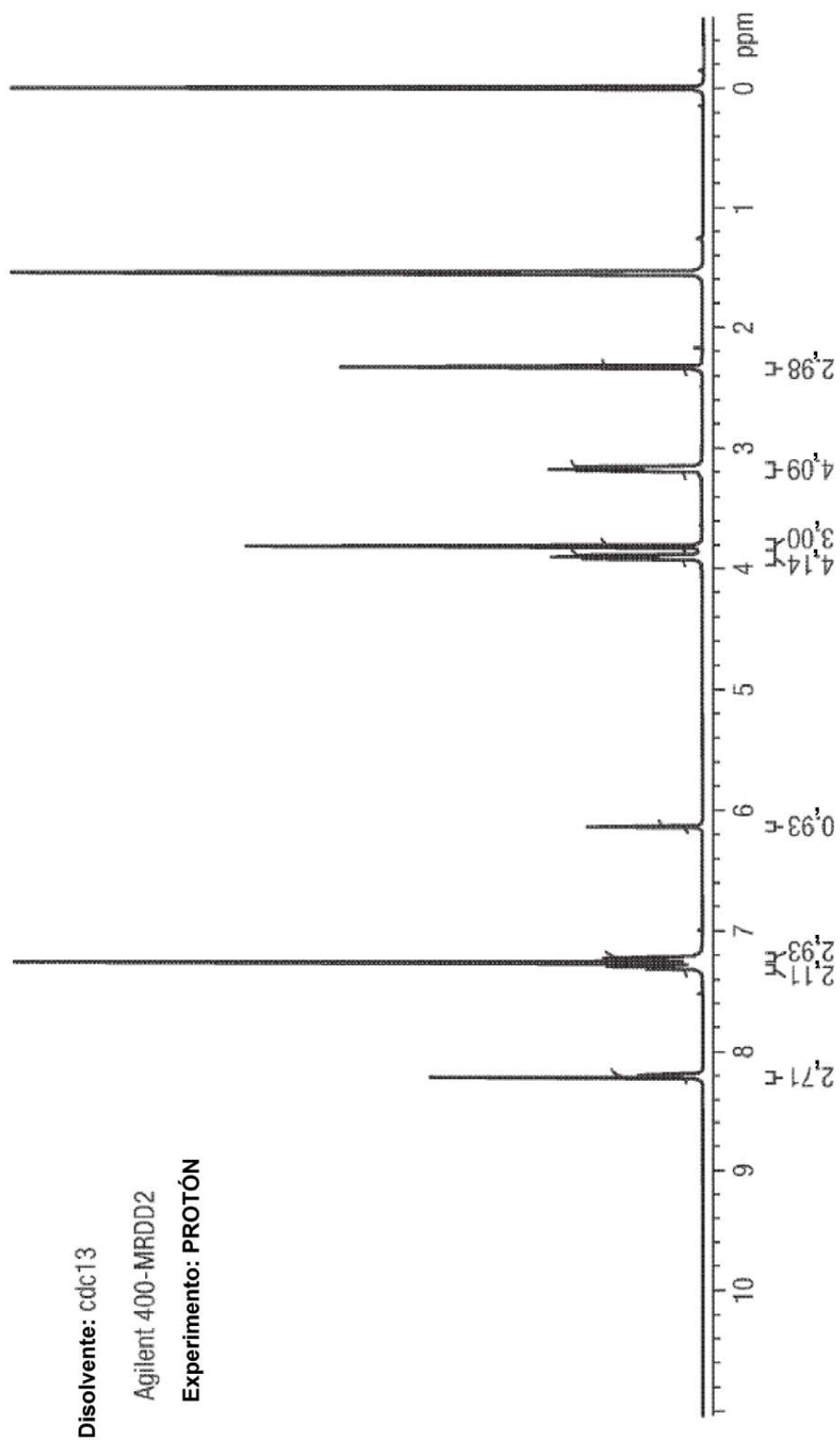


Fig. 4



Disolvente: cdc13
 Agilent 400-MRDD2
 Experimento: PROTÓN

Fig. 5

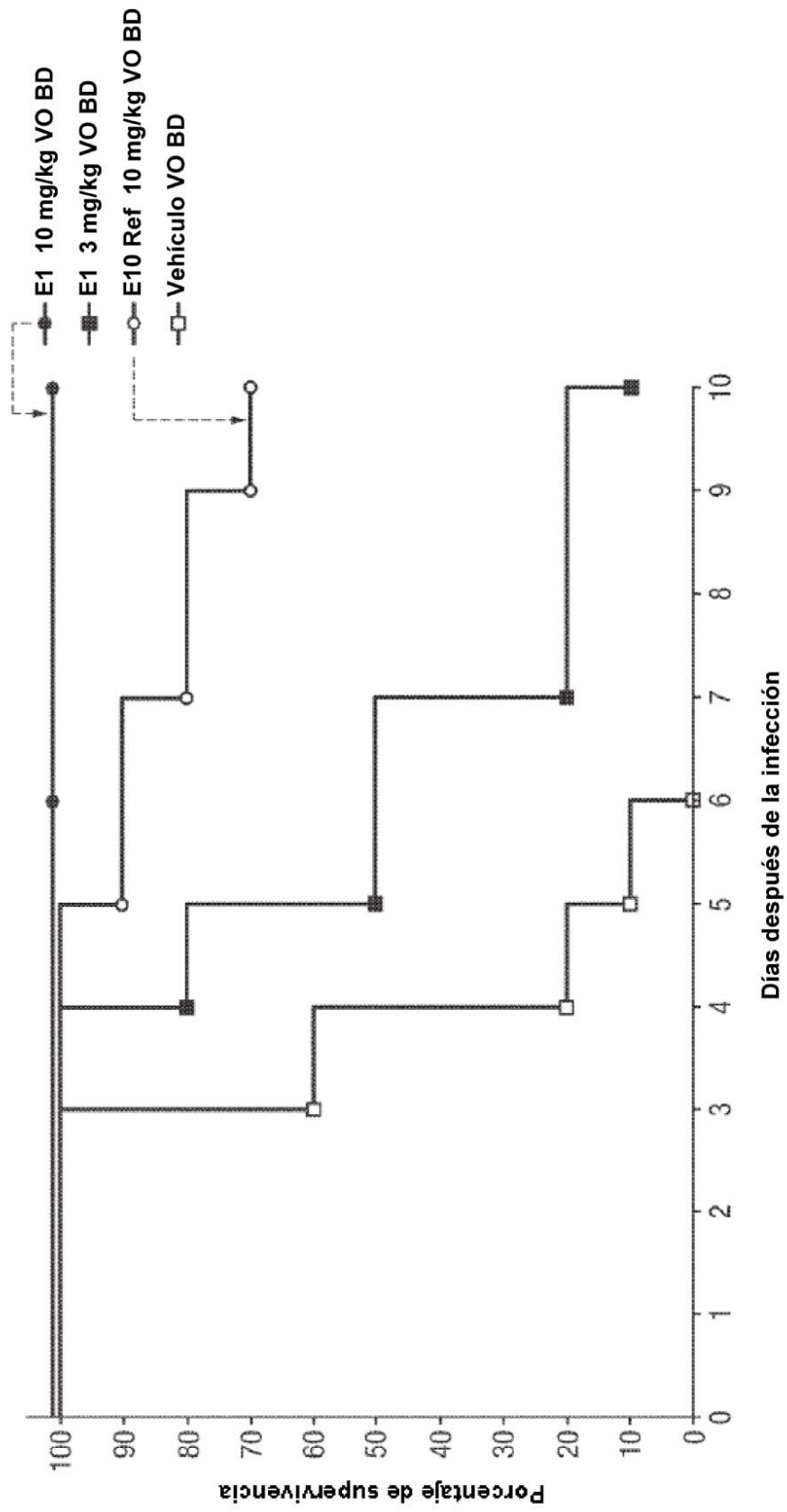


Fig. 6

