



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0610423-1 B1



(22) Data do Depósito: 01/05/2006

(45) Data de Concessão: 10/11/2020

(54) Título: SAL DE MONO-LISINA DE DI-HIDROGÊNIO FOSFATO DE ((2R, 3R)-3-(4-(4-CIANOFENIL)-TIAZOL-2-IL)-2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-IL OXI)METILA, SOLVATOS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS, USO DO DITO SAL PARA TRATAR INFECÇÕES FÚNGICAS E PROCESSOS PARA PREPARAR DITOS SAL E SOLVATO

(51) Int.Cl.: C07D 405/14; C07D 417/06; C07C 229/26; A61K 31/4196; A61K 31/427; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/05/2005 US 60/676,932.

(73) Titular(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

(72) Inventor(es): QI GAO; CHUNG-PIN H. CHEN; MICHAEL G. FAKES; YADAGIRI R. PENDRI; SUSANNE KIAU; BLISSE VAKKALAGADDA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2006309435 de 01/05/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/118351 de 09/11/2006

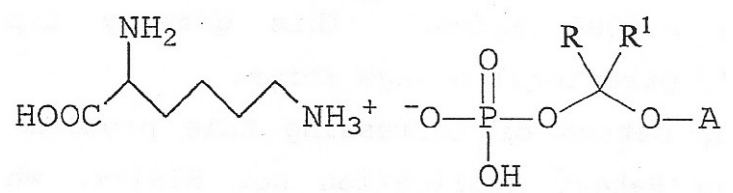
(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/10/2007

(57) Resumo: SAIS DE MONO-LISINA DE COMPOSTO DE AZOL. São fornecidos sais de mono-usina de composto de triazol tendo um grupo hidróxi secundário ou terciário. Mais particularmente, os novos compostos de sal de mono-lisina de triazol solúveis em água antifúngicos, ou solvatos dos mesmos, são fornecidos com a seguinte fórmula geral I: onde A na fórmula I representa a porção não-hidróxi de um composto de triazol antifúngico do tipo contendo um grupo hidroxila secundário ou terciário. R e R1 na fórmula I podem ser um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo de um a seis átomos de carbono. O novo composto de azol solúveis em água são úteis para o tratamento de infecções fúngicas e podem ser administrados por via oral, tópica e parenteral. (I)

“SAL DE MONO-LISINA DE DI-HIDROGÊNIO FOSFATO DE ((2R, 3R)-3-(4-(4-CIANOFENIL)-TIAZOL-2-IL)-2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)BUTAN-2-ILOXI)METILA, SOLVATOS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS, USO DO DITO SAL PARA TRATAR INFECÇÕES FÚNGICAS E PROCESSOS PARA PREPARAR DITOS SAL E SOLVATO”

Campo Técnico

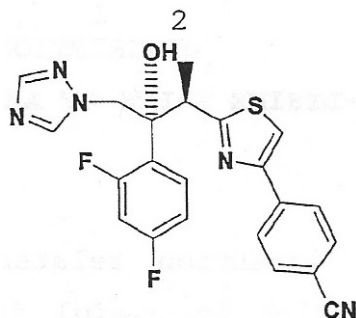
[001] A presente invenção diz respeito a novos compostos de azol solúveis em água que são úteis para o tratamento de, por exemplo, infecções fúngicas sistêmicas graves e que seja adequado para administração por via oral, tópica e parenteral. Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a novos fármacos de sais solúveis em água que tenham a fórmula geral I:



[002] Na fórmula I, cada um de R e R¹ é um hidrogênio ou um grupo alquila (C₁-C₆), e A é a porção não-hidróxi de um composto de triazol antifúngico do tipo que contêm um grupo hidróxi secundário ou terciário. A presente invenção inclui também compostos solvatos aceitáveis dos compostos sal de fórmula I, métodos de uso e processos de produção do mesmo.

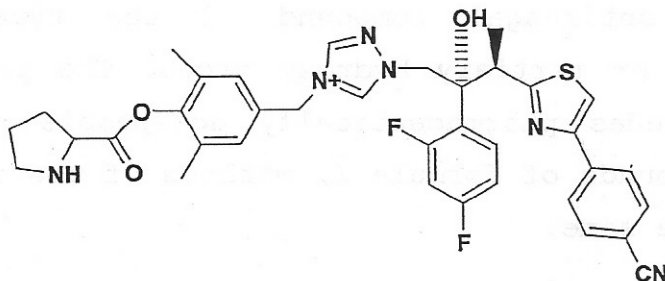
Antecedentes da Técnica

[003] Os compostos de triazol antifúngicos são conhecidos na técnica. Das várias classes conhecidas, uma classe potente particularmente contém um grupo hidroxila terciário. Por exemplo, a Patente US nº 5.648.372 divulga que o composto de (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)triazol-2-il]-2-(2,4-difluor-fenil)-1-{1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol tem atividade antifúngica. Os compostos da Patente US nº 5.648.372 encontram-se abaixo.

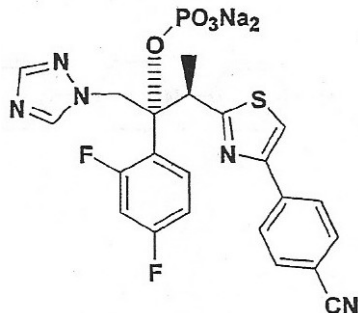


[004] No entanto, a utilidade desta classe de compostos é limitada pela baixa hidrossolubilidade. Por exemplo, a solubilidade do referido composto de triazol em água a pH de 6,8 é de 0,0006 mg/mL. Isto dificulta enormemente o desenvolvimento de formas farmacêuticas parenterais adequadas.

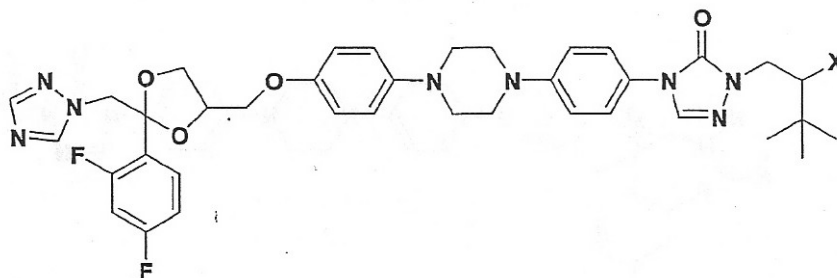
[005] Um método de resolver este problema é divulgado no Pedido de Patente Européia nº 829478, onde a hidrossolubilidade de um agente antifúngico azol é aumentada anexando um aminoácido ligado à porção azol da molécula (como mostrado abaixo).



[006] Alternativamente, WO 97/28169 revela que uma fração fosfato pode ser ligada diretamente à porção hidroxila terciária do composto antifúngico, por exemplo, o composto com a fórmula indicada abaixo.

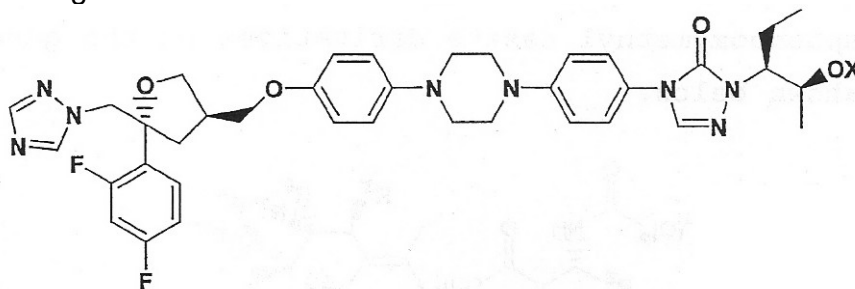


[007] Por outro lado, a Patente US nº 5.707.977 e WO 95/19983 divulgam fármacos solúveis em água que tenham a fórmula geral mostrada abaixo.



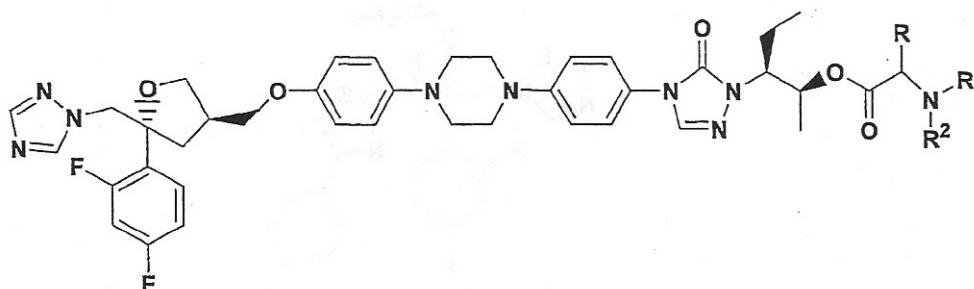
[008] Na fórmula acima, X é $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ou de uma éster facilmente hidrolisável $\text{OC}(\text{O})\text{RNR}^1\text{R}^2$.

[009] Em contraste, WO 95/17407 divulga fármacos de azol solúveis em água de fórmula geral mostrada abaixo.

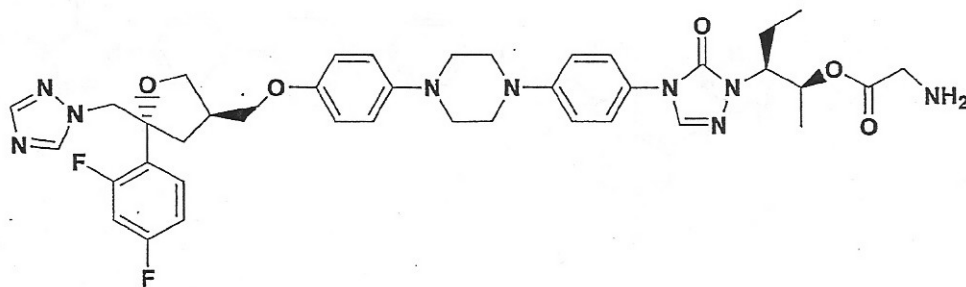


[0010] Na fórmula acima, X é $\text{P}(\text{P})(\text{OH})_2$, $\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)_n-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ou $\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}^1)_n-(\text{OCHR}^1\text{CHR}^1)_m\text{OR}^2$.

[0011] Outros compostos de azol têm sido propostos. Por exemplo, WO 96/38443 divulga fármacos de azol solúveis em água de fórmula geral mostrada abaixo.

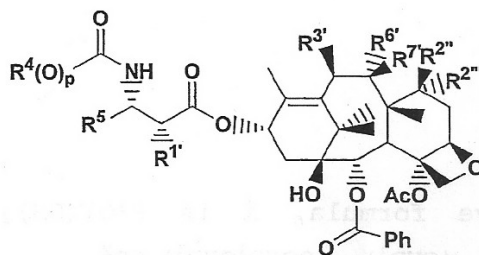


[0012] A patente US nº 5.883.097 divulga fármacos de azol de aminoácidos solúveis em água, como o éster de glicina, conforme mostrado abaixo.



[0013] A introdução da fração fosfonoximetila em fármacos contendo hidroxila é divulgada como um método para preparar fármacos solúveis em água de fármacos contendo hidroxila.

[0014] O Pedido de Patente Européia nº 604910 divulga derivados de fosfonoximetila taxano de fórmula geral, como mostrado a seguir.

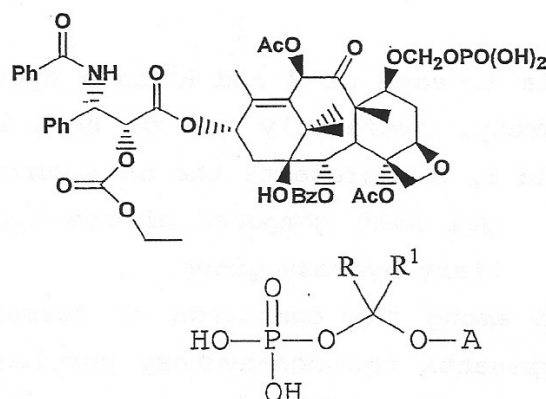


[0015] Na fórmula acima, pelo menos um de $R^{1'}$, $R^{2''}$, $R^{3'}$, $R^{6'}$ ou $R^{7'}$ é $\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$. O Pedido de Patente Européia nº 639577 divulga derivados de fosfonoximetila taxano de fórmula $t\text{-}[\text{OCH}_2(\text{OCH}_2)_m\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2]_m$, onde T na fórmula é uma fração taxano que apresenta no átomo de carbono C13 um grupo substituído 3-amino-2-hidroxiopropanoilóxi, n é 1, 2 ou 3, m é zero ou um número inteiro de 1 a 6, inclusive.

[0016] WO 99/38873 divulga os pró-fármacos de O-fosfonoximetil éter de um abridor de canais de potássio de diaril 1,3,4-oxadiazolona.

[0017] Golik, J. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 6, pág. 1837-1842 (1996) divulga novos fármacos solúveis em água de paclitaxel, como mostrado abaixo.

[0018] A patente US nº. 6.362.172 divulga fármacos de azol solúveis em água que tenham a fórmula geral mostrada abaixo.

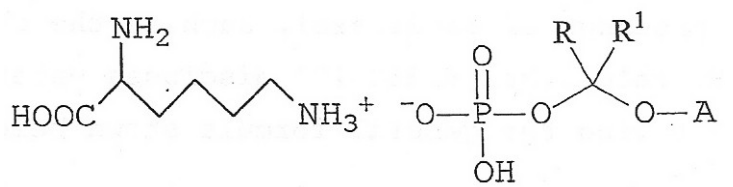


[0019] Na fórmula acima, A é a porção não-hidróxi de um composto de triazol antifúngico do tipo que contêm um grupo hidróxi secundário ou terciário, R e R¹, são cada um independentemente, hidrogênio ou alquila (C₁-C₆).

[0020] No entanto, os fármacos da Patente US nº 6.362.172 não podem ser facilmente utilizados para a administração oral.

Divulgação da Invenção

[0021] Foi descoberto que de os sais de mono-lisina de compostos de fosfato anti-fúngicos de triazol contendo um grupo hidroxila secundário ou terciário, incluindo diidrogênio fosfato ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)triazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila, tem inesperadamente propriedades superiores aos anteriormente divulgados. Especificamente, a presente invenção refere-se a sais de mono-lisina dos compostos, ou solvatos aceitável dos mesmos, de fórmula I:

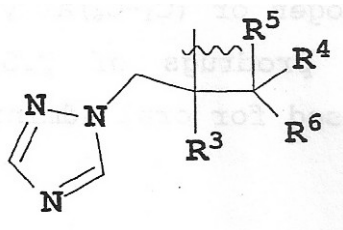


[0022] Na fórmula I, cada um de R e R¹ é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila (C₁-C₆), de preferência um ou ambos são hidrogênio. Também na fórmula I, A representa a porção não-hidróxi de um sal de composto de triazol antifúngico do tipo que contêm um grupo hidróxi secundário ou terciário.

[0023] São preferidos entre os compostos de fórmula I aqueles onde A re-

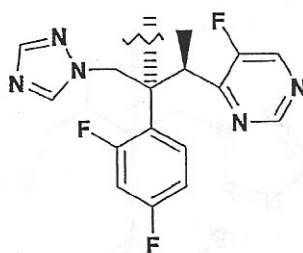
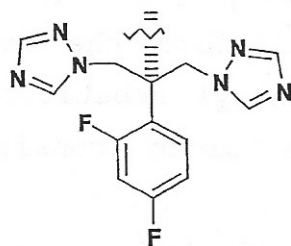
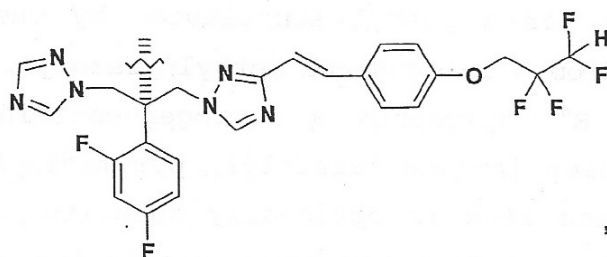
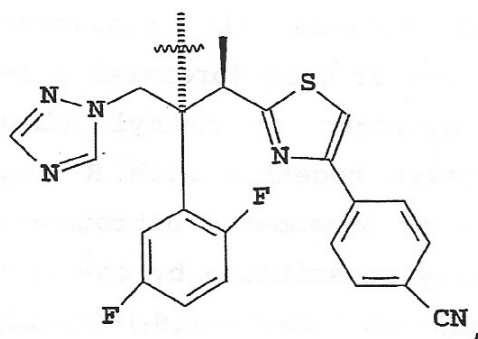
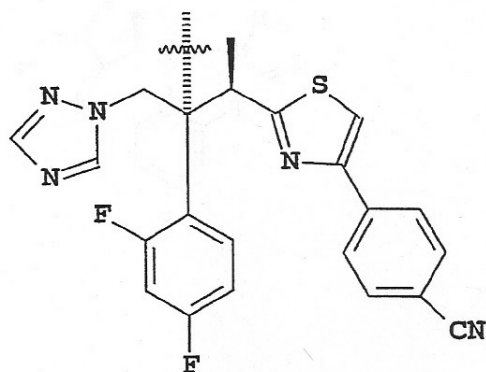
apresenta a porção não-hidróxi de um composto de triazol antifúngico do tipo que contém um grupo hidróxi terciário.

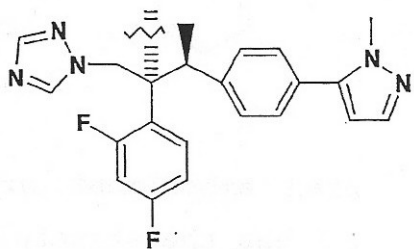
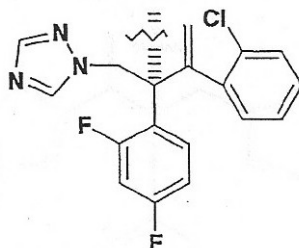
[0024] Em uma outra modalidade dos compostos de sal do tipo acima, A pode ser a fórmula (i):



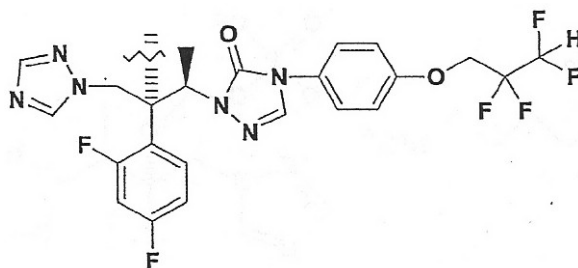
[0025] Onde R³ da fórmula (i) representa um grupo fenila substituído por um ou mais (de preferência 1-3) átomos de halogênio; R⁴ representa um hidrogênio ou metila (CH₃); R⁵ representa um hidrogênio, ou em conjunto com R⁴ pode representar =CH₂; R⁶ representa um anel de 5 a 6 membros contendo nitrogênio, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de um halogênio, =O, CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂, e uma fenila substituída por um ou mais grupos selecionados de CN e OCH₂CF₂CHF₂, ou uma fenila substituída por um ou mais grupos selecionados de um halogênio e metilpirazolila.

[0026] Quando R⁶ representa um heterocíclico contendo nitrogênio, tais exemplos incluem triazolila, pirimidinila, e tiazolila, onde cada anel é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de um grupo consistindo em um halogênio, =O, CH=CH-(C₆H₄)-OCH₂CF₂CHF₂, e uma fenila substituída por um ou mais grupos selecionados de um grupo consistindo em CN e OCH₂CF₂CHF₂, ou uma fenila substituída por um ou mais grupos selecionados de um grupo consistindo em um halogênio e metilpirazolila. Os exemplos de A incluem, mas não estão limitados a, o seguinte:

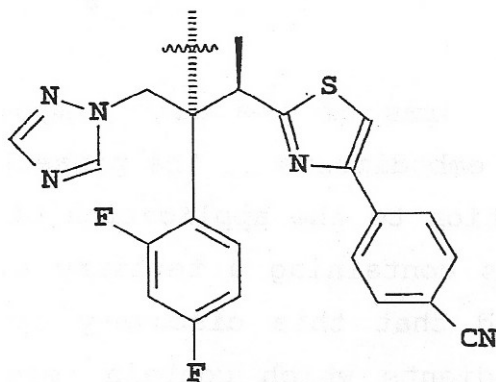


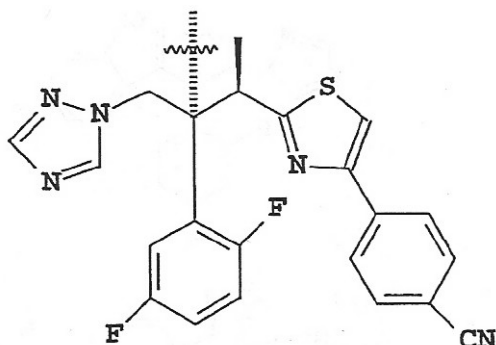


e

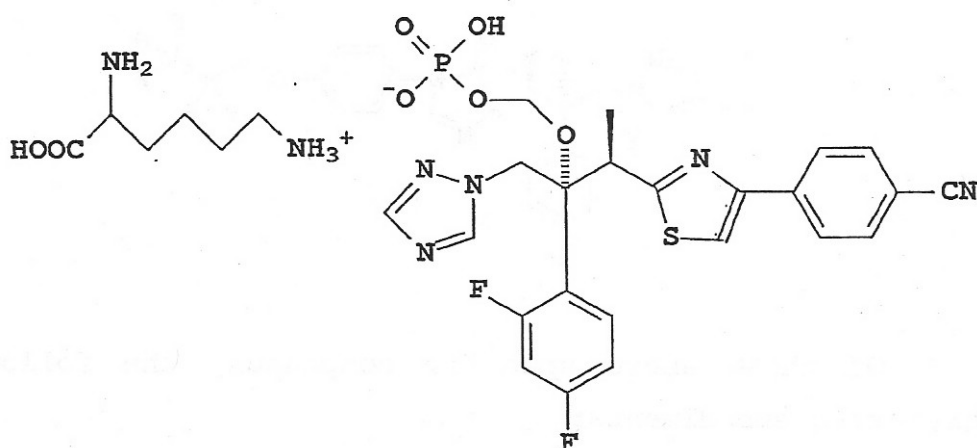


[0027] Desses compostos específicos acima, as seguintes modalidades são preferidas:



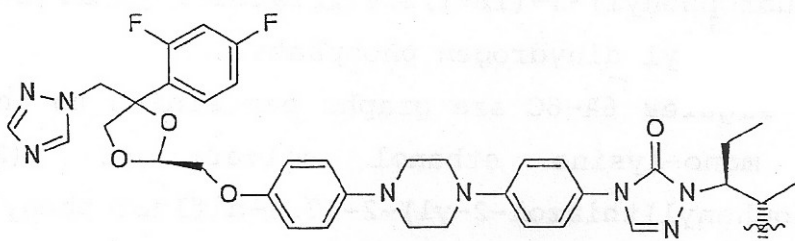
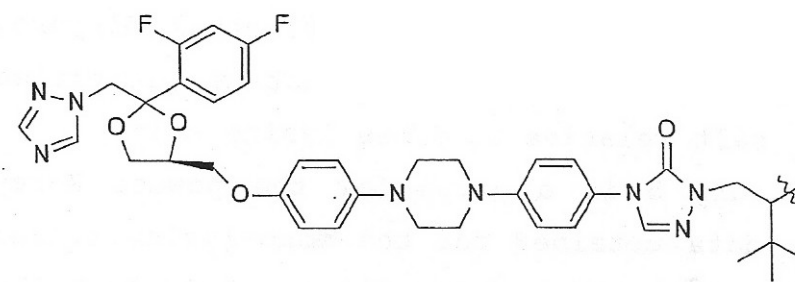
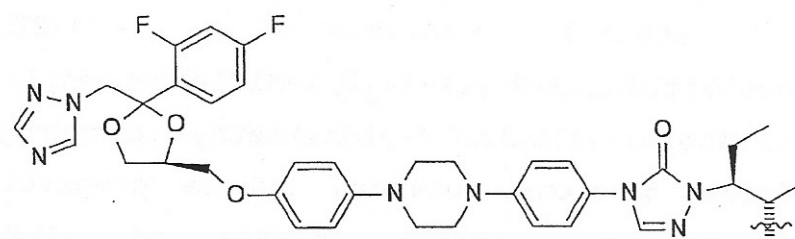
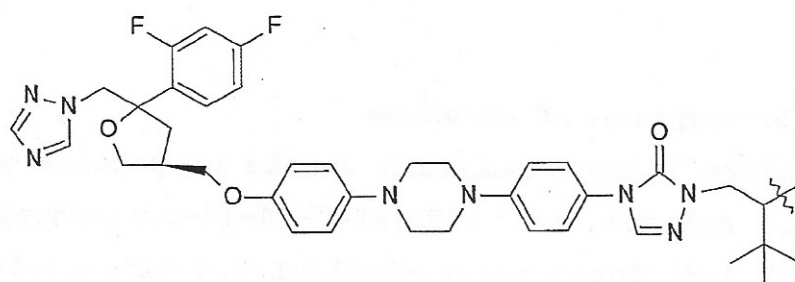
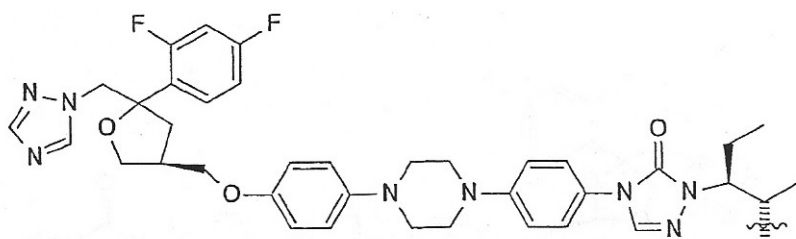


[0028] A modalidade mais preferida do composto de sal de mono-lisina de fórmula I possui a estrutura conforme mostrado abaixo.

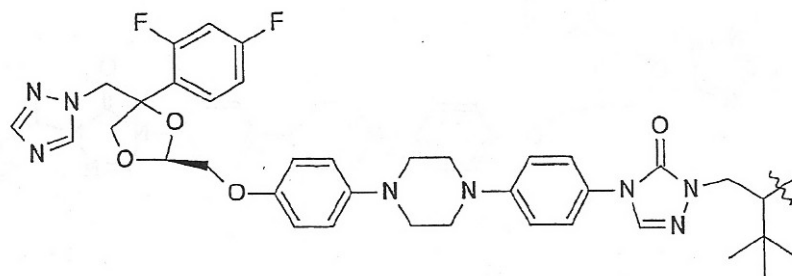


[0029] As formas de solvato do sal de compostos de fórmula I também são modalidades adicionais da presente invenção.

[0030] Além da aplicação da presente invenção a estruturas contendo um álcool terciário, também deve ser entendido que esta descoberta pode ser aplicada aos ingredientes antifúngicos que contêm álcoois secundários. Alguns exemplos da porção não-hidróxi de sal de compostos de triazol antifúngicos do tipo que contêm um grupo hidróxi secundário incluem, mas não estão limitados a o seguinte:



ou



Breve Descrição dos Desenhos

[0031] A Figura 1 mostra as propriedades de absorção de umidade de solvente de di-lisina etanol (2*R*,3*R*)-3- (4- (4-cianofenil) tiazol-2-il) -2- (2,4-difluorfenil)-1- (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidrogênio fosfonoxi)metoxi]butano.

[0032] A Figura 2 mostra as propriedades de absorção de umidade de solvente de etanol de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4- (4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0033] A Figura 3 mostra as propriedades de absorção de umidade de solvente de álcool isopropílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1- (1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi)metila.

[0034] A Figura 4 mostra as propriedades de absorção de umidade de solvente de sal de mono-lisina em relação a um sal de di-lisina.

[0035] A Figura 5 é um gráfico para os dados da difração de raios X de pó (PXRD) obtidos para o etanol de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil) tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi)metila.

[0036] As Figuras 6A a 6C são gráficos pertinentes aos dados de RMN para o etanol de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4- (4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0037] A Figura 7 é uma curva de varredura calorimétrica diferencial (DSC) o mono-lisina etanol diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0038] A Figura 8 é uma curva de análise térmica gravimétrica (TGA) para o

etanol de mono-lisina diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0039] A Figura 9 é um gráfico para os dados obtidos de PXRD para o álcool isopropílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi) metila.

[0040] A Figura 10 é uma curva DSC para o isopropil álcool de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0041] A Figura 11 é uma curva TGA para o álcool isopropílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil) tiazol-2-il) -2- (2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0042] A Figura 12 é um gráfico para os dados obtidos de PXRD para o álcool n-propílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0043] A Figura 13 é uma curva DSC para o álcool n-propílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil) -1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

[0044] A Figura 14 é uma curva TGA para o álcool n-propílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il) -2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

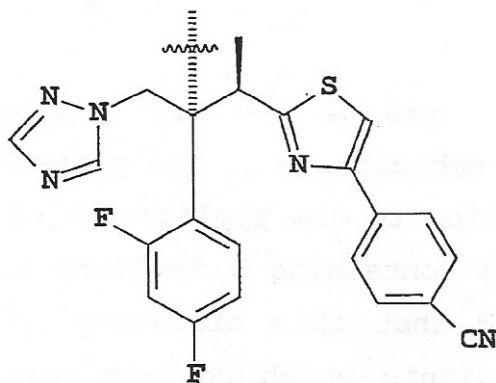
Melhor Modo para a Condução da Invenção

[0045] Os compostos de sal de mono-lisina de fórmula geral funcionam como "pró-fármacos" quando administrado *in vivo*, sendo convertido aoazol biologicamente ativo pai na presença de fosfatase alcalina. Além disso, o composto de sal de mono-lisina de fórmula geral I tem inesperadamente melhor estabilidade física com baixa higroscopicidade, o que leva a uma melhor manipulação durante a produção, mantendo ao mesmo tempo solubilidade adequada, tornando os pró-fármacos ade-

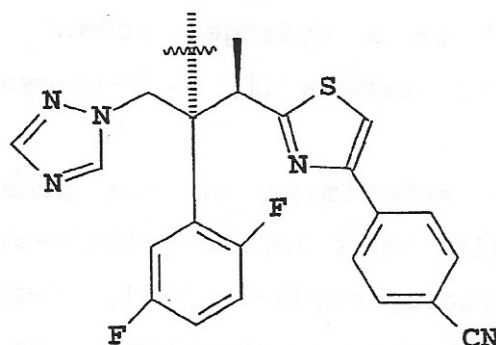
quados para uso por via oral, tópica e parenteral.

[0046] Os compostos de sal de mono-lisina da presente invenção podem ser hidcamundongos, solvatos ou não-solvatos. Estruturas cristalinas de várias formas isoestruturais de solvato também são possíveis. Por exemplo, tais formas de solvato incluem aqueles derivados de água, etanol, metanol, álcool isopropílico e álcool n-propílico. Além disso, os polimorfos cristalinos do sal de mono-lisina ou solvatos dos mesmos da presente invenção também são possíveis.

[0047] Preferíveis são os solvatos destes compostos quando A é:



ou



[0048] em que o primeiro destes compostos é o mais preferido.

[0049] Os sais de mono-lisina da presente invenção podem ser obtido como sólidos cristalinos de alta pureza com inesperadamente boa solubilidade e baixa higroscopicidade, o que leva a uma melhora da manipulação em comparação com os sais de di-lisina dos mesmos compostos. Por exemplo, o sal de mono-lisina da presente invenção pode ser um sal cristalizado de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-

(4-cianofenil) tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(li[iota]-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila.

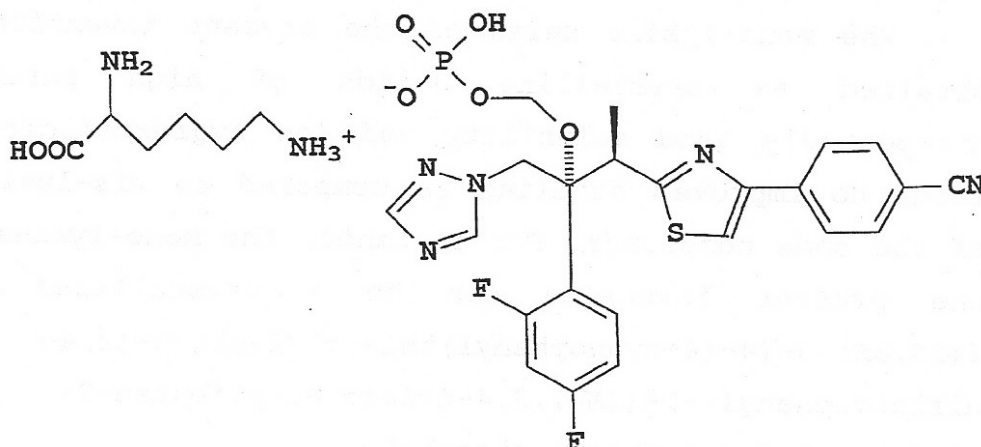
[0050] Como usado aqui "alquila (C₁-C₆)" refere-se a um grupo alifático saturado de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila e t-butila, n-pentila, n-hexila, etc.

[0051] O termo "halogênio", como usado aqui inclui cloro, bromo, flúor e iodo, preferencialmente cloro ou flúor, e mais preferencialmente flúor.

[0052] Como referido, cada um de R e R¹ de fórmula I pode ser um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo de um a seis átomos de carbono em comprimento. Por exemplo, R e/ou R¹ pode ser um grupo metila ou etila. De preferência, cada um de R e R¹ de fórmula I representa hidrogênio.

[0053] Além disso, R³-R⁶ da fórmula (i) podem ser vários possíveis substituintes. Em uma modalidade, o sal de mono-lisina ou solvato do mesmo tem R³ sendo 2,4-difluorfenila. Em outra modalidade, R⁴ do sal de mono-lisina ou solvato do mesmo é metila quando R⁵ é um átomo de hidrogênio. Em ainda uma outra modalidade, R⁶ da fórmula (i) é 4-(4-cianofenil)-tiazol-2-ila.

[0054] Uma outra modalidade da presente invenção é um sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila, ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, como mostrado abaixo.



[0055] Os sais de mono-lisina e solvatos da presente invenção podem ser em forma cristalina, e utilizados na composição de produtos farmacêuticos sob a forma de comprimidos, cápsulas, em pó, em solução, suspensão, emulsão, pomada, loção, creme ou aspersão. Por exemplo, um fármaco pode incluir o solvato de etanol cristalino do composto de sal de mono-lisina.

[0056] Além disso, o sal de mono-lisina ou solvato de fórmula I surpreendentemente mantém a sua solubilidade aquosa em relação a forma sal de di-lisina, e tem melhorado inesperadamente devido à baixa higroscopicidade, o que lhe permite ser utilizado para a administração oral, bem como administração parenteral.

[0057] Além disso, os sais de mono-lisina e solvatos dos mesmos apresentam manipulação melhorada durante a fabricação e compactação (comportamento de compressão) em relação aos sais de di-lisina, e são, portanto, adequados para formas farmacêuticas sólidas (ou seja, um comprimido). Verificou-se que o sal de mono-lisina tem um índice de coesão inferior em comparação com a forma sal de di-lisina semelhante e índice de coesão em relação ao composto pai (ou seja, Ravucol). Os sais de mono-lisina e solvatos dos mesmos também apresentam maior e densidade volumétrica e aparente tipo tab quando comparado com a forma di-lisina. Assim, a forma de mono-lisina é viável para a compactação (em comprimidos), tem carga de fármacos reduzida, e tem a vantagem de menor sensibilidade às condições de alta umidade (com ou sem revestimento) versus a forma di-lisina. Além disso, os sais de mono-lisina e solvatos dos mesmos são estáveis em solução (tanto como uma substância fármaco como em formulação), podem ser isolados em forma cristalina e são facilmente convertidos para o fármaco *in vivo*.

[0058] O sal de mono-lisina e o solvato do mesmo também apresentam melhor estabilidade em estado sólido. A estabilidade em estado sólido aqui significa a estabilidade de API sob condições de conservação ambiente e/ou aceleradas. Por exemplo, o sal de mono-lisina e solvato do mesmo tem melhor manipulação, com

menor absorção de umidade (e sua extensão), em comparação com a di-lisina. Essas propriedades também conduzem a uma melhor manipulação e estabilidade a longo prazo (baixa umidade; menor degradação; etc).

[0059] O comportamento de umidade da absorção de sal de mono-lisina ou solvato do mesmo é comparável ao dos sais correspondentes de di-lisina ou solvato mesmo, em valores RH inferiores (por exemplo, 0% até 50% RH), mas é muito surpreendentemente inferior a maior valores RH acima de 50% RH (por exemplo, mudança de peso de 2 a 3% em RH 60% para monoetanolato de mono-lisina em relação a mudança de peso de 10% para monoetanolato de di-lisina). Comparado com o di-lisina sal de compostos, a composto de sal de mono-lisina tem melhorado inesperadamente manipulação e a absorção de umidade em alta umidade relativa e em altas temperaturas como pode ser visto nas Figuras 1-4.

[0060] A Figura 1 mostra o absorção de umidade de solvato etanol de di-lisina de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidro-gênio fosfonoxi) metoxi] butano. Mudança de peso (eixo y) versus umidade relativa (eixo x) é demonstrada, onde a adsorção é demonstrada por -○- e a dessorção por -●-.

[0061] A Figura 2 mostra absorção de umidade de etanol de mono-lisina diidroênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil) tiazol-2-il)-2- (2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi)metila, onde a mudança de peso (eixo y) versus umidade relativa (eixo x) é demonstrada, onde a adsorção é demonstrada por -○- e a dessorção por -●-.

[0062] A Figura 3 mostra absorção de umidade de solvato de álcool isopropílico de mono-lisina diidroênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila, onde a mudança de peso (eixo y) versus umidade relativa (eixo x) é demonstrada, onde a adsorção é demonstrada por -○- e a dessorção por -●-.

[0063] A Figura 4 mostra dados de absorção de umidade entre sal de mono-lisina comparada a forma di-lisina (também conhecida como bis-lisina), onde a mudança de peso (eixo y) versus umidade relativa (eixo x) é demonstrada, a forma di-lisina representada por -◆-, e a forma mono-lisina representada por -▲-.

[0064] A Figura 5 apresenta a overlay de PXRD de sulfato de etanol de mono-lisina diidrogênio fosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil) tiazol-2-il) -2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila (exemplo 1), simulada de estrutura cristalina única versus que foi experimentalmente coletado da amostra.

[0065] As Figuras 6A-6C apresenta os dados de ressonância magnética nuclear para o exemplo 1. A Fig. 6A apresenta os dados H-1 RMN; a Fig. 6B apresenta os dados F-19 RMN; e a Fig. 6C apresenta os dados P-31 RMN.

[0066] A Figura 7 é uma curva DSC para o exemplo 1, onde o fluxo de calor (W/g) é o eixo y e a temperatura (°C) é o eixo x.

[0067] A Figura 8 é uma curva TGA para o exemplo 1 (peso (%) para o eixo y; a temperatura (°C) para o eixo x).

[0068] A Figura 9 apresenta o overlay de PXRD de solvato de álcool isopropílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila (Exemplo 5), simulada de estrutura cristalina única versus que foi experimentalmente coletado da amostra.

[0069] A Figura 10 é uma curva DSC para o exemplo 5, onde o fluxo de calor (W/g) é o eixo y e a temperatura (°C) é o eixo x.

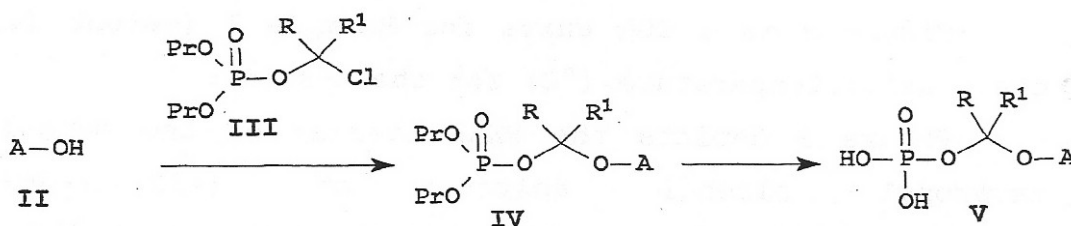
[0070] A Figura 11 é uma curva TGA para o exemplo 5 (peso (%) para o eixo y; a temperatura (°C) para o eixo x).

[0071] A Figura 12 apresenta o overlay de PXRD de solvato de n-propil de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi) metila (Exemplo [beta]), simulada de estrutura cristalina única versus que foi experimentalmente coletado da amostra.

[0072] A Figura 13 é uma curva DSC para o exemplo 6, onde o fluxo de calor (W/g) é o eixo y e a temperatura (°C) é o eixo x.

[0073] A Figura 14 é uma curva TGA para o exemplo 6 (peso (%)) para o eixo y; a temperatura (°C) para o eixo x).

[0074] Os sais de mono-lisina e solvatos dos mesmos da presente invenção podem ser produzidos através do seguinte esquema reacional geral. Neste método, A representa a porção não-hidróxi de um composto de triazol antifúngico do tipo que contém um grupo hidroxila secundário ou terciário, Pr representa um grupo convencional hidróxi-protetor, tais como t-butila, benzila ou alila, e R e R¹ são, cada um, independentemente hidrogênio ou um grupo alquila (C₁-C₆). Mais preferivelmente, R e R¹ são ambos hidrogênio.



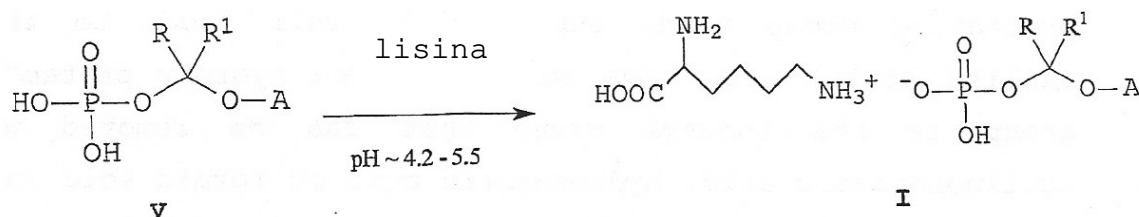
[0075] Para definir o método, o antifúngico pai de interesse, II, é convertido para o fosfato éster intermediário IV (o primeiro intermediário), por O-alkilação com cloreto intermediário III, na presença de uma base adequado. A base adequada pode ser hidreto de sódio, hidreto de potássio, amida de sódio, t-butóxido de sódio, t-butóxido de potássio, di(trimetilsilil)amida de sódio, di(trimetilsilil)amida de potássio, ou uma combinação das mesmas, tais como hidreto de sódio acrescido de di(Trimetilsilil)amida de sódio. Esta etapa reacional pode ser realizada em um solvente orgânico inerte, como tetraidrofurano, metil-tetraidrofurano, metil t-butil-éter, dietil éter ou dimetilacetamida, a uma temperatura de cerca de 0° a 50°C, de preferência mais de cerca de 20° a 40°C, e de preferência mais de cerca de 40°C. A base mais preferível é hidreto de sódio e o solvente mais preferido é tetraidrofurano. R mais preferível é hidrogênio e, o mais preferido R¹ é também hidrogênio.

[0076] O éster fosfato intermediário IV é então submetido a uma etapa de

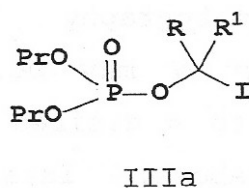
desproteção convencional para remover a proteção grupos hidroxila-Pr e, em seguida, formando o (segundo) intermediário de fórmula V (veja T.W. Greene et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Son (1991); incorporado aqui por referêncica). Os reagentes utilizados em tais etapas dependerão do grupo especial hidroxila-protetor utilizado, mas será bem conhecido por aqueles versados na técnica. O grupo hidróxi-protetor mais preferível é o grupo t-butila. Que podem ser removidos com ácido trifluoracético, ácido clorídrico ou ácido fórmico, de inertes solvente orgânico. Os inertes solventes orgânico pode ser, por exemplo, cloreto de metileno, dicloroetano, metilbenzeno ou trifluormetil benzeno. No caso da etapa de desproteção preferida com o butil éster di-terciário, que é preferida para fazer a etapa de desproteção em ácido trifluoracético em cloreto de metileno, a uma temperatura de cerca de 0 ° a 40°C, a temperatura mais preferível é de cerca de 0-5°C.

[0077] O produto intermediário V pode, então, ser recuperado e purificado por processos convencionais, como a cromatografia de coluna de fase reversa C-18 ou extração com solvente. O produto intermediário V pode ser, naturalmente, convertido por meios convencionais a um sal farmaceuticamente aceitável, como descrito acima. O produto intermediário V é, então, misturado com uma lisina para obter a fonte de sal de mono-lisina da presente invenção.

[0078] Especificamente, o produto intermediário V é dissolvido em um solvente (por exemplo, álcool menor) para formar a solução de ácido livre. Então, a solução de ácido livre (contendo produtos intermediários V) é aquecida e tratada com uma solução aquosa de lisina (ou seja, L-lisina), onde o pH é ajustado para ser entre cerca de 3,5 e cerca de 6,0, de preferência entre cerca de 4,2, e cerca de 5,5, para obter o produto final I. A variação restrita de pH ajuda em obter o sal puro de mono-lisina de fórmula I, sem contaminação da produção do sal de di-lisina.



[0079] A utilização do reagente purificado III resulta em teores muito baixos de intermediário IV (cerca de 10-35% rendimento) na reação acima, resultando em baixo rendimento geral do produto I. No entanto, quando uma fonte de íon iodeto é adicionada à etapa de O-alkilação da reação acima, o rendimento dos intermediários IV é inesperadamente aumentada a cerca de 90%, ainda assim, aumentando significativamente o rendimento do produto intermediário V. Acredita-se que a adição do íon iodeto pode resultar na constituição *in loco* do intermediário correspondente iodeto IIIa de fórmula:



[0080] e que a utilização deste reagente resulta em um grande aumento no rendimento do intermediário IV. Uma tentativa de substituir o referido intermediário IIIa diretamente para intermediários III na primeira etapa reacional acima, no entanto, não foi bem-sucedida, devido à diminuição da estabilidade de iodeto grandemente reagente IIIa comparação com o cloreto intermediário III. Um método alternativo que seja bem sucedida envolve utilizando iodo na etapa de O-alkilação juntamente com cloreto intermediário III na presença de uma base, como NaH (que também pode atuar como agente redutor para o iodo). Acredita-se que o iodo é reduzido ao íon iodeto que é converte então o cloreto intermediário III *in loco* ao iodo intermediário IIIa para facilitar esta etapa do processo. Os exemplos abaixo mostram a etapa de O-alkilação usando iodo elementar que é o método preferido de conduzir esta reação para obter o intermediário IV.

[0081] Formando o iodeto reagente IIIa *in loco* através da adição de uma fon-

te de íon iodeto ou pela reação de iodo e reagente III na presença de base forte, o grande aumento do rendimento do intermediário IV permite que o produto intermediário V seja obtido em rendimento enormemente aumentado. Isto leva, naturalmente, a um aumento do rendimento de mono-lisina e sais solvatos dos mesmos de fórmula I.

[0082] A fonte de íon iodeto é preferencialmente iodeto de sódio, mas pode também incluir iodeto de lítio, iodeto de cézio, iodeto de cádmio, iodeto de cobalto, iodeto de cobre, iodeto de rubídio, iodeto de bário, iodeto de zinco, e iodeto de cálcio. Aproximadamente 2 a 3 equivalentes do sal iodeto são geralmente utilizados por equivalente do composto original A-OH.

[0083] Quando iodo elementar é usado na etapa de acoplamento, cerca de 0,1 a 1,0 equivalente de iodo, de preferência 0,5 equivalente, é empregado por equivalente do composto de origem A-OH. As bases e solventes que são utilizados quando iodo ou íon iodeto é usado são as mesmas descritas acima, quando o reagente III é usado por si só.

[0084] Será entendido que, quando os grupos substituintes utilizados nas referidas reações contêm certos grupos funcionais sensíveis à reação, tais como grupos amino ou carboxilato de que poderiam resultar em efeitos reações secundárias indesejáveis, esses grupos podem ser protegidos por grupos protetores convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica. Grupos protetores adequados e os métodos para a sua remoção são ilustrados, por exemplo, na *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, 1991).

[0085] Será apreciado que, determinados produtos no âmbito da fórmula I que podem ter grupos substituintes que podem resultar na formação de isômeros óticos. Pretende-se que a presente invenção inclua no seu âmbito de aplicação todos os isômeros óticos, bem como misturas epiméricas, ou seja, ou formas R- ou S- ou racêmicas.

[0086] Os sais farmaceuticamente ativos ou solvatos dos mesmos da presente invenção podem ser usados sozinhos ou formulados como composições médicas ou farmacêuticas, além do ingrediente ativo triazol, um veículo, adjuvante ou solvente farmaceuticamente aceitável.

[0087] As composições farmacêuticas podem ser na forma sólida, como cápsulas, comprimidos, pó, etc, ou no estado líquido, como soluções, emulsões ou suspensões. Essas cápsulas, comprimidos, etc, podem conter uma formulação de liberação controlada. Essas formas sólidas, como a cápsulas de gelatina ou comprimidos, podem ser preparadas por qualquer das técnicas convencionais. Por exemplo, os compostos ativos podem ser incorporados a uma formulação que inclui veículos farmaceuticamente aceitáveis, como excipientes (por exemplo, amido, lactose), ligantes (por exemplo, gelatina, celulose, gomas), agentes desintegrantes (por exemplo, alginato, Primogel, e amido de milho), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, dióxido de silício), e edulcorantes ou agentes aromatizantes (por exemplo, glicose, sacarose, sacarina, salicilato de metila, e hortelã pimenta). Diversos revestimentos podem ser também preparados para as cápsulas e comprimidos para modificar os aromas, gostos, cores e formas das cápsulas e comprimidos. Além disso, veículos líquidos como os ácidos graxos, água estéril, polietileno glicóis, tensoativos não-iônicos e óleos comestíveis, como os óleos de milho, amendoim e rícino, como são adequados à natureza do ingrediente ativo e a forma particular de administração desejada. Os adjuvantes habitualmente utilizados na preparação de composições farmacêuticas podem ser vantajosamente incluídos, como agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes conservantes e anti-oxidantes, por exemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHA e BHT. As composições podem estar em formas de pronto uso ou em pó para reconstituição, no momento da distribuição com um veículo adequado, como a água estéril.

[0088] Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por compressão ou

moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessório. Comprimido comprimidos podem ser preparados por compressão em uma máquina adequada, o princípio ativo em uma forma seca, incluindo, mas não limitado a, em pó ou granulado, opcionalmente misturado com um veículo farmaceuticamente aceitável, o que pode incluir um ou mais de um lubrificante, diluente inerte, tensoativo ou agente dispersante, ou similares. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada, uma mistura de compostos em pó, umedecida com um líquido inerte diluente. A quantidade de ingrediente ativo encontrado na composição pode variar em função da quantidade de ingrediente ativo a ser administrado ao doente.

[0089] Além disso, como os sais de mono-lisina e/ou solvatos dos mesmos de fórmula geral I melhoram a manipulação durante o processamento, devido à baixa higroscopicidade, e boa solubilidade, a presente invenção pode ser administrada como uma formulação liofilizada. Além disso, tais propriedades permitem que a presente invenção seja administrada por uma variedade de meios. Administração aqui significa vários modos. Por exemplo, a administração pode ser por via oral, tópica ou parenteral (incluindo via intravenosa, intravascular, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, intra-esternal e técnicas de perfusão), onde a administração emprega uma quantidade antifúngica eficaz ou terapêutica do sal dos compostos. O indivíduo mamífero (por exemplo, humanos, cães, gatos, cavalos, porcos, etc) pode receber tal administração por via oral, tópica ou parenteral quando em necessidade da mesmo.

[0090] As soluções farmacêuticas adequadas para uso injetável estéril incluem soluções aquosas ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Os aditivos incluem um agente de dissolução (por exemplo, salicilato de sódio, acetato de sódio), o tampão (por exemplo, citrato de sódio, glicerina), agente isotônico (por exemplo, glicose) e estabilizan-

te (por exemplo, polietileno glicol). As soluções ou suspensões do sal ativo ou solvato como base livre podem ser preparadas em glicerol, líquido, polietileno glicóis, misturas dos mesmos em óleos, ou algum outro diluente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução de 1,3-Butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão a água, a solução de Ringer, e a solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como solventes ou meios suspensores. Sob condições normais de armazenagem e de utilização, estes preparativos contêm conservantes. Além disso, as composições injetáveis podem ser preparadas em dose unitária em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas e podem conter aditivos, como agentes suspensores, estabilizantes e dispersantes. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluida, ao ponto de ser facilmente acomodada em uma seringa. Deve ser estável nas condições de fabrico e de armazenamento e deve ser preservada contra a contaminação pela ação de microorganismos como bactérias. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, polioliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol líquido e polietileno-glicol), misturas adequadas, e óleo vegetal.

[0091] Além disso, as doses de administração podem variar. A dose a ser administrada depende, em grande medida, do composto em particular a ser utilizado, a composição formulada, a via de administração, a natureza e as condições do hospedeiro e a localização particular e organismo a ser tratado. A seleção da dosagem preferida particular e via de aplicação, é então deixada ao critério do médico ou veterinário e pode ser determinada por métodos de rotina.

[0092] Além disso, o número de administrações pode variar. Em geral, no entanto, os compostos sal ou solvato podem ser administrados por via oral ou parenteral de mamíferos hospedeiros em uma quantidade de cerca de 5 mg/dia a cerca de 1,0 g/dia. Estas doses são exemplares de caso médio, e pode haver casos nos

quais dosagens individuais superiores ou inferiores sejam necessárias, e estas doses estão dentro do âmbito desta invenção. Além disso, a administração dos compostos da presente invenção pode ser realizada tanto em dose única como dividida.

[0093] Quando administrado por via oral ou parenteral, alguém versado na técnica pode determinar quantidades adequadas do composto sal e o número de administrações.

[0094] Quando administrado por via oral, as quantidades adequadas do sal de compostos estão na faixa de 85 mg a 1.020 mg de, e em qualquer número de vezes entre uma vez ao dia a três vezes por dia.

[0095] Quando administrado por via parenteral, as quantidades adequadas do sal de compostos estão na faixa de 85 mg a 1.020 mg de, e em qualquer número de vezes entre uma vez ao dia a três vezes por dia.

[0096] Alternativamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um supositório ou pessário, ou eles podem ser aplicados topicamente em forma de loção, solução ou creme. Além disso, eles podem ser incorporados (a uma concentração de até 10%) em uma pomada consistindo em uma base de cera branca ou parafina macia e branca em conjunto com os estabilizantes e/ou conservantes necessários. Para a administração tópica, a composição pode ser aplicada às áreas afetadas duas a quatro vezes por dia, ou qualquer outra variação.

[0097] As formulações adequadas para a administração tópica incluem preparações líquidas ou semilíquidas adequadas para a penetração através da pele (por exemplo, linimentos, loções, pomadas, cremes ou pastas). Tais formulações tópicas podem incluir um ou mais agentes espessantes, umectantes, e/ou emolientes incluindo, mas não limitado a, goma xantana, petrolato, cera de abelha, ou polietileno glicol, sorbitol, óleo mineral, lanolina, esqualeno e similares. Por exemplo, em cremes ou loções, o sal inventivo ou solvato é suspenso ou dissolvido em, por exemplo, uma mistura de um ou mais dos seguintes itens: óleo mineral, monosteara-

to de sorbitano, polietileno glicol, parafina líquida, polissorbato 60, cetil ésteres cera, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água. Para formulações de pomada a contêm o sal ou solvato ativo, o ingrediente ativo é suspenso ou dissolvido em, por exemplo, uma mistura com um ou mais dos seguintes itens: óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, composto polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante e água. Uma quantidade tópica adequada de ingrediente ativo do sal ou solvato da presente invenção é 0,1 mg a 150 mg administradas uma a quatro, de preferência uma ou duas vezes por dia. Para a administração tópica, o ingrediente ativo pode incluir a partir de 0,001% até 10% p/p, por exemplo, de 1% para 2%, em peso, da formulação, embora possa compreender algo como 10% p/p, de preferência, mas não mais do que 5% p/p, e mais preferivelmente de 0,1% a 1% da formulação.

[0098] Os sais ou solvatos dos mesmos da presente invenção pode também ser administrado por via intranasal ou inalação e são convenientemente distribuídos sob a forma de apresentação de um inalador de pó seco ou de um aspensor de aerossol de um recipiente pressurizado, bomba, aspensor ou nebulizador com a utilização de um propulsor adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, um hidrofluoralcano como 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA 134A [marca] ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano (HFA 227EA [marca]), dióxido de carbono ou outros gases adequados. No caso de um aerossol pressurizado, a dose unitária pode ser determinada fornecendo uma válvula para distribuir uma quantidade medida. O recipiente pressurizado, bomba, aspensor ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão da sal ou solvato ativo, por exemplo, utilizando uma mistura de etanol e do propulsor como o solvente, o que pode adicionalmente incluir um lubrificante, por exemplo, trioleato de sorbitano. Cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, a partir de gelatina) para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados de maneira a conter uma mistura em pó de um composto da presente in-

venção e de um pó adequado básico, como lactose ou amido. Uma composição de pulverização, por exemplo, seria composta por um solução do novo sal (ou solvato do mesmo), de fórmula I com uma veículo líquido farmaceuticamente aceitável conforme mencionado acima. A pulverização pode ser usada também para administração tópica. A composição inalatória teria também o novo sal de mono-lisina ou solvato do mesmo de fórmula I, bem como um propulsor aceitável conforme mencionado acima.

[0099] Os sais de mono-lisina da presente invenção, ou solvatos dos mesmos, são úteis porque possuem atividades farmacológicas em animais, incluindo particularmente mamíferos e mais particularmente, seres humanos. Especificamente, o sal ou solvatos da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de infecções fúngicas tópicas, incluindo aquelas causadas por espécies de *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*. Além disso, eles são úteis para a prevenção ou tratamento de infecções da mucosa causadas por *Candida albicans*. Eles também podem ser utilizados na prevenção ou tratamento de infecções fúngicas sistêmicas provocadas, por exemplo, por espécies de *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Histoplasma Paracoccidioides*, ou *Blastomyces*.

[00100] Assim, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de tratamento de uma infecção fúngica que compreende administrar uma quantidade farmaceuticamente ou terapeuticamente eficaz do composto a um hospedeiro. O hospedeiro é particularmente um hospedeiro mamífero, e mais particularmente um ser humano doente.

[00101] A utilização dos sais ou solvatos dos mesmos da presente invenção como produtos farmacêuticos e a utilização dos compostos da invenção na produção de um medicamento para o tratamento de infecções fúngicas são também fornecidas.

[00102] A avaliação, *in vitro* da atividade antifúngica dos compostos da presente invenção pode ser realizada por determinação da concentração inibitória mínima (MIC). A MIC é a concentração de ensaio do composto que inibe o crescimento do microrganismo teste. Na prática, uma série de placas de agar, cada uma das mesmas com composto teste incorporado em uma determinada concentração, é inoculada com uma cepa de fungo e cada placa é, em seguida, incubada durante 48 horas a 37°C. As placas são analisadas para a presença ou ausência de crescimento de fungos, e as respectivas concentrações são observadas. Os microorganismos que podem ser utilizados no ensaio incluem *Candida albicans*, *Asperigillus fumigatus*, *Trichophyton sp.*, *R Microsporum sp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis*, e *Torulopsos galbrata*. Deve-se reconhecer que, como pró-fármacos, alguns sais ou solvatos dos mesmos da presente invenção podem não ser ativos no teste *in vitro*.

[00103] A avaliação *in vivo* de sais ou solvatos dos mesmos da presente invenção pode ser realizada em uma série de doses intraperitoniais ou por injeção intravenosa ou pela administração oral a camundongos que foram inoculados com uma cepa de fungo (por exemplo, *Candida Albicans*). A atividade é determinada por comparação da sobrevivência do grupo tratado de camundongos em diferentes doses após a morte de um grupo de camundongos não tratados. O nível de dose em que o compostos sal ou solvato teste fornece 50% de proteção contra o efeito letal da infecção é notado.

[00104] Os sais de mono-lisina ou solvatos dos mesmos da presente invenção inesperadamente aumentam a manipulação devido à baixa higroscopicidade embora mantendo boa solubilidade do composto antifúngico triazol de origem e também liberam os compostos bioativos (por exemplo, funcionado como um pró-fármaco). Por exemplo, conforme mostrado na Figura 2, existe uma mudança de peso de <2,5% pela adsorção e mudança de peso de <5% pela dessorção em RH

60% para a forma de etanol solvato. Como outro exemplo, há uma mudança de peso de <0,5% na adsorção e mudança de peso de <1% a RH 60% para o solvato de álcool isopropílico.

Exemplos

[00105] Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção, mas não pretendem ser uma limitação. As abreviaturas usadas nos exemplos são abreviaturas convencionais bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Algumas das abreviaturas utilizadas são as seguintes:

H	=	hora(s)
ta	=	temperatura ambiente
mmol	=	mmol(es)
g	=	grama(s)
THF	=	tetraidrofurano
mL	=	mililitro (s)
L	=	litro(s)
Et ₂ O	=	éter etílico
EtOAc	=	acetato de etila
TFA	=	ácido trifluoracético
CH ₂ Cl ₂	=	diclorometano
CH ₃ CN	=	acetonitrila

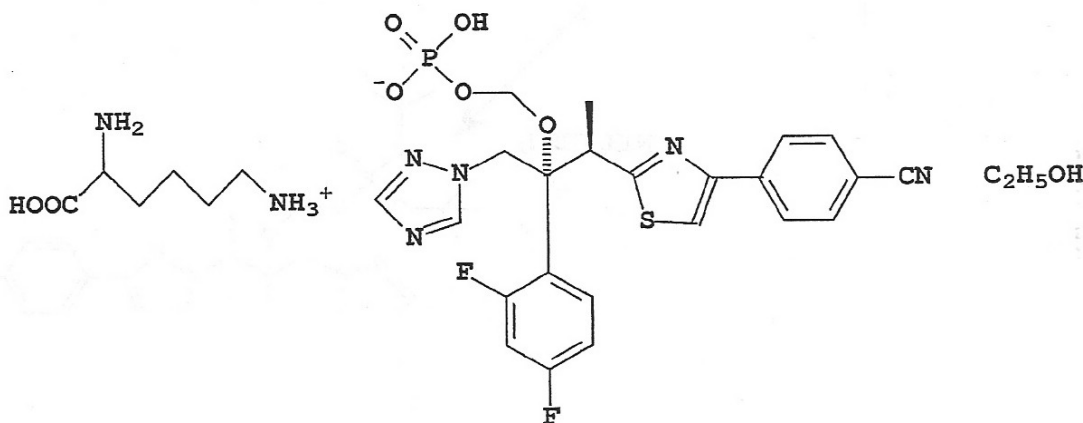
[00106] Nos seguintes exemplos, todas as temperaturas são dadas em graus centígrados (°C). Os pontos de fusão são determinados em um aparelho eletrotérmico e não são corrigidas. Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons (¹H RMN) são registradas em um espectrômetro Bruker -500, Bruker AM-300 ou Varian Gemini 300. Todos os espectros são determinados em CDCl₃ ou D₂O, salvo indicação contrária. Os deslocamentos químicos são relatados em unidades δ (ppm) em relação a tetrametilsilano (TMS) ou um pico de solvente referência e as

constantes de acoplamento interpróton são relatadas em Hertz (Hz). Os padrões de separação são designados como segue: s, singlete; d, duplete; t, triplete; q, quarteiro; m, multiplete; Br, picos largos; dd, duplete de dupletes; dt, duplete de tripletos; e app d, duplete aparente, etc. Os espectros de massa são registrados em um instrumento Kratos MS-50 ou Finnegan 4500 utilizando ionização química direta (DCI, isobuteno), bombardeamento atômico rápido (FAB), ou elétron íon spray (ESI).

[00107] A cromatografia de camada fina analítica (TLC) é realizada em placas de sílica gel pré-revestidas (60F-254) e visualizada usando luz UV, vapores de iodo, e/ou coloração por aquecimento com ácido fosfomolibdico metanólico. A cromatografia de fase reversa é realizada em uma coluna de vidro usando sílica gel C18 (Waters Corporation Preparative C18 125A) a pressões pouco acima de pressão atmosférica.

Exemplo 1

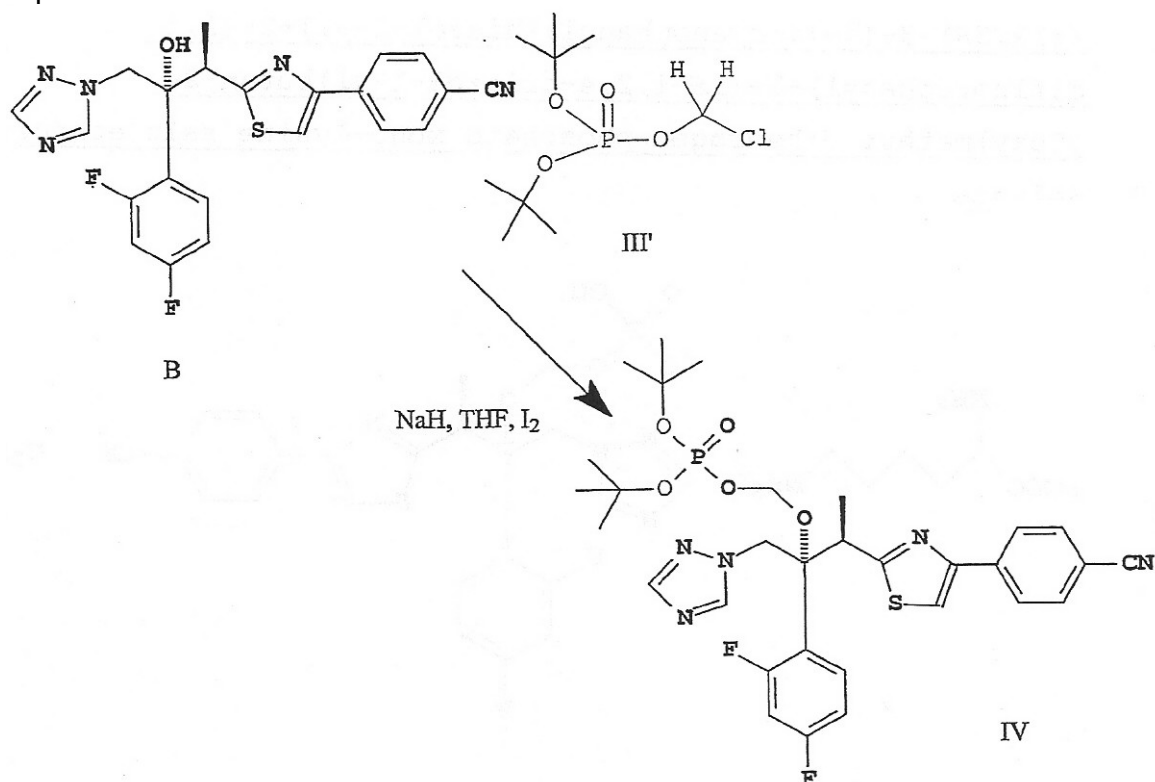
[00108] Solvato de etanol de sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)thiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil) -1-(1H-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi) metila



Etapa 1

[00109] Um balão de fundo redondo de 1 L seco em forno equipado com um agitador mecânico, adaptador de entrada de nitrogênio, funil de pressão equalizador de pressão ajustado com um septo de borracha e sonda de temperatura foi

carregado com hidreto de sódio (2,89 g, 0,069 mol, 60%) e THF (50 mL). A esta suspensão em agitação, (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil) tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-ol (fórmula B) (10 µg, 0,023 mol) em 30 mL de THF foi adicionado por gotejamento por 20 minutos à temperatura ambiente. Após agitação durante 45 minutos, uma solução de iodo (2,99 g, a 0,0115 mol) em THF (30 mL)), foi acrescentada por gotejamento por 10 minutos seguidos por gotejamento adição de compostos clorometil fosfato de di-terc-butila (fórmula III') (13,29 g, 0,035 mol, ~68% de pureza) durante 15 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas, a cerca de 41°C para completar a reação. A conclusão da reação foi julgada por HPLC em processo.

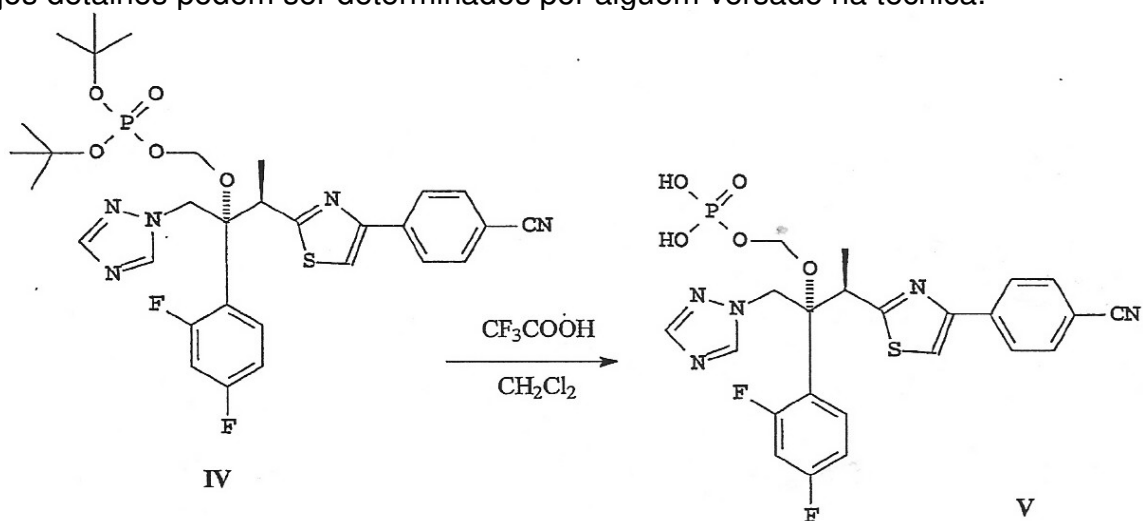


[00110] A mistura reacional foi vertida em água gelada (100 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com tiosulfato de sódio 10% (50 mL), a água (50 mL), salmoura (50 mL), secas sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo pálido (22,8 g, HPLC em processo: ~97% área).

O produto bruto (fórmula IV), foi utilizado "como tal" na Etapa B.

Etapa B

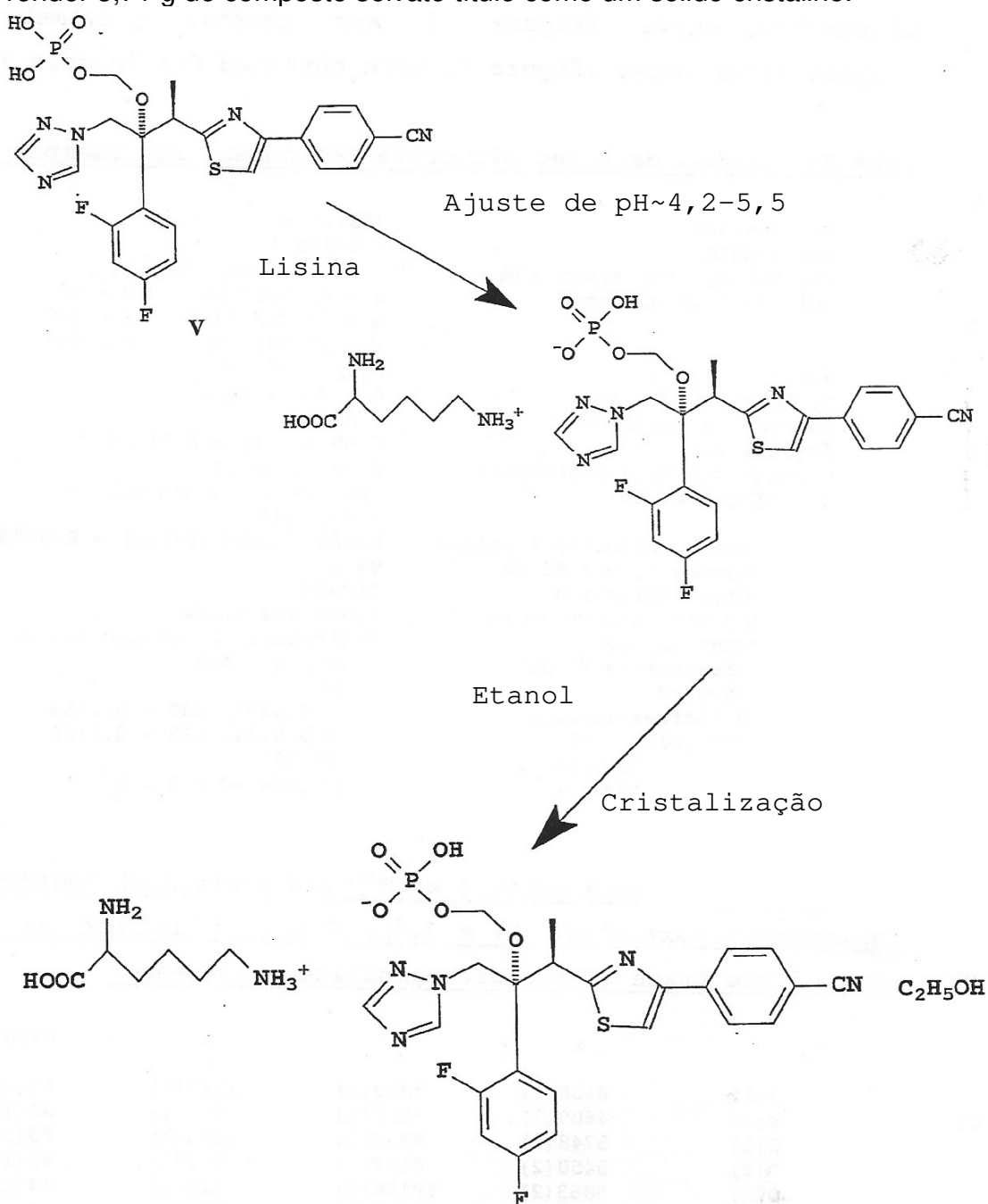
[00111] A um balão de fundo redondo equipado com agitador magnético, em banho frio, sonda de pH e entrada e saída de N₂ foi carregado o produto da Etapa A acima (fórmula IV) (7,5 g) em CH₂Cl₂ (23 mL) e levados a 0 °C. Para esta solução em agitação, ácido trifluoracético (8,8 mL) foi adicionado lentamente e agitado durante 3 horas para completar a reação. A conclusão da reação foi julgada por HPLC em processo. A mistura reacional foi vertida em uma solução fria de NaOH 2N (64 mL). A mistura reacional foi extraída com acetato de t-butila (2 x 65 mL) para remover todas as impurezas orgânicas. A camada aquosa contendo o produto di-sal de sódio foi tratada com carvão ativo (10 g) e filtrada através de um leito de Celite. O filtrado claro foi acidificado com HCl 1N para pH 2,5. O produto livre de ácido foi extraído em acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca sobre MgSO₄, filtrada, o filtrado foi concentrada sob pressão reduzida para render 3,39 g de produto bruto V. Alternativamente, em uma aspecto preferido da presente invenção, a Etapa B poderá ser realizada como um processo contínuo, cujos detalhes podem ser determinados por alguém versado na técnica.



Etapa C

[00112] O produto V obtido acima foi dissolvido em metanol (75 mL).

Com a solução livre de ácido, L-lisina (1,8 g) foi introduzida com o pH mantido em 4,2 a 5,5, e a mistura foi aquecida a 60°C por 4,5 h. A mistura reacional quente foi filtrada através de um leito de Celite. O filtrado foi concentrado a cerca de 5 mL, misturada com etanol (100 mL) e aquecida a 65°C para a cristalização do solvato de sal de mono-lisina. O solvato foi recolhido em um funil de Buchner e secas sob vácuo para render 3,71 g de composto solvato título como um sólido cristalino.



[00113] Os dados de difração de raios X de pó (PXRD) (ver Figura 5), dados de raios-X cristalográficos de monocristalinas (Tabelas 1-2) e os dados de espectro de ressonância magnética nuclear foram coletados (Figuras 6A, 6B, 6C), e uma curva de diferencial de digitalização calorimétrica (Figura 7) e curva de análise térmica gravimétrica (TGA) (Figura 8), foram obtidos para o exemplo 1.

Tabela 1: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o exemplo

1

Temperatura	293 (2) K
Comprimento de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorômbico, $P2_12_12_1$
Dimensões celulares unitárias	$a = 9,0314(1) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10,2534(1) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 38,7048(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3.584,16(7) \text{ Å}^3$
Z, densidade calculada	4, 1,371 kg V/m ³
Coeficiente de absorção	$1,819 \text{ mm}^{-1}$
Tamanho do cristal	0,60 x 0,18 x 0,04 mm
θ variação para tomada de dados	2,28 a $65,34^\circ$
Índices limitantes	$-9 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 12$, $-45 \leq l \leq 44$
Reflexões tomadas/únicas	19180/5953 [$R(\text{int}) = 0,0673$]
Integralidade para $\theta = 65,34$	98,2%
Correção de absorção	SADABS
Transmissão Máx. e mín.	1,000 e 0,664
Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em F^2
Dados/restrições/parâmetros	5953/0/459

Dimensionamento-de-ajuste em F^2	1,054
Índices Finais R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0409$, $wR2 = 0,1116$
Índices R (todos os dados)	$R1 = 0,0424$, $wR2 = 0,1128$
Parâmetro de estrutura absoluta	0,024(18)
Maior diferenc. pico e depressão	0,411 e -0,273 e.Å ⁻³

[00114] Tabela 2: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å $\times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do Tensor U_{ij} ortogonalizado

S(1)	6336(1)	3270(1)	1117(1)	56(1)
P(1)	4609(1)	9112(1)	606(1)	32(1)
O(1)	5748(2)	6356(2)	1196(1)	35(1)
O(2)	5450(2)	8307(2)	907(1)	45(1)
O(3)	5863(2)	10108(2)	510(1)	44(1)
O(4)	3344(2)	9821(2)	759(1)	52(1)
O(5)	4260(2)	8197(2)	316(1)	-42(1)
N(1)	10040(2)	7579(3)	865(1)	51(1)
N(2)	9863(3)	6877(3)	1409(1)	59(1)
N(3)	8616(2)	7513(2)	1315(1)	38(1)
N(4)	5365(2)	3376(2)	1734(1)	39(1)
N(5)	-962(4)	-1128(3)	2299(1)	82(1)
F(1)	3340(2)	5337(2)	1502(1)	52(1)
F(2)	1877(2)	6905(3)	2576(1)	84(1)
C(1)	8746(3)	7918(3)	993(1)	48(1)
C(2)	10662(3)	6949(4)	1127(1)	56(1)
C(3)	7379(3)	7640(3)	1558(1)	39(1)
C(4)	6300(3)	6470(2)	1544(1)	34(1)
C(5)	5075(3)	6636(3)	1812(1)	37(1)

C(6)	3697(3)	6025(3)	1788(1)	40(1)
C(7)	2616(3)	6094(3)	2038(1)	52(1)
C(8)	2931(4)	6811(4)	2328(1)	56(1)
C(9)	4238(4)	7442(4)	2375(1)	57(1)
C(10)	5293(3)	7354(3)	2116(1)	47(1)
C(11)	4713(3)	7273(3)	1078(1)	37(1)
C(12)	7153(3)	5159(3)	1604(1)	38(1)
C(13)	7825(4)	5043(3)	1964(1)	53(1)
C(14)	6247(3)	3974(3)	1521(1)	36(1)
C(15)	5129(4)	2093(3)	1246(1)	54(1)
C(16)	4724(3)	2303(3)	1578(1)	41(1)
C(17)	3590(3)	1526(3)	1761(1)	42(1)
C(18)	2757(3)	2064(3)	2025(1)	45(1)
C(19)	1603(3)	1388(3)	2171(1)	49(1)
C(20)	1272(4)	136(3)	2056(1)	50(1)
C(21)	2123(4)	-425(3)	1800(1)	60(1)
C(22)	3275(4)	263(3)	1654(1)	55(1)
C(23)	34(4)	-559(3)	2194(1)	61(1)
O(6)	8251(2)	9133(2)	231(1)	50(1)
O(7)	8850(2)	11116(2)	42(1)	52(1)
N(6)	11004(2)	8174(2)	159(1)	35(1)
N(7)	16090(3)	11826(2)	-191(1)	51(1)
C(24)	9139(3)	9958(3)	114(1)	37(1)
C(25)	10739(3)	9548(2)	51(1)	34(1)
C(26)	11140(3)	9726(3)	-329(1)	39(1)
C(27)	12792(3)	9627(3)	-411(1)	38(1)
C(28)	13646(3)	10790(3)	-274(1)	41(1)

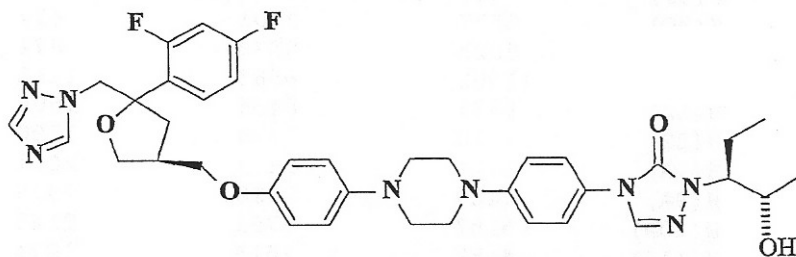
C(29)	15299(3)	10643(3)	-318(1)	43(1)
O(8)	1443(4)	11736(3)	770(1)	107(1)
C(30)	315(8)	11509(8)	1032(2)	143(3)
C(31)	287(10)	12513(11)	1249(2)	207(5)
H(30)	6577	9701	417	105(17)
H(1A)	8023	8379	874	58
H(2A)	11602	6583	1111	67
H(3A)	6838	8434	1506	47
H(3B)	7770	7718	1790	47
H(7A)	1711	5674	2011	63
H(9A)	4420	7920	2575	69
H(10A)	6187	7791	2145	57
H(11A)	4152	7613	1271	45
H(11B)	4027	6856	920	45
H(12A)	7986	5159	1441	45
H(13A)	8340	4227	1984	80
H(13B)	7051	5080	2134	80
H(13C)	8506	5748	2001	80
H(15A)	4796	1408	1108	65
H(18A)	2982	2896	2105	54
H(19A)	1044	1767	2346	58
H(21A)	1918	-1268	1725	72
H(22A)	3848	-123	1483	66
H(6NA)	11944	7965	119	67(11)
H(6NB)	10414	7645	39	50(9)
H(6NC)	10812	8091	384	39(8)
H(7NA)	16088	12436	-358	105(17)

H(7NB)	17029	11620	-136	79(12)
H(7NC)	15625	12139	-3	102(16)
H(25A)	11384	10114	189	41
H(26A)	10788	10575	-404	47
H(26B)	10618	9073	-463	47
H(27A)	13186	8834	-310	45
H(27B)	12924	9573	-660	45
H(28A)	13322	11570	-393	49
H(28B)	13423	10900	-30	49
H(29A)	15637	9886	-190	52
H(29B)	15527	10507	-560	52
H(80)	2012	11076	777	130(20)
H(30A)	-645	11410	923	172
H(30B)	535	10713	1157	172
H(31A)	-447	12360	1424	310
H(31B)	46	13294	1124	310
H(31C)	1241	12608	1355	310

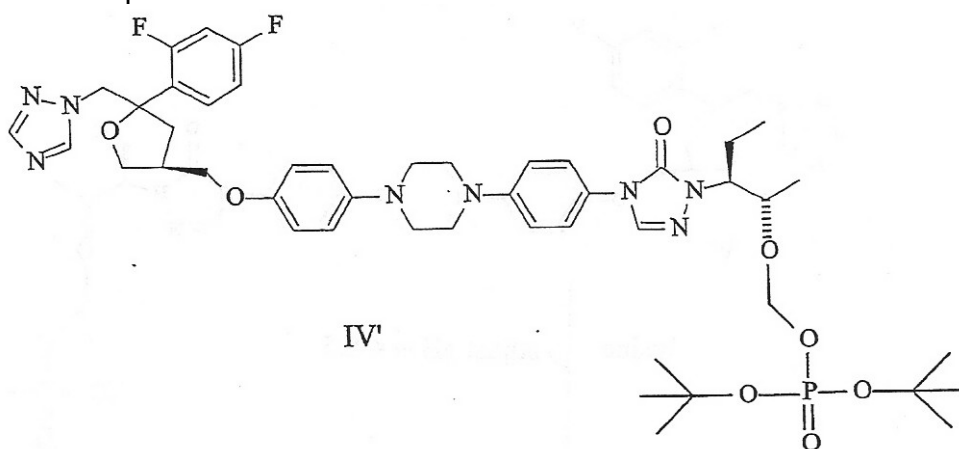
Exemplo 2

[00115] Sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de 1-((25, 3S)-3- (4- (4- (4- (4-(((3S)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il) metil)-5-(2,4-difluorfenil)-tetraidrofuran-3-il) me-toxi) fenil) piperazin-1-il)fenil)-5-OXO-4,5-diidro-1,2,4-triazol-1-il) pentan-2-iloxi)metila

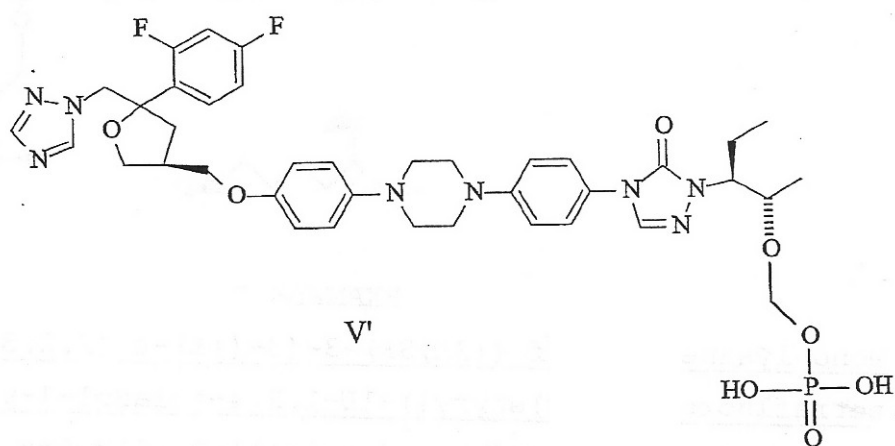
[00116] A etapa de Exemplo 1 é repetida, com exceção de que compos-to abaixo é utilizada no lugar dos compostos de fórmula B:



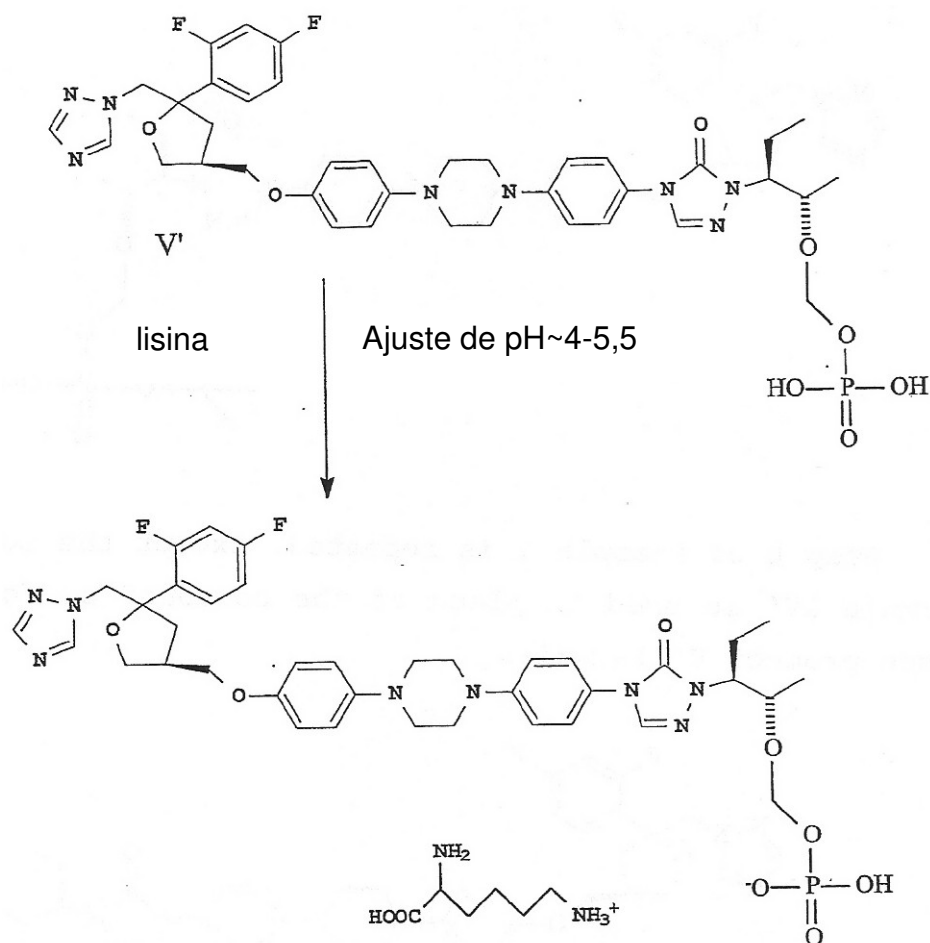
[00117] O produto bruto do composto de fórmula IV é obtido e usado "como tal" na Etapa B:



[00118] A Etapa B do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula IV é usado no lugar do composto de fórmula IV. O produto bruto V é produzido:



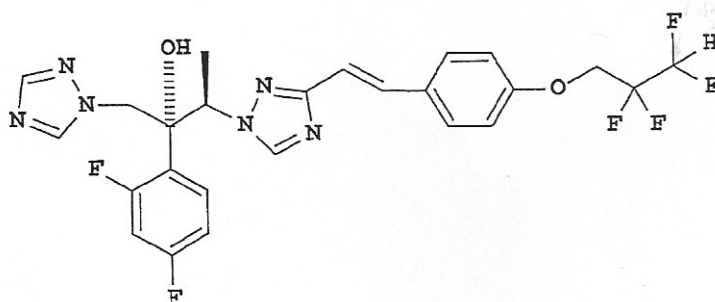
[00119] A Etapa C do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula V é usado no lugar do composto de fórmula V para produzir o composto de sal de mono-lisina:



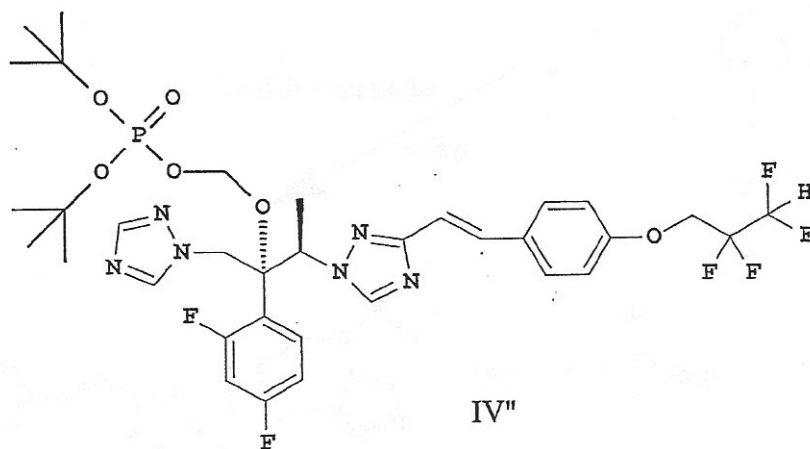
Exemplo 3

[00120] Sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3- (3- ((*E*)-4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxi)estiril)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorfenil) -1- (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila

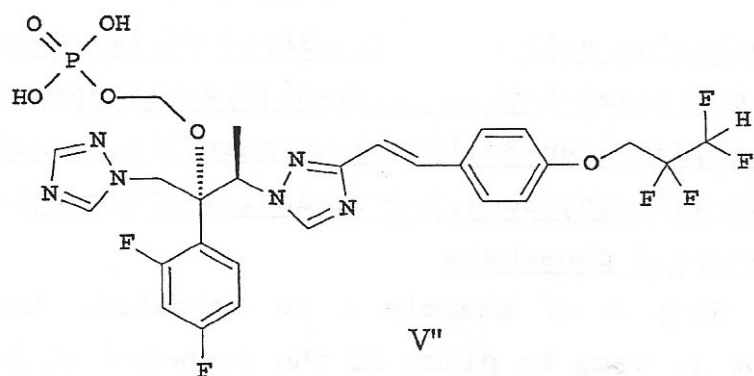
[00121] A etapa A do Exemplo 1 é repetida, com exceção do composto abaixo é utilizada no lugar dos compostos de fórmula B:



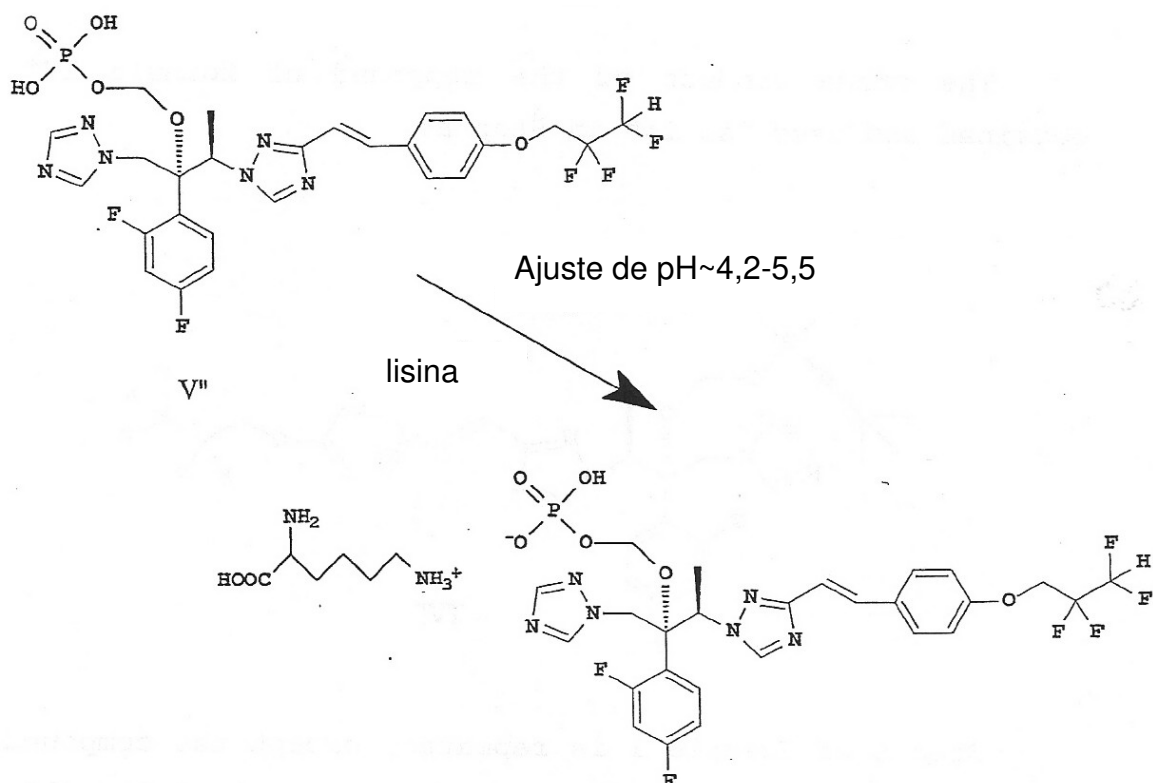
[00122] O produto bruto do composto de fórmula IV" é obtido e usado "como tal" na Etapa B:



[00123] Etapa B do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula IV'' é usado no lugar dos compostos de fórmula IV. O produto bruto V'', é produzido:



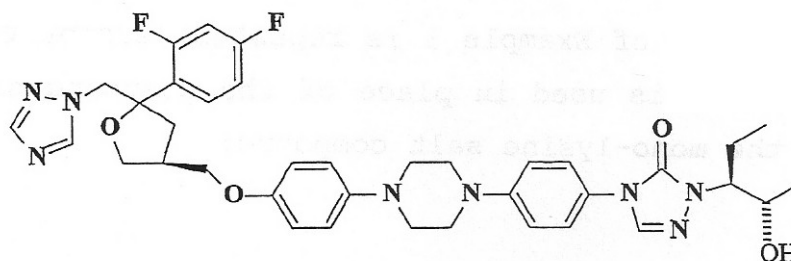
[00124] A Etapa C do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula V'' é usado no lugar do composto de fórmula V para produzir o composto de sal de mono-lisina:



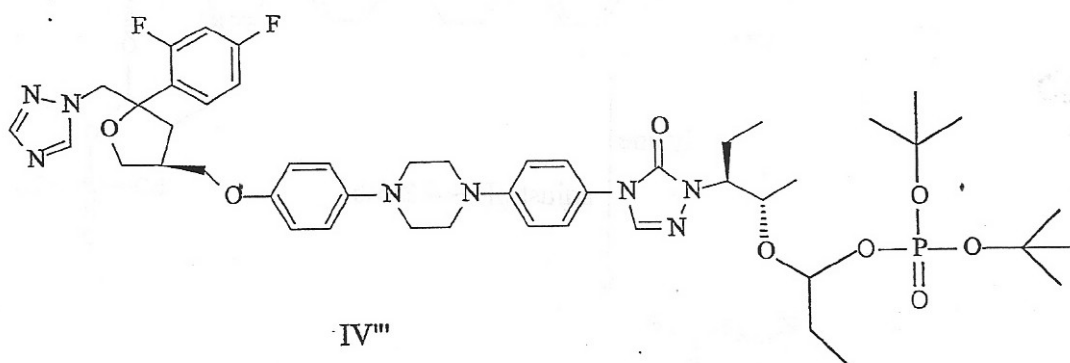
Exemplo 4

[00125] Sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de 1-((25, 35) -3-(4-(4-(4-((35)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il) metil)-5-(2,4-difluorfenil)-tetraidrofuran-3-il) metoxi) fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-OXO-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-iloxi)propila

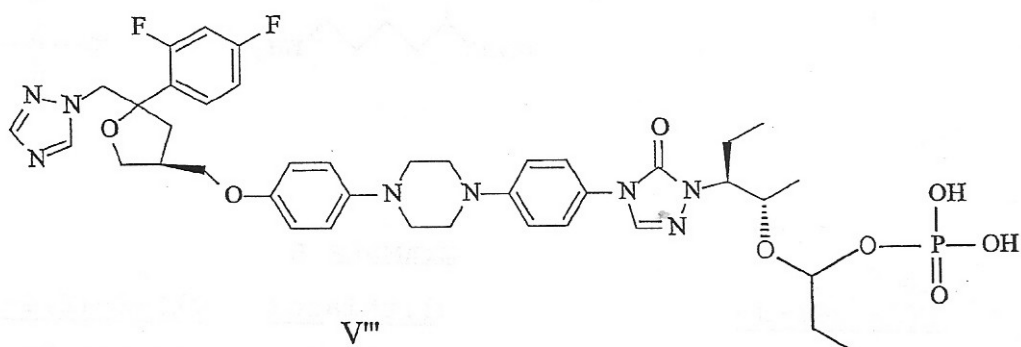
[00126] A etapa A do Exemplo 1 é repetida, com exceção de que o composto abaixo é utilizado no lugar do composto de fórmula B:



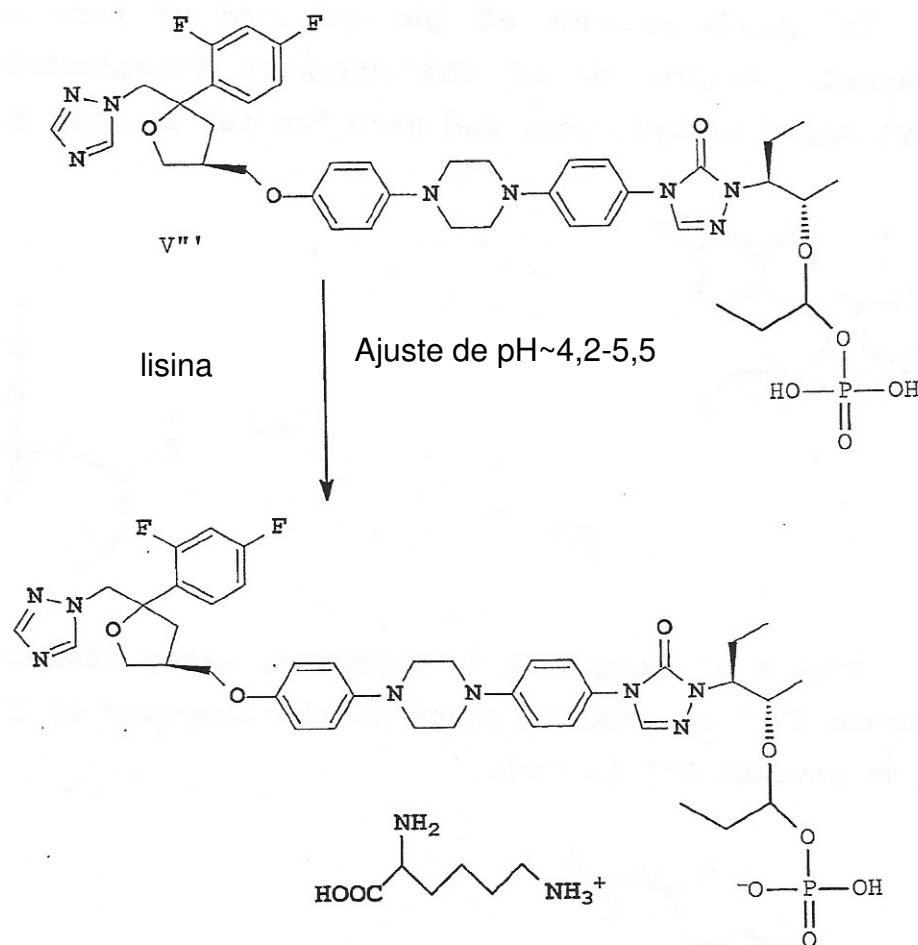
[00127] O produto bruto do composto de fórmula IV'' é obtido, onde o R¹ do cloreto intermediário III é etila e R é hidrogênio, e usado "como tal" na Etapa B:



[00128] A Etapa B do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula IV'' é usado no lugar dos compostos de fórmula IV. O produto bruto V'', é produzido:



[00129] A Etapa C do Exemplo 1 é repetida, exceto que o composto de fórmula V'' é usado no lugar dos compostos de fórmula V para produzir o composto de sal de mono-lisina:



Exemplo 5

[00130] Sal de solvato de álcool isopropílico de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil) triazol-2-il) -2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi)metila

[00131] As Etapas A, B e C do Exemplo 1 foram repetidas, com exceção de que o filtrado na Etapa C foi concentrado e misturado com álcool isopropílico (100 mL) e aquecido a 65°C para a cristalização do solvato de sal de mono-lisina. O solvato foi recolhido em um funil de Buchner e seco sob vácuo para obter o solvato composto título como um sólido cristalino. Os dados de PXRD (ver Figura 9), dados cristalográficos raios-X de cristais únicos (Tabelas 3-4), foram coletados, e uma curva DSC (Figura 10) e uma curva TGA (Figura 11) foram obtidas para o Exemplo 5.

[00132] Tabela 3: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para

o exemplo 5

Temperatura	293 (2) K
Comprimento de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorômbico, $P2_12_12_1$
Dimensões celulares unitárias	$a = 9,0716(3) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10,3611(3) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 38,6521(11) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3.632,98(19) \text{ Å}^3$
Z, densidade calculada	4, 1,378 kg V/m ³
Coeficiente de absorção	$1,805 \text{ mm}^{-1}$
Tamanho do cristal	0,40 x 0,18 x 0,10 mm
θ variação para tomada de dados	2,29 a 65,29°
Índices limitantes	$-10 \leq h \leq 10$, $-12 \leq k \leq 11$, $-45 \leq l \leq 45$
Reflexões tomadas/únicas	19302/5801 [R(int) = 0,0757]
Integralidade para $\theta = 65,34$	98,0%
Correção de absorção	SADABS
Transmissão Máx. e mín.	1,000 e 0,631
Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em F^2
Dados/restrições/parâmetros	5801/0/468
Dimensionamento-de-ajuste em F^2	1,078
Índices Finais R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0493$, $wR2 = 0,1354$
Índices R (todos os dados)	$R1 = 0,0522$, $wR2 = 0,1375$
Parâmetro de estrutura absoluta	0,03(2)
Maior diferenc. pico e depressão	1,253 e -0,371 e.Å ⁻³

[00133] Tabela 4: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslo-

camento isotrópico equivalente ($\text{\AA} \times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do Tensor U_{ij} ortogonalizado

	X	Y	Z	U (eq)
S(1)	6247(1)	3328(1)	1114(1)	48(1)
P(1)	4521(1)	9094(1)	613(1)	29(1)
O(1)	5671(2)	6364(2)	1202(1)	31(1)
O(2)	5343(3)	8315(2)	921(1)	40(1)
O(3)	5766(3)	10084(2)	519(1)	40(1)
O(4)	3249(3)	9801(3)	760(1)	47(1)
O(5)	4198(3)	8179(2)	325(1)	40(1)
N(1)	9942(3)	7464(3)	862(1)	41(1)
N(2)	9831(3)	6952(4)	1425(1)	53(1)
N(3)	8541(3)	7483(3)	1317(1)	33(1)
N(4)	5383(3)	3368(3)	1740(1)	34(1)
N(5)	-796(5)	-1240(5)	2303(1)	86(1)
F(1)	3316(3)	5308(3)	1514(1)	66(1)
F(2)	1871(3)	6753(3)	2596(1)	83(1)
C(1)	8637(4)	7775(4)	984(1)	40(1)
C(2)	10609(4)	6972(5)	1139(1)	53(1)
C(3)	7316(4)	7631(3)	1559(1)	34(1)
C(4)	6229(3)	6476(3)	1550(1)	28(1)
C(5)	5032(3)	6616(3)	1821(1)	31(1)
C(6)	3676(4)	5989(4)	1798(1)	37(1)
C(7)	2606(4)	6016(4)	2051(1)	49(1)
C(8)	2911(5)	6711(5)	2344(1)	53(1)
C(9)	4180(4)	7359(5)	2388(1)	51(1)
C(10)	5241(4)	7331(4)	2130(1)	45(1)

C(11)	4637(4)	7271(3)	1085(1)	34(1)
C(12)	7096(4)	5183(3)	1604(1)	34(1)
C(13)	7783(4)	5075(4)	1964(1)	48(1)
C(14)	6207(4)	3996(3)	1520(1)	31(1)
C(15)	5132(5)	2120(4)	1248(1)	45(1)
C(16)	4761(4)	2293(3)	1586(1)	36(1)
C(17)	3677(4)	1497(3)	1775(1)	36(1)
C(18)	2777(4)	2025(4)	2025(1)	42(1)
C(19)	1640(5)	1323(4)	2169(1)	45(1)
C(20)	1400(5)	69(4)	2063(1)	44(1)
C(21)	2327(5)	-495(4)	1822(1)	49(1)
C(22)	3453(5)	219(4)	1679(1)	46(1)
C(23)	170(5)	-667(4)	2200(1)	57(1)
O(6)	8154(3)	9113(3)	240(1)	45(1)
O(7)	8763(3)	11091(2)	58(1)	47(1)
N(6)	10897(3)	8162(3)	162(1)	32(1)
N(7)	16016(3)	11822(3)	-191(1)	48(1)
C(24)	9044(4)	9935(3)	126(1)	33(1)
C(25)	10647(4)	9530(3)	64(1)	28(1)
C(26)	11053(4)	9738(3)	-318(1)	34(1)
C(27)	12697(4)	9652(3)	-396(1)	34(1)
C(28)	13566(4)	10807(3)	-257(1)	37(1)
C(29)	15198(4)	10632(3)	-300(1)	39(1)
O(8)	1614(4)	11897(3)	792(1)	83(1)
C(30)	829(6)	11841(5)	1115(1)	75(2)
C(31)	497(7)	13146(6)	1234(2)	91(2)
C(32)	-444(9)	10990(7)	1078(3)	134(3)

H(3O)	6716	9809	413	61(13)
H(1A)	7885	8148	855	47
H(2A)	11570	6660	1130	64
H(3A)	6783	8416	1504	40
H(3B)	7706	7720	1791	40
H(7A)	1716	5582	2024	58
H(9A)	4345	7823	2591	62
H(10A)	6112	7792	2160	54
H(11A)	4065	7586	1279	40
H(11B)	3966	6860	924	40
H(12A)	7918	5199	1439	41
H(13A)	8297	4268	1984	72
H(13B)	7021	5115	2136	72
H(13C)	8463	5773	1999	72
H(15A)	4819	1436	1111	54
H(18A)	2938	2869	2098	50
H(19A)	1037	1693	2336	55
H(21A)	2190	-1351	1757	59
H(22A)	4071	-159	1515	55
H(6NA)	10559	8028	378	20(8)
H(6NB)	11867	7983	155	35(10)
H(6NC)	10409	7646	14	59(13)
H(7NA)	16843	11601	-77	42(11)
H(7NB)	16251	12304	-377	73(16)
H(7NC)	15435	12288	-50	140(30)
H(25A)	11288	10076	207	34
H(26A)	10541	9098	-456	40

H(26B)	10701	10581	-389	40
H(27A)	12835	9600	-644	41
H(27B)	13087	8867	-295	41
H(28A)	13259	11582	-378	44
H(28B)	13344	10921	-13	44
H(29A)	15524	9904	-162	47
H(29B)	15415	10445	-541	47
H(80)	2172	11183	752	95(19)
H(30A)	1489	11449	1286	90
H(31A)	1398	13621	1261	137
H(31B)	-8	13106	1452	137
H(31C)	-118	13570	1066	137
H(32A)	-116	10144	1012	201
H(32B)	-1090	11326	903	201
H(32C)	-962	10939	1294	201

Exemplo 6

[00134] Solvato de álcool n-propílico de sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil) tiazol-2-il) -2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-iloxi)metila

[00135] As Etapas A, B e C do Exemplo 1 foram repetidas, com exceção de que o filtrado na Etapa C foi concentrado e misturado com álcool n-propílico (100 mL) e aquecido a 65°C para a cristalização do solvato de sal de mono-lisina. O solvato foi recolhido em um funil de Buchner e seco sob vácuo para obter o solvato composto título como um sólido cristalino.

[00136] Os dados de PXRD (ver Figura 12), dados cristalográficos de raios-X de cristais únicos (Tabelas 5 a 6), foram coletados, e uma curva DSC (Figura 13) e uma TGA (Figura 14) foram obtidas para o Exemplo 6.

[00137] Tabela 5: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o exemplo 6

Temperatura	293 (2) K
Comprimento de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorômbico, $P2_12_12_1$
Dimensões celulares unitárias	$a = 9,0728(1) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10,3764(1) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 38,7396(5) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	3.647,06(7) Å ³
Z, densidade calculada	4, 1.373 kg V/m ³
Coeficiente de absorção	1,798 mm ⁻¹
Tamanho do cristal	0,25 x 0,15 x 0,10 mm
θ variação para tomada de dados	2,28 a 65,20°
Índices limitantes	-9 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, - 45 ≤ l ≤ 41
Reflexões tomadas/únicas	19537/6047 [R(int) = 0,0742]
Integralidade para $\theta = 65,34$	98,0%
Correção de absorção	SADABS
Transmissão Máx. e mín.	1,000 e 0,740
Método de refinamento	Matriz completa mínimos quadrados em F ²
Dados/restrições/parâmetros	6047/0/465
Dimensionamento-de-ajuste em F ²	1,050
Índices Finais R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0526, wR2 = 0,1449
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0539, wR2 = 0,1462
Parâmetro de estrutura absoluta	0,04(2)
Maior diferenc. pico e depressão	0,910 e -0,312 e.Å ⁻³

[00138] Tabela 6: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do Tensor U_{ij} ortogonalizado

	X	y	z	U(eq)
S(1)	6078(1)	3387(1)	1093(1)	50(1)
P(1)	4526(1)	9111(1)	606(1)	29(1)
O(1)	5639(2)	6391(2)	1196(1)	32(1)
O(2)	5337(3)	8336(2)	918(1)	42(1)
O(3)	5784(3)	10080(2)	506(1)	41(1)
O(4)	3260(3)	9840(3)	752(1)	48(1)
O(5)	4181(3)	8185(2)	320(1)	40(1)
N(1)	9928(3)	7531(3)	862(1)	45(1)
N(2)	9784(3)	6867(4)	1416(1)	56(1)
N(3)	8526(3)	7473(3)	1314(1)	35(1)
N(4)	5304(3)	3359(3)	1727(1)	35(1)
N(5)	-775(5)	-1299(4)	2310(1)	82(1)
F(1)	3256(3)	5349(2)	1502(1)	60(1)
F(2)	1865(3)	6725(3)	2594(1)	81(1)
C(1)	8632(4)	7860(4)	989(1)	41(1)
C(2)	10577(4)	6925(5)	1128(1)	55(1)
C(3)	7292(4)	7610(3)	1558(1)	36(1)
C(4)	6205(3)	6466(3)	1542(1)	29(1)
C(5)	4990(3)	6613(3)	1816(1)	33(1)
C(6)	3635(4)	6002(3)	1790(1)	37(1)
C(7)	2571(4)	6012(4)	2042(1)	50(1)
C(8)	2883(4)	6693(5)	2339(1)	54(1)

C(9)	4161(5)	7343(5)	2388(1)	56(1)
C(10)	5201(4)	7306(4)	2123(1)	44(1)
C(11)	4612(4)	7294(3)	1080(1)	33(1)
C(12)	7030(3)	5164(3)	1592(1)	34(1)
C(13)	7723(5)	5021(4)	1952(1)	50(1)
C(14)	6101(4)	4001(3)	1506(1)	33(1)
C(15)	4935(5)	2194(4)	1222(1)	49(1)
C(16)	4622(4)	2330(3)	1566(1)	35(1)
C(17)	3582(4)	1499(3)	1759(1)	36(1)
C(18)	2760(4)	1997(3)	2031(1)	41(1)
C(19)	1681(4)	1265(4)	2184(1)	47(1)
C(20)	1400(4)	8(3)	2064(1)	43(1)
C(21)	2230(5)	-496(4)	1802(1)	51(1)
C(22)	3313(5)	234(3)	1646(1)	49(1)
C(23)	203(5)	-729(4)	2209(1)	56(1)
O(6)	8147(3)	9104(3)	230(1)	46(1)
O(7)	8741(3)	11066(2)	42(1)	50(1)
N(6)	10896(3)	8158(2)	159(1)	32(1)
N(7)	15977(3)	11804(3)	-178(1)	50(1)
C(24)	9035(3)	9923(3)	114(1)	33(1)
C(25)	10645(3)	9514(3)	54(1)	29(1)
C(26)	11055(4)	9707(3)	-326(1)	36(1)
C(27)	12704(4)	9646(3)	-403(1)	35(1)
C(28)	13546(4)	10785(3)	-260(1)	38(1)
C(29)	15176(4)	10662(3)	-317(1)	40(1)
O(8)	1348(4)	11714(3)	751(1)	81(1)
C(30)	88(7)	11246(6)	952(2)	90(2)

C(31)	-80(8)	-11882(8)	1265(2)	105(2)
C(32)	-1357(11)	11214(9)	1478(2)	144(4)
H(30)	6537	9874	388	120(30)
H(1A)	7901	8299	869	49
H(2A)	11516	6570	1113	66
H(3A)	6765	8400	1507	43
H(3B)	7682	7679	1791	43
H(7A)	1681	5580	2014	60
H(9A)	4338	7796	2590	67
H(10A)	6075	7762	2151	53
H(1IA)	4040	7610	1274	40
H(1IB)	3942	6888	918	40
H(12A)	7849	5167	1427	41
H(13A)	8219	4206	1967	75
H(13B)	6964	5064	2124	75
H(13C)	8419	5705	1989	75
H(15A)	4573	1543	1080	59
H(18A)	2941	2829	2110	49
H(19A)	1136	1599	2366	56
H(21A)	2061	-1335	1727	61
H(22A)	3866	-112	1466	59
H(6NA)	10650	8060	380	20(7)
H(6NB)	11844	7963	131	58(13)
H(6NC)	10348	7637	29	41(10)
H(7NA)	15617	12000	32	61
H(7NB)	15847	12478	-321	61
H(7NC)	16945	11626	-160	61

H(25A)	11282	10068	194	35
H(26A)	10561	9052	-462	43
H(26B)	10685	10538	-401	43
H(27A)	13104	8859	-305	42
H(27B)	12846	9612	-651	42
H(28A)	13196	11568	-369	45
H(28B)	13354	10855	-14	45
H(29A)	15533	9888	-205	48
H(29B)	15371	10583	-562	48
H(80)	2096	11228	727	140(30)
H(30A)	-804	11354	817	108
H(30B)	213	10332	996	108
H(31A)	-322	12780	1225	127
H(31B)	834	11846	1395	127
H(32A)	-1497	11663	1692	216
H(32B)	-1095	10334	1524	216
H(32C)	-2253	11238	1346	216

Exemplo Comparativo 1

[00139] Sal de di-lisina de (2*R*,3*R*) -3-[4-(4-cianofenil) tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidrogênio fosfonoxi)metoxi]butano

[00140] O referido produto obtido a partir da fórmula V do Exemplo 1, após as etapas A e B, foi dissolvido em metanol (75 mL). Para isso, L-lisina (1,8 g) foi adicionada, o pH mantido em 7,0 a 9,0, e a mistura aquecida a 60°C por 4,5 h. A mistura reacional quente foi filtrada através de um leito de Celite. O filtrado foi concentrado a cerca de 5 mL, misturado com etanol (100 mL) e aquecida a 65°C para cristalizar o di-sal de lisina. O sal foi recolhido em um funil de Buchner e seco sob vácuo para render 3,71 g de composto título como um sólido cristalino branco sujo.

Exemplo Comparativo 2

Sal di-tris de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il] -2- (2,4- difluorfenil) -1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidrogênio fosfonoxi)metoxi]butano

[00141] O Exemplo comparativo 1 (10 µg, 11,3 mmol) foi dissolvido em água. HCl 1N 22,6 mL é adicionado até pH 2,65, e 70 mL de acetato de etila para extração. A mistura foi lavada com 70 mL de água. O ácido livre na camada de EtO-Ac foi separada, onde a camada aquosa foi extraída com EtOAc (30 mL X 2), a camada EtOAc foi concentrada a vácuo para dar 380 mg de um sólido vítreo. 2,596 g de sal tris amina em 3,6 mL de água (70-80°C) foram adicionados. Uma suspensão leitosa foi obtida. A mistura reacional foi aquecida a 50-55°C por 2h, resfriada a ta e agitada durante 18 h. Em seguida filtração e lavagem com EtOAc. O sal di-tris foi recolhido em um funil de Buchner e seco sob vácuo para render 7,92 g de composto como um sólido cristalino branco sujo.

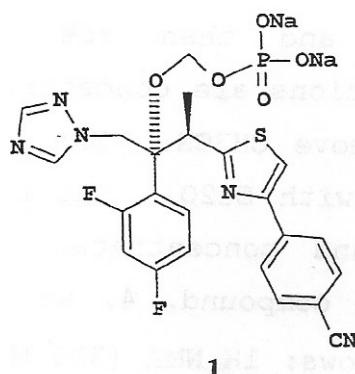
Exemplo Comparativo 3

[00142] Sal de tert-butil amina de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil) tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidrogênio fosfonoxi)metoxi]butano

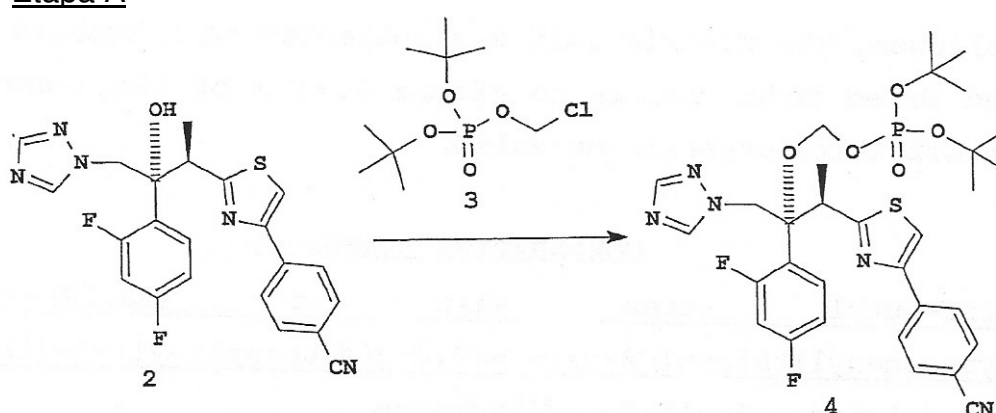
[00143] Uma solução de produto IV do Exemplo 1, após as Etapas A e B, foi dissolvida em 50 mL de acetato de etila e para isso foi acrescentado t-butil amina (5,3 mL), sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada em 40°C durante cerca de 1 hora para cristalizar o produto. O di-sal de t-butil amina foi recolhido em um funil de Buchner e seco sob vácuo para render 2,21 g de composto como um sólido cristalino branco sujo.

Exemplo Comparativo 4

[00144] (2*R*,3*R*) -3- [4- (4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(diidrogênio fosfonoxi)metoxi]butano, sal de sódio



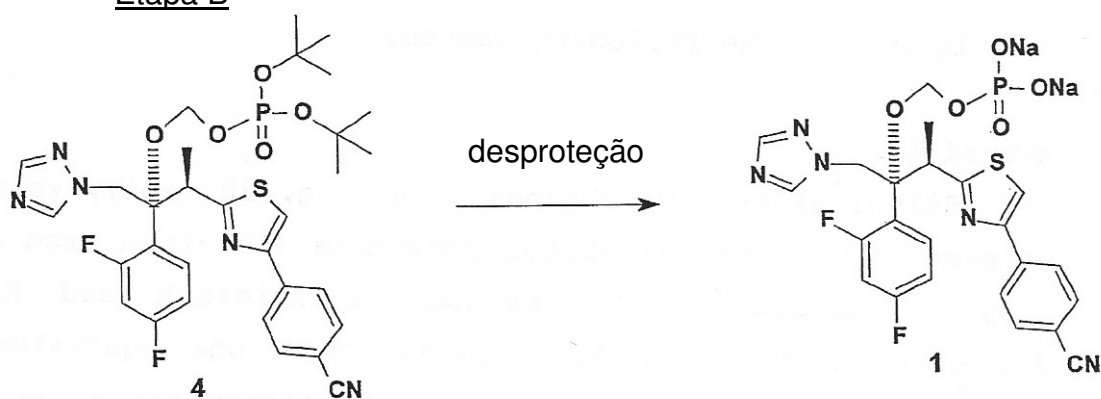
Etapa A



[00145] Para uma solução de (2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil) tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) butan-2-ol, 2, (8,74 g, 20 mmol) em THF (40 mL) sob uma atmosfera de hidrogênio foi adicionado hidreto de sódio (0,80 g, a 60% em óleo, 20 mmol) em Ta. A mistura resultante foi agitada a ta por 0,25 h e, em seguida, clorometil fosfato de di-terc-butila, 3 (10,3 g, 40 mmol) é adicionado. A mistura foi aquecida a 50°C durante 16 h. A mistura reacional foi, então, deixada resfriar a ta e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em Et₂O e lavado com H₂O e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para obter 17,0 g de composto bruto, 4, como uma goma. Uma pequena porção deste composto bruto foi purificada por cromatografia em fase reversa C-18. A coluna foi eluída com 30% CH₃CN/H₂O, 38% CH₃CN/H₂O, 45% CH₃CN/H₂O e, em seguida, 50% CH₃CN/H₂O. As frações contendo o produto foram concentradas sob pressão reduzida, a fim de remover CH₃CN. A camada aquosa resultante foi então extraída com Et₂O. As camadas de Et₂O são lavadas com sal-

moura, secas e concentrada sob pressão reduzida para render o composto purificado, 4, como um sólido branco. O espectro de dados é o seguinte: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, $J=9$), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, $J=9$), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 2H), 5,53 (dd, 1H, $J=28,6$), 5,53 (dd, 1H, $J=9,6$), 5,17 (d, 1H, $J=15$), 5,03 (d, 1H, $J=15$), 4,01 (q, 1H, $J=7$), 1,47 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, 3H, $J=7$), MS [ESI+ ($M+H$)+] 660,2 obs

Etapa B



[00146] O (2*R*,3*R*)-3-[4- (4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(di-tert-butil fosfonoxi)metoxi]butano bruto, 4, (17 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL). Para esta solução foi adicionado TFA (50 mL) e a mistura reacional foi agitada em ta para 0,25 h. A mistura reacional foi então concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado H_2O (200 mL), Et_2O (100 mL) e EtOAc (100 mL). O pH da camada aquosa foi ajustado para 7,6 por adição de Na_2CO_3 sólido e, em seguida, as camadas orgânicas e aquosas são separadas. A camada aquosa foi então submetida a cromatografia de fase reversa em 400 g de C-18 eluído com H_2O a 5% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. As frações contendo o produto são concentradas sob pressão reduzida, congeladas e liofilizadas para render 1,5 g do composto, 1, como um sólido branco. (1,5 g, 12% em duas etapas). O espectro de dados é o seguinte: ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8,91 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, $J=8$), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, $J=8$), 7,21 (dd, 1H, $J=15,9$), 6,99 (ddd, 1H, $J=9,9,2$), 6,91 (ddd, 1H, $J=9,9,2$), 5,35 (dd, 1H, $J=6, 6$), 5,29 (d, 1H, $J=15$), 5, 21 (dd, 1H, $J=6f 6$), 5, 19

(d, 1H, J=15), 3, 86 (q, 1H, J=7), and 1,35 (d, 3H, J=7); MS [(ESI- (M-H)- 546,1]; Anal, Cal para $C_{23}H_{18}F_2N_5O_5SiP_1/Na_2/3,5 H_2O$: C, 42,21: H, 3,85: N, 10,70: Na, 7,03, Encontrado: C, 42,32: H, 3,83: N, 10,60: Na, 7,04

[00147] O clorometil fosfato de di-terc-butil, 3, pode ser produzido por qualquer um dos seguintes métodos.

Método 1

[00148] Prata fosfato de di-t-butila (6,34 g, 20 mmol), que é preparado misturando fosfato de di-t-butila (obtido a partir de fosfito de di-t-butila pelo método de Zwierzak e Kluba, Tetrahedron, Vol. 27 , 3163 (1971)) com um equivalente de carbonato de prata em acetonitrila aquosa 50% e por liofilização à securo, é colocado, juntamente com cloriodometano (35 g, 200 mmol) em benzeno e agitado, à temperatura ambiente, durante 18 horas. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é cromatografado sobre sílica e eluído com hexanos 2:1- acetato de etila. Frações adequadas são concentradas a securo para obter o composto título 3 (3,7 g, 71% rendimento): ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 5,63 (d, 2H, J=17), 1,51 (s, 18H); MS (MH^+ = 259)

Método 2

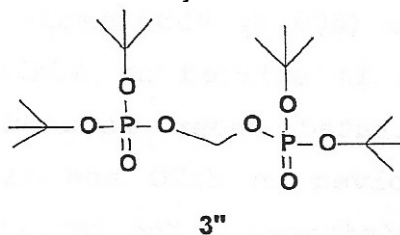
[00149] Tetrabutilamônio fosfato de di-t-butila é preparado por dissolução do fosfato de di-t-butila [20g, 94 mmol (obtido a partir de fosfito de di-t-butila pelo método de Zwierzak e Kluba, Tetrahedron, Vol. 27, 3163 (1971))] Em hidróxido metanólico de tetrabutilamônio (47 mL de solução 1M, 47 mmol). A mistura reacional tem uma temperatura de 23°C e pH de 4,33. O pH da mistura reacional é ajustado para 6,5-7,0 pela adição de hidróxido metanólico de tetrabutilamônio (48 mL de solução 1M, 48 mmol) durante 0,2 h. A mistura reacional é agitada por 0,5 h em aproximadamente 26°C e, em seguida, é concentrada sob pressão reduzida em um banho a temperatura inferior a 40°C. O resíduo bruto é misturado de modo azeotrópico três vezes, acrescentando tolueno (3 x 100 mL) e, em seguida, a mistura é concentrada

sob pressão reduzida. O resíduo bruto é então triturado em hexanos frios (0°C) durante 1 h, e, em seguida, os sólidos são recolhidos por filtração, lavados com uma quantidade mínima de hexanos frios e secos para dar um primeiro rendimento de tetrabutílamônio fosfato de di-t-butila como um sólido branco. (24,0 g). O licor de origem é concentrado sob pressão reduzida e, em seguida, triturado em hexanos frios (20 mL), por 1h. Os sólidos são recolhidos por filtração, lavados com uma quantidade mínima de hexanos frios e secos para dar um segundo rendimento de tetrabutílamônio fosfato de di-t-butila como um sólido branco. [(8,5 g), 32,5 g no total (77%)]. Uma solução de tetrabutílamônio fosfato de di-t-butila (218 g, 480 mmol) em benzeno (200 mL) é adicionada por gotejamento a cloroiodometano agitado (800 g, 4,535 mmol) por 1,5 horas a ta. A é ainda agitada por 1,5 horas a ta e, em seguida, é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em Et₂O oleoso e filtrado para remover os sólidos brancos que precipitam. A camada orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura (1/1). A camada orgânica é, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho avermelhado (320 g). O óleo castanho avermelhado é submetido a cromatografia em sílica gel (800 g) eluído com 20% EtOAc/hexanos, 25% EtOAc/hexanos então 30% EtOAc/hexanos. As frações contendo o produto são concentradas sob pressão reduzida para dar um óleo dourado. O óleo é diluído com CH₂Cl₂ (30 mL), concentrado sob pressão reduzida e, em seguida, seco sob vácuo para produzir o composto 3 (61.3g, 49% rendimento). ¹H RMN (Benzeno-d₆) δ 5,20 (2H, d, J=15), 1,22 (18H, s)

Método 3

[00150] Iodoclorometano (974 g, 402 mL, 5,53 mol), a 25°C é tratado com tetrabutílamônio fosfato de Di-t-butila (250 g, 0,553 mol). O fosfato é adicionado em partes por 10 minutos. A mistura heterogênea torna-se uma solução rosa clara depois de aproximadamente 15 minutos. A mistura é agitada durante três horas, e o

iodoclorometano é então removido por evaporação rotativa com um banho a temperatura de <30°C. O resíduo é retomado em 1L de t-metil-butil-éter e agitado por 15 minutos para precipitar o subproduto iodeto de tetrabutilamônio. O iodeto de tetrabutilamônio é removido por filtração a vácuo através de um funil de vidro sinterizado. O filtrado é concentrado por evaporação rotativa a um óleo que contém uma mistura de 5:1 de 3" e impurezas de dímeros indesejadas:



[00151] A mistura pode ser purificada por cromatografia de sílica gel para obter 3 como composto puro em ~60% de rendimento de óleo.

Dados Cristalinos e Propriedades Físico-Químicas

[00152] Cristais únicos de formas solvato para os sais de mono-lisina são analisados por cristalografia, e descobriu-se que o solvato de etanol e o solvato de álcool n-propílico são isomorfos com o solvato de álcool isopropílico (Tabela 7).

Tabela 7: Dados cristalinos

Composto solvato	Locais de solvente para Z'	% de Solvente (p/p)	Z'	Vm	Grupo espacial	dC _{al} C g/cc	Solubilidade (mg/mL)
Sal de mono-lisina (etanol)	EtOH	5,9	4	896	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,371	>200
Sal de mono-lisina (álcool isopropílico)	iPA	7,5	4	908	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,378	-
Sal de mono-lisina (álcool n-propílico)	nPA	7,5	4	911	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	1,373	-

[00153] O sal de mono-lisina de diidrogênio fosfato de ((2*R*,3*R*)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila obtido é produzido em larga escala e totalmente caracterizado. As propriedades físico-químicas, incluindo solubilidade, estabilidade, absorção de umidade, compactação, etc, são avaliadas e comparadas com o sal de di-lisina do Exemplo comparativo 1.

[00154] O sal de mono-lisina ou solvato do mesmo demonstra melhor higroscopicidade (Figuras 1 e 2), especialmente em valores RH mais elevados (50% em relação à captação de sal de di-lisina do Exemplo comparativo 1, com RH 90%). Por exemplo, o exemplo comparativo 1 tem cerca de 10% de alteração no peso em RH 60% (Fig. 1), enquanto o exemplo 1 tem cerca de 2-2,5% de alteração no peso ao mesmo nível de umidade (Fig. 2). Em média, o sal de mono-lisina ou solvato do mesmo tem melhor estabilidade na forma di-lisina (Fig. 4).

[00155] Os dados de absorção de umidade para com o solvato de álcool isopropílico mostra uma melhora superior (Figura 3). Por exemplo, há menos de 1% de alteração no peso em RH 60% (Fig. 3). Além disso, o exemplo 1 mantém uma grande solubilidade aquosa (> 200 mg/mL) semelhante à do sal de di-lisina do Exemplo comparativo 1.

[00156] Os cristais de sal de mono-lisina ou solvato do mesmos são cultivados com facilidade e exibem uma morfologia mais desejada. Os estudos físico-químicos ilustram solubilidade e estabilidade física superior comparado ao sal de di-lisina. Baseada em dados de estabilidade de 2 semanas recolhidos com materiais armazenados sob condições de estabilidade de estresse, o solvato de etanol cristalino mostra boa estabilidade em baixa umidade relativa e em altas temperaturas (Tabela 8) com o mínimo de degradação em 40°C/75% RH (aberto e fechado). Nenhuma degradação é vista sob quaisquer outras condições de conservação.

[00157] A baixa higroscopicidade da presente invenção, por sua vez,

oferece estabilidade física e material que faz com que a movimentação de sais de mono-lisina de fórmula I e solvatos do mesmo apropriados como sólidos orais, bem como formas de dosagem intravenosa (Tabela 8). Outra grande vantagem do sal de mono-lisina ou solvato, além de sua estabilidade física aumentada, é a carga de fármacos reduzida e conseqüentemente melhor processabilidade.

Tabela 8: Estabilidade Física do Solvato do Exemplo 1

Condições de armazenamento	Inicial	5 dias	1 semana	2 semanas
	Percentual de área (AP como derivado de fosfonoximetil éter de ravuconazol)			
	99,56			
5°C		99,59	98,47	99,60
25°C/RH 60% (aberto)		99,61	99,65	99,42
25°C/RH 60% (fechado)		99,59	99,66	99,21
40°C/75% RH (aberto)		98,97	98,76	96,90
40°C/75% RH (fechado)		99,20	99,05	97,90
60°C		99,70	99,70	99,73
HIL/UV (controlado)		99,60	99,64	99,68
HIL/UV (exposto)		99,61	98,68	99,68

ExemploS 7 a 9

[00158] Os exemplos 1 a 3 são usados para preparar as composições farmacêuticas dos exemplos 4 a 6 como se segue.

Exemplo 7

[00159] 2,5 mg do composto do Exemplo 1 são misturados com amido, manitol, celulose microcristalina e estearato de magnésio, onde os ingredientes e as quantidades apropriadas podem ser determinados por alguém versado na técnica e, em seguida, compactados para formar um comprimido.

Exemplo 8

[00160] 2,5 mg do composto do Exemplo 2 são convertidos na forma liofilizada, misturados com água estéril, óleo vegetal e polietileno-glicol, onde os ingredientes e as quantidades apropriadas podem ser determinados por alguém versado na técnica, para produzir uma solução farmacêutica.

Exemplo 9

[00161] 2,5 mg do composto do Exemplo 3 são misturados com óleo mineral, propileno glicol, petrolato líquido, cera emulsificante e água (a substância ativa é de cerca de 0,01% p/p de 1% por peso da formulação), onde os ingredientes e as quantidades apropriadas podem ser determinados por alguém versado na técnica, para produzir uma pomada cerosa.

Exemplos 10 a 12

[00162] Os exemplos 7 a 9 são administrados a um indivíduo como se segue.

Exemplo 10

[00163] O exemplo 7 é administrado por via oral, duas vezes por dia, para um primeiro conjunto de camundongos que são sistemicamente infectados com *Candida albicans* durante o período de duas semanas. Outro conjunto de camundongos também sistemicamente infectados com *Candida albicans* é tratado, mas quatro vezes por dia, durante duas semanas. A observação da infecção é realizado todos os dias, durante 7 dias, para cada grupo.

Exemplo 11

[00164] O exemplo 8 é administrado por via intravenosa, duas vezes por dia, a camundongos infectados sistemicamente com *Cryptococcus neoformans* durante o período de uma semana. A observação da infecção é realizada todos os dias durante 14 dias.

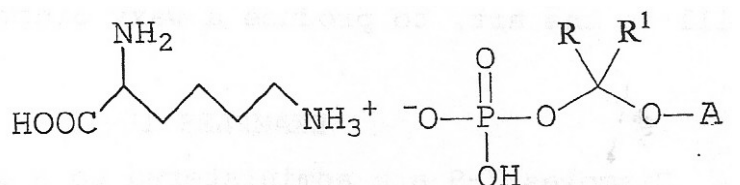
Exemplo 12

[00165] O creme de Exemplo 9 é topicamente administrada a camundongos infectados com espécies de *Trichophyton*, duas vezes por dia durante uma semana. A observação da infecção é realizada todos os dias, durante 7 dias.

[00166] Os sais e solvatos dos mesmos da invenção apresentam excelente atividade antifúngica se administrados por via oral, parenteral ou tópica.

Aplicabilidade Industrial

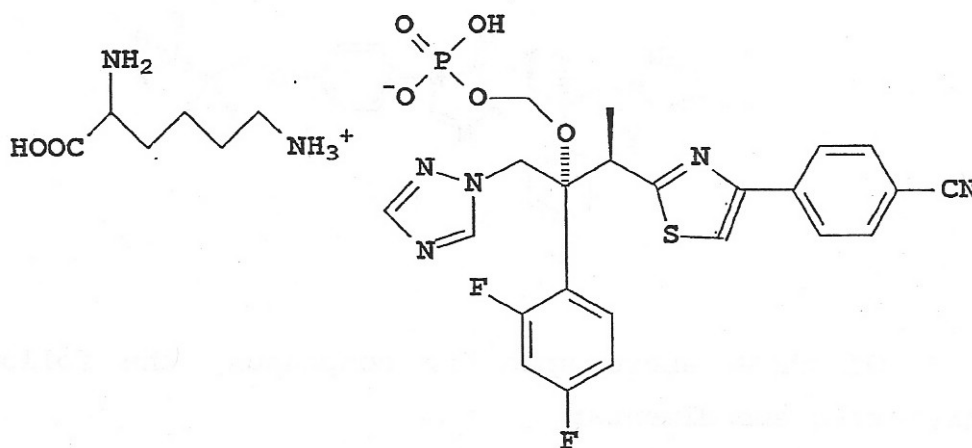
[00167] Segundo a presente invenção, são fornecidos sais de mono-lisina de compostos de azol, ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, de fórmula I:



[00168] onde cada um de R e R¹ é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila (C₁-C₆), e A representa a porção não-hidróxi de um sal de composto de triazol antifúngico do tipo secundário ou terciário, contendo um grupo hidroxila. Estes sais de mono-lisina ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, de acordo com a presente invenção são úteis para o tratamento de, por exemplo, infecções fúngicas sistêmicas graves.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de mono-lisina de di-hidrogênio fosfato de ((2R, 3R)-3-(4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metila, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a estrutura:



ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Sal de mono-lisina ou solvato do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido sal ou solvato do mesmo está na forma cristalina.

3. Sal de mono-lisina ou solvato do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de infecções fúngicas.

4. Solvato do sal de mono-lisina, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvato do mesmo é um solvato de etanol.

5. Solvato do sal de mono-lisina, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvato do mesmo é um solvato de álcool isopropílico.

6. Solvato do sal de mono-lisina, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvato do mesmo é um solvato de álcool n-propílico.

7. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que com-

preende:

uma quantidade eficaz do sal de mono-lisina, conforme definido na reivindicação 1, ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

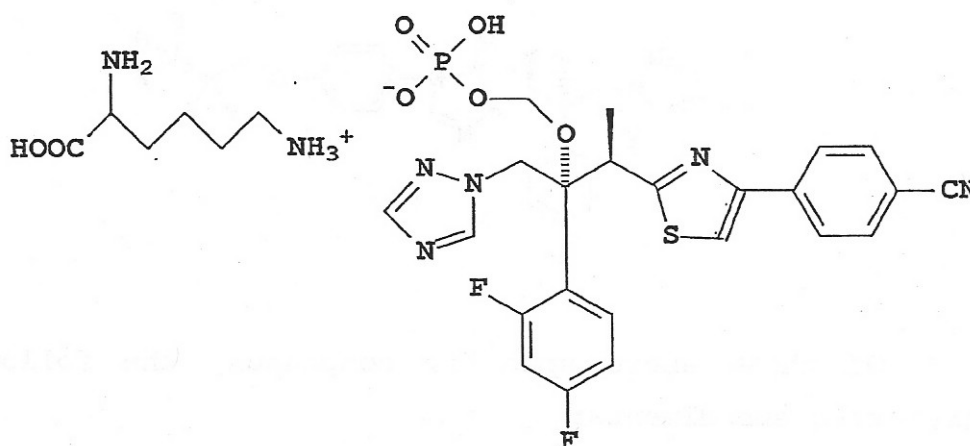
8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida composição é um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, pomada, loção, creme ou *spray*.

9. Uso do sal de mono-lisina, conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecções fúngicas.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento é formulado para ser administrado apenas.

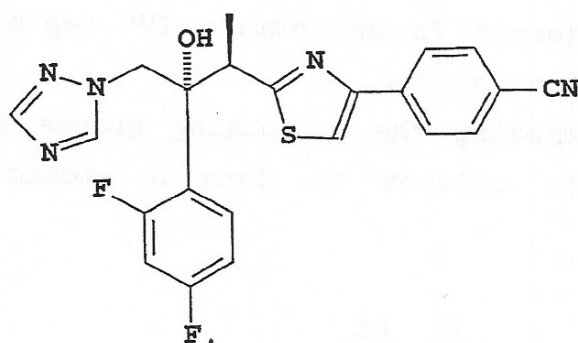
11. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento é formulado para ser administrado parenteralmente.

12. Processo para a preparação de um sal de mono-lisina solúvel em água da seguinte fórmula:

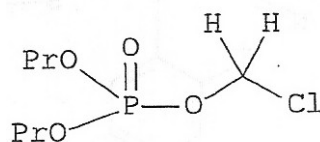


o referido processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) reagir um composto de fórmula B:

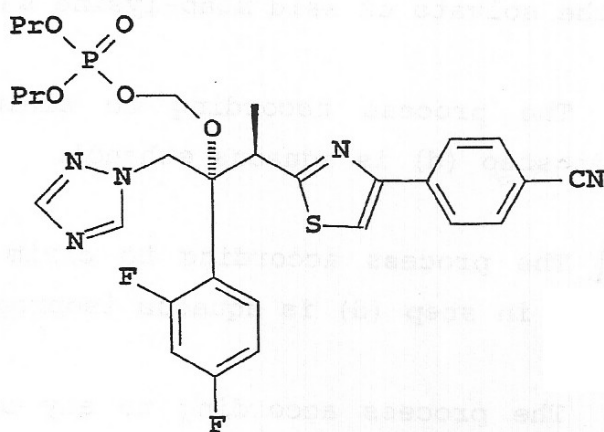
**B**

com um composto de fórmula III'

**III'**

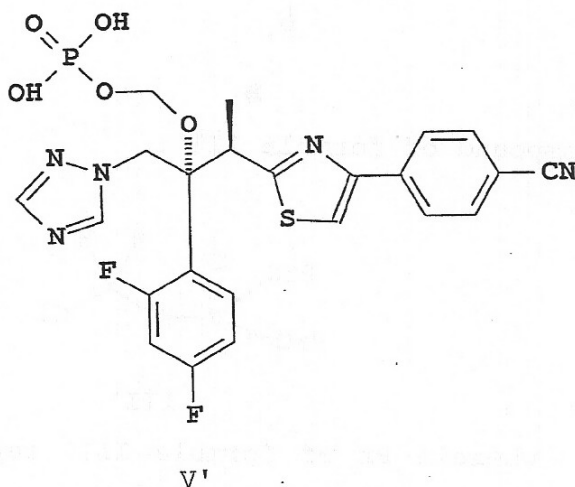
em que o Pr da fórmula III' representa um grupo hidroxila-protetor;

a referida reação sendo em um solvente orgânico inerte na presença de base a uma temperatura de cerca de 25 °C a 50 °C para formar um primeiro intermediário de fórmula IV':

**IV'**

em que o Pr da fórmula IV' representa um grupo hidroxila-protetor;

(b) remover os grupos protetores Pr da fórmula IV' com solvente orgânico para formar um segundo intermediário de fórmula V':



; e

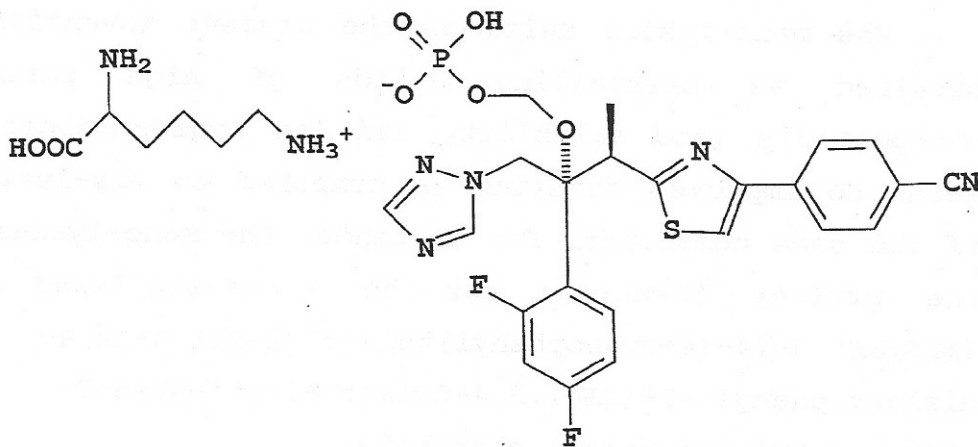
(c) reagir o referido segundo intermediário de fórmula V' com lisina em um solvente em um pH na faixa de 4,2 a 5,5 para produzir o referido sal de mono-lisina.

13. Processo, de acordo com reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo protetor Pr é terc-butila.

14. Processo, de acordo com reivindicação 12 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente na etapa (a) é tetra-hidrofurano.

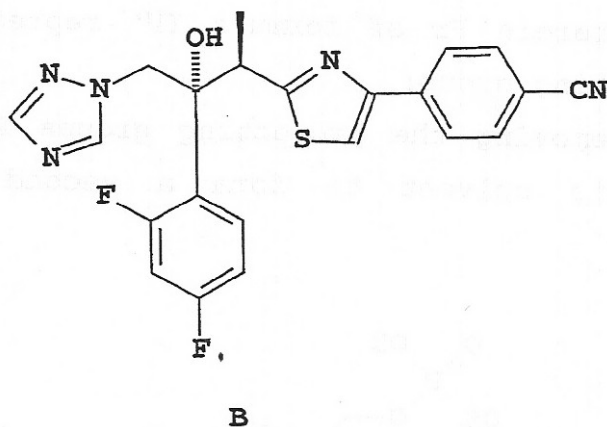
15. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a base utilizada na etapa (a) é hidreto de sódio.

16. Processo para a preparação de um solvato solúvel em água de um sal de mono-lisina, o referido sal de mono-lisina possuindo a fórmula:

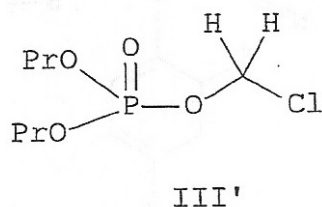


o referido processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

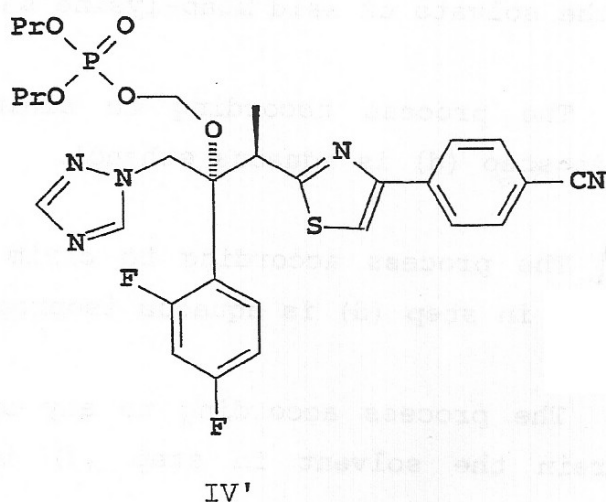
(a) reagir um composto de fórmula B:



com um composto de fórmula III'

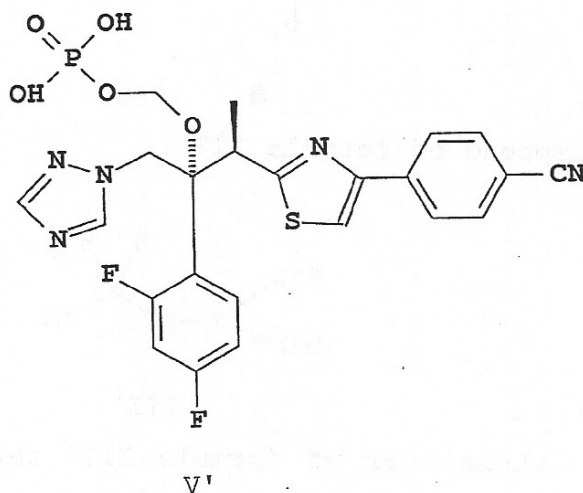


em que Pr da fórmula III' representa um grupo hidroxila-protetor; a referida reação ocorre em um solvente orgânico inerte na presença de base a uma temperatura de cerca de 25 °C a 50 °C para formar um primeiro intermediário de fórmula IV':



em que o Pr da fórmula IV' representa um grupo hidroxila-protetor;

(b) remover os grupos protetores Pr de fórmula IV' com solvente orgânico para formar um segundo intermediário de fórmula V':



(c) reagir o referido segundo intermediário de fórmula V' com lisina em um solvente em um pH na faixa de 4,2 a 5,5 para produzir o sal de mono-lisina; e

(d) cristalizar o referido sal de mono-lisina em um solvente para produzir o solvato do referido sal de mono-lisina.

17. Processo, de acordo com reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente na etapa (d) é etanol aquoso.

18. Processo, de acordo com reivindicação 16 ou 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente na etapa (d) é álcool isopropílico aquoso.

19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente na etapa (d) é álcool n-propílico aquoso.

FIG. 1

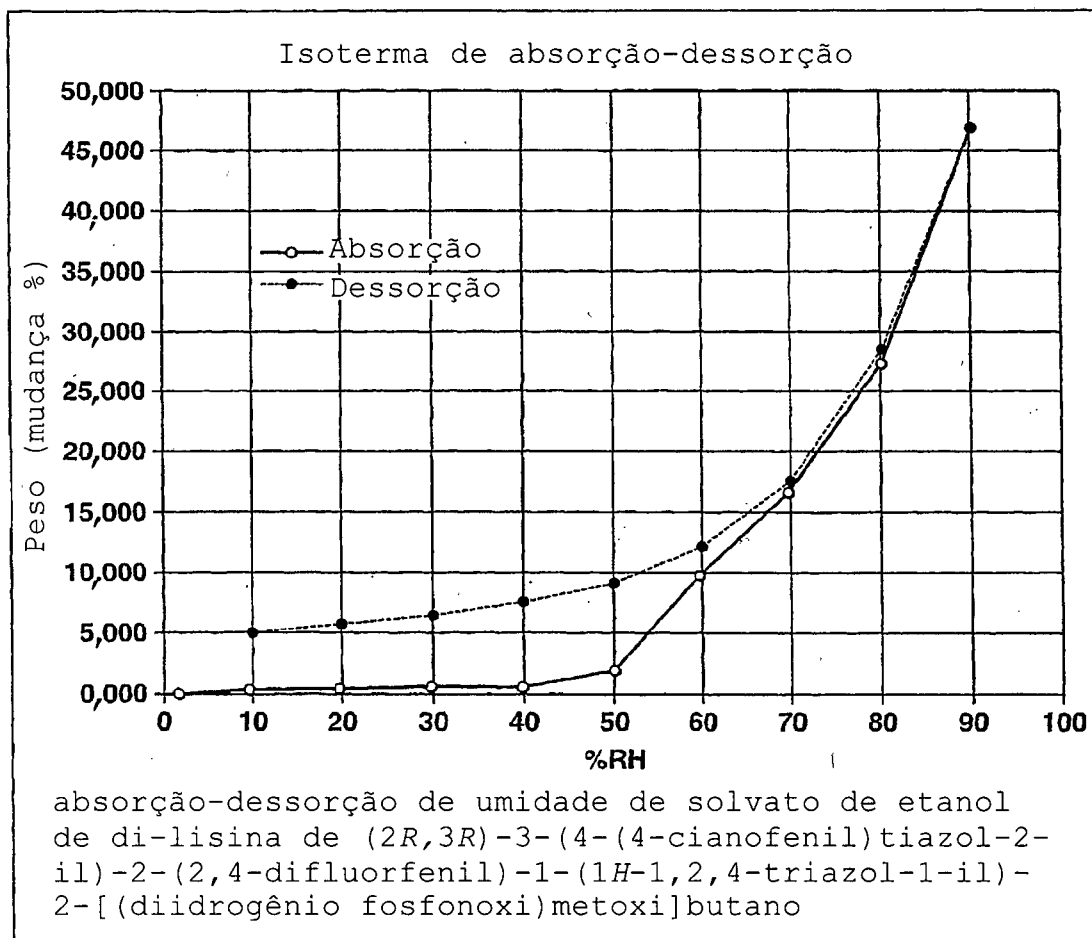


FIG. 2

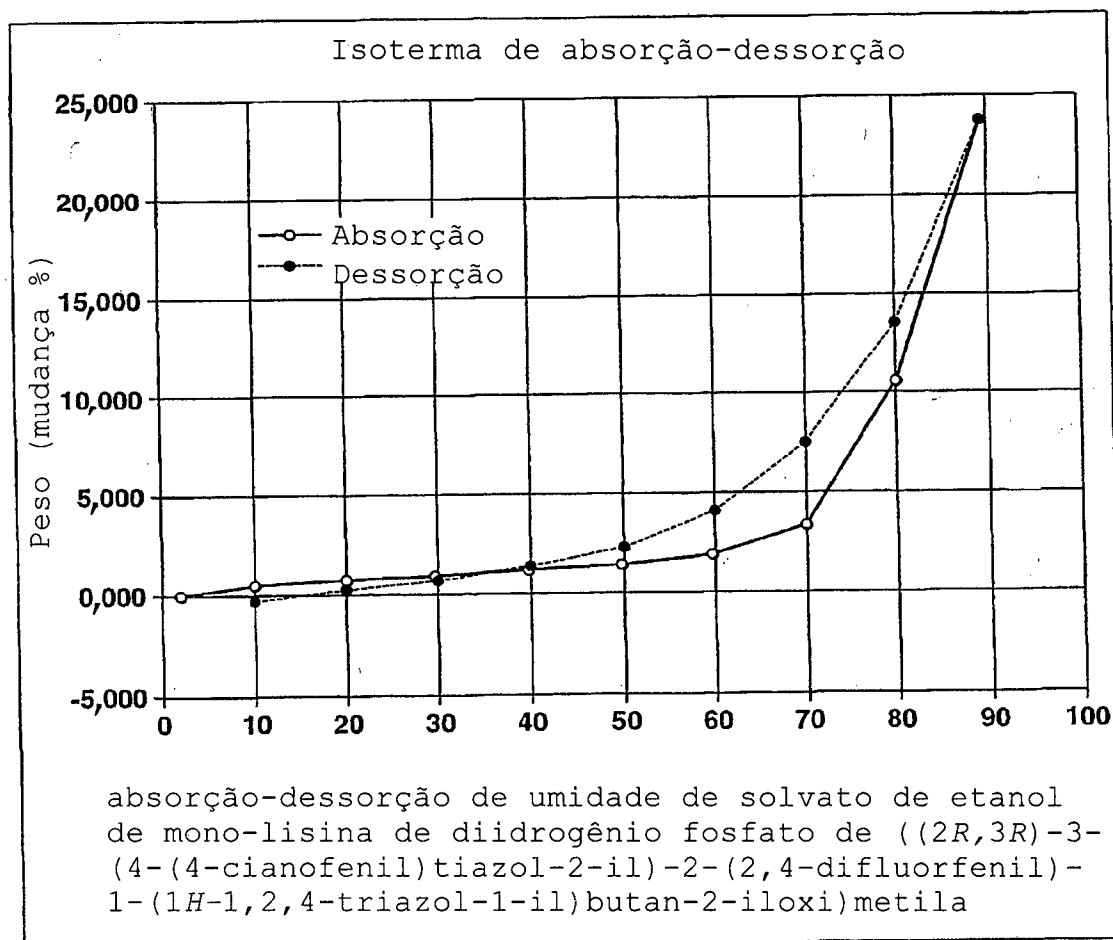


FIG. 3

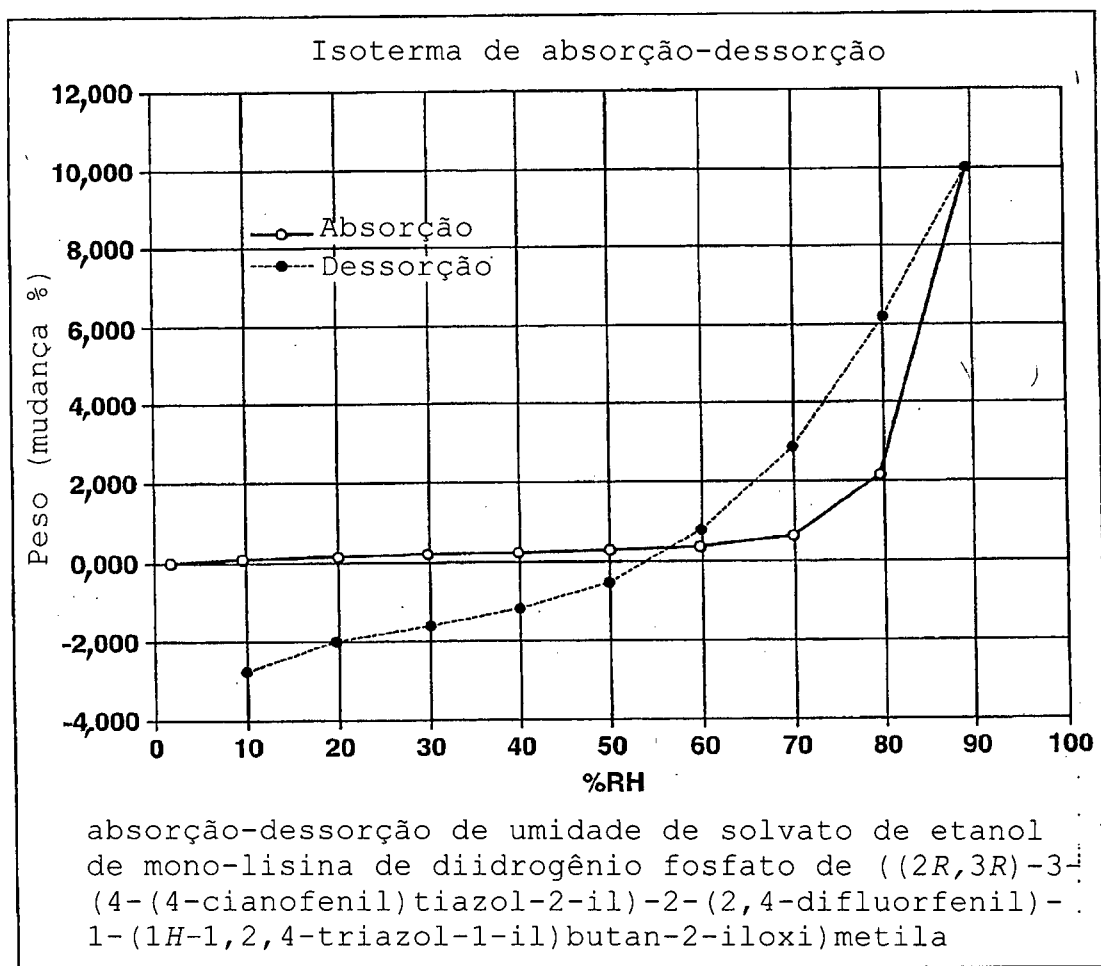


FIG.4

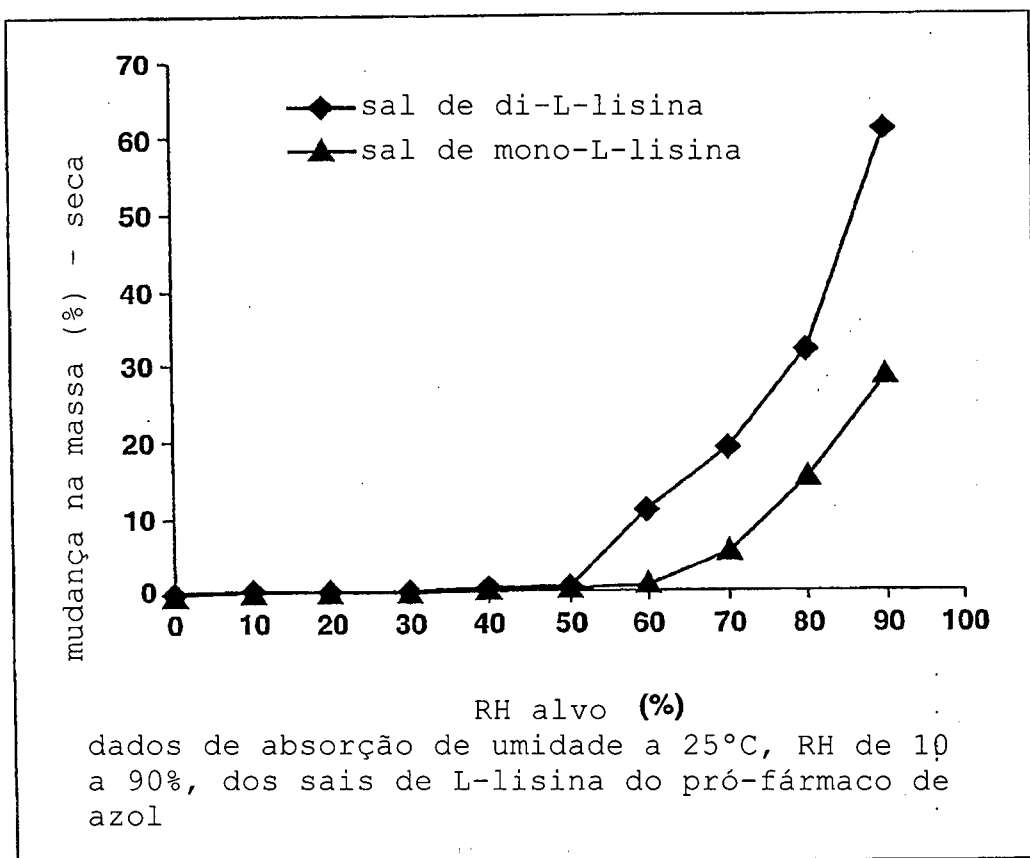


FIG. 5

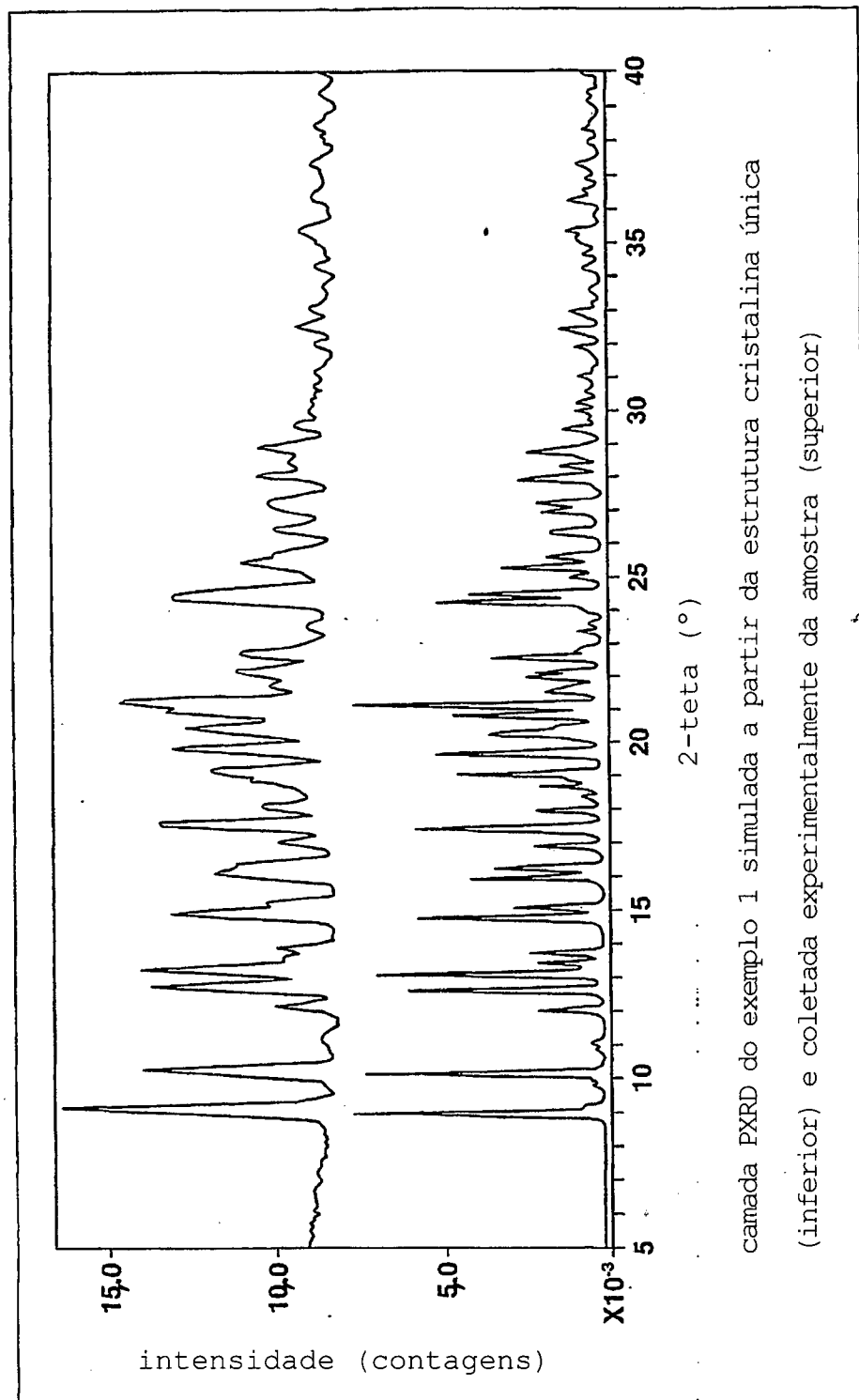


FIG. 6A

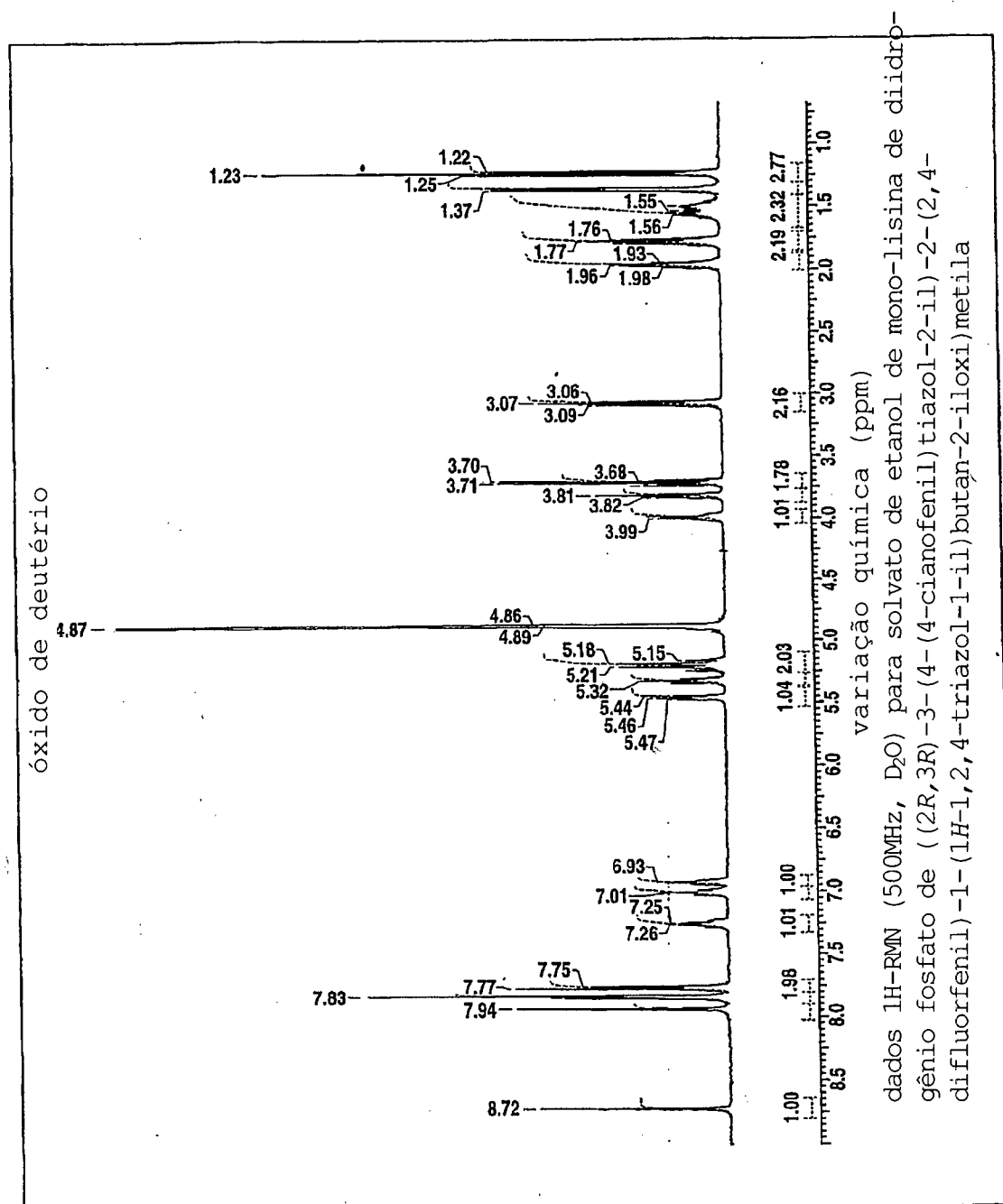
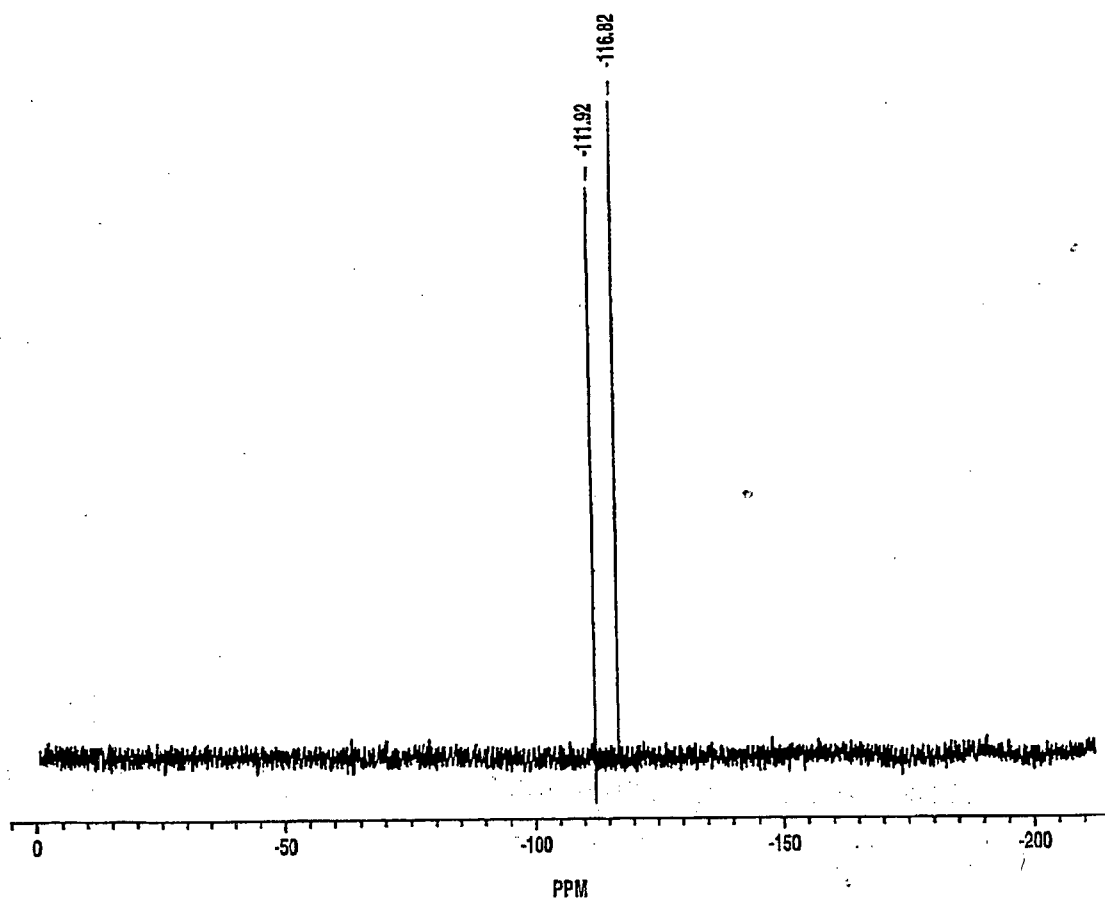


FIG. 6B

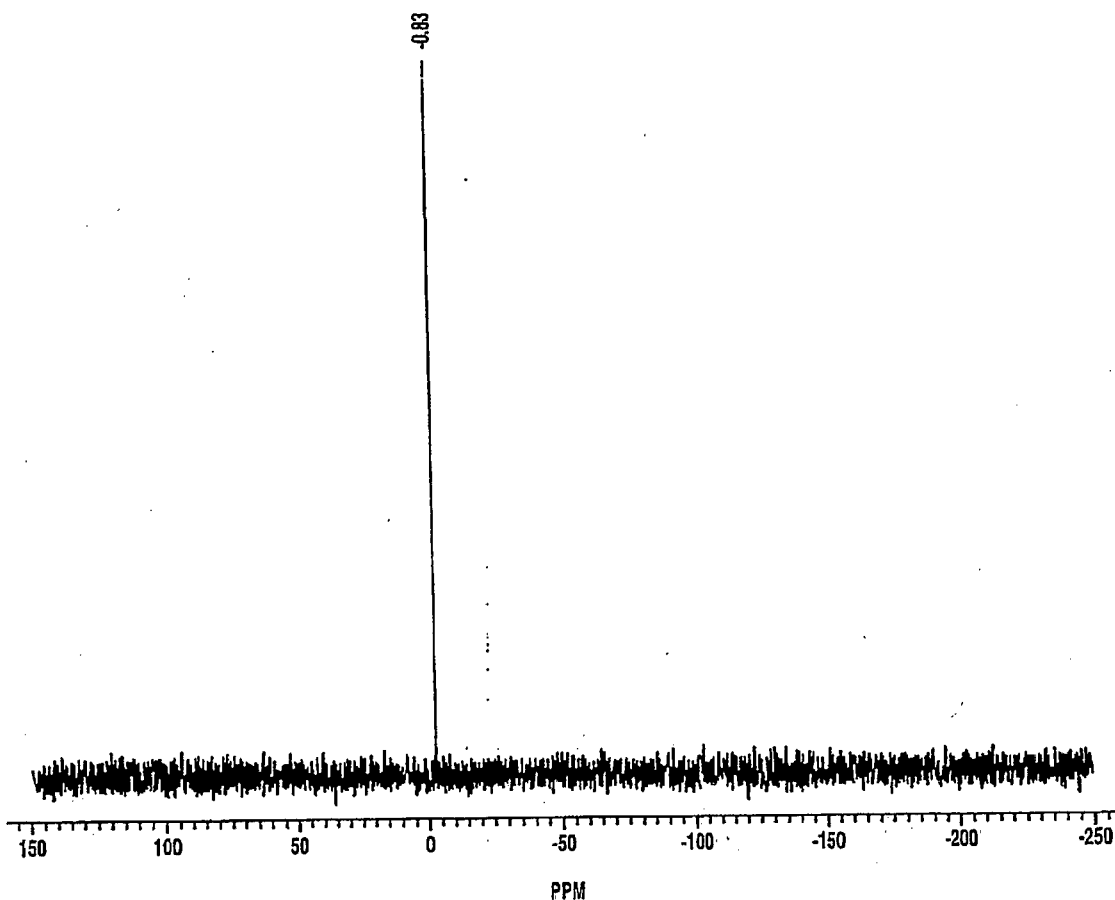
tempo de aquisição (seg) 0,6554	comentário Mono	data 14 Julho 2003 13:06:02
frequência (MHz) 470,55	núcleo 19F	número de transitórios 32
origem salt? F19_h1 dec_d		contagem de pontos original 65536
proprietário D20	contagem de pontos 65536	solvente óxido deutério
largura de varredura 10000,00	temperatura (°C) 27,000	



N°	(PPM)	(Hz)	Altura
1	-116,82	-54970,6	1,0000
2	-111,92	-52661,9	0,8722

FIG. 6c

tempo de aquisição (seg) 0,4063	comentário Mono	data 14 Julho 2003 13:11:55
frequência (MHz) 202,45	núcleo 31p	número de transitórios 126
origem salt? P31_hldec_d		contagem de pontos original 32768
proprietário D20	contagem de pontos 32768	solvente óxido deutério
largura de varredura 80645,16	temperatura (°C) 27,000	



N°	(PPM)	(Hz)	Altura
1	-0,83	-167,8	1,0000

FIG. 7

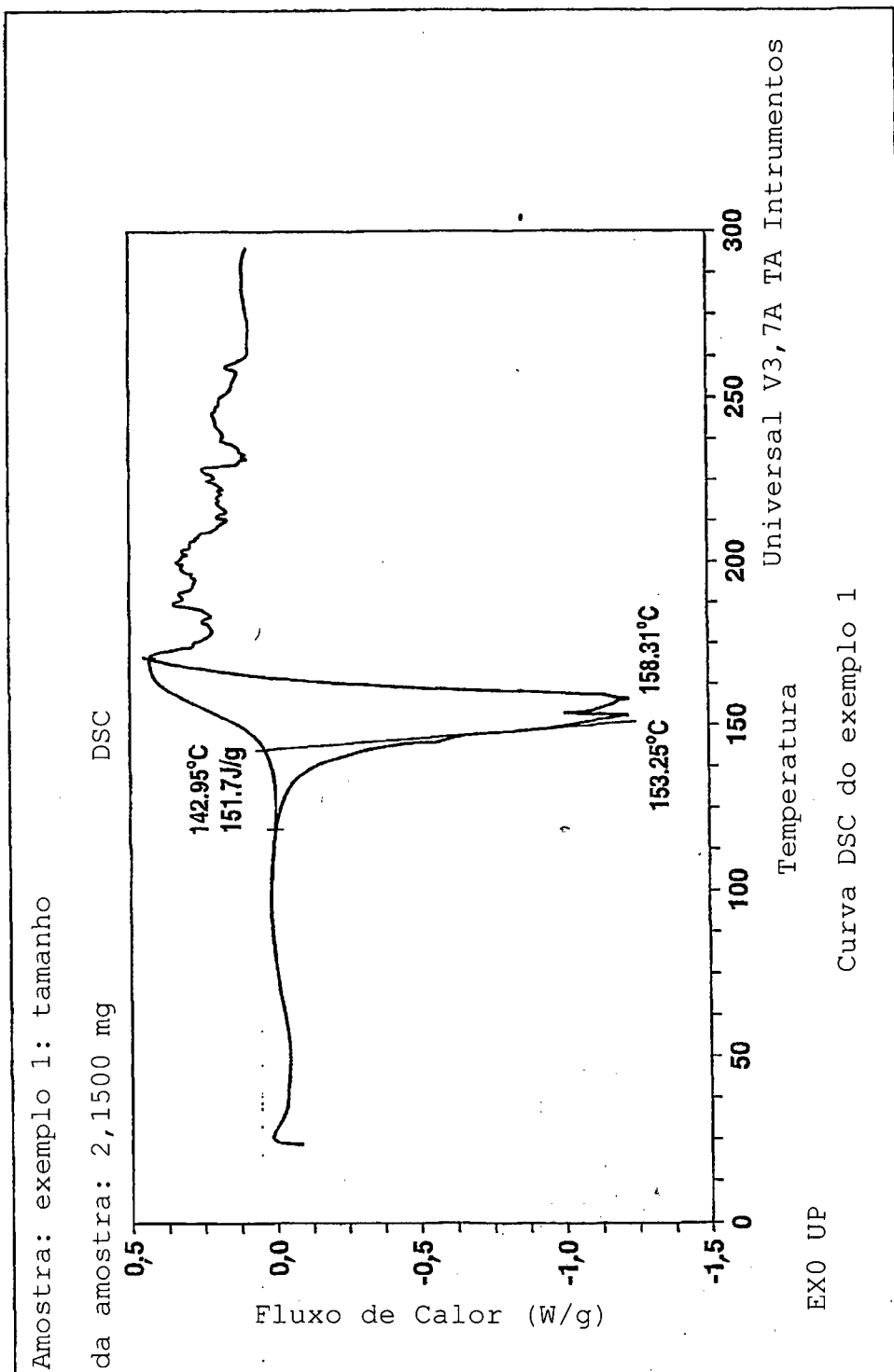


FIG. 8

Amostra: exemplo 1: tamanho

da amostra: 14,5220 mg

DSC

Método: RAMP

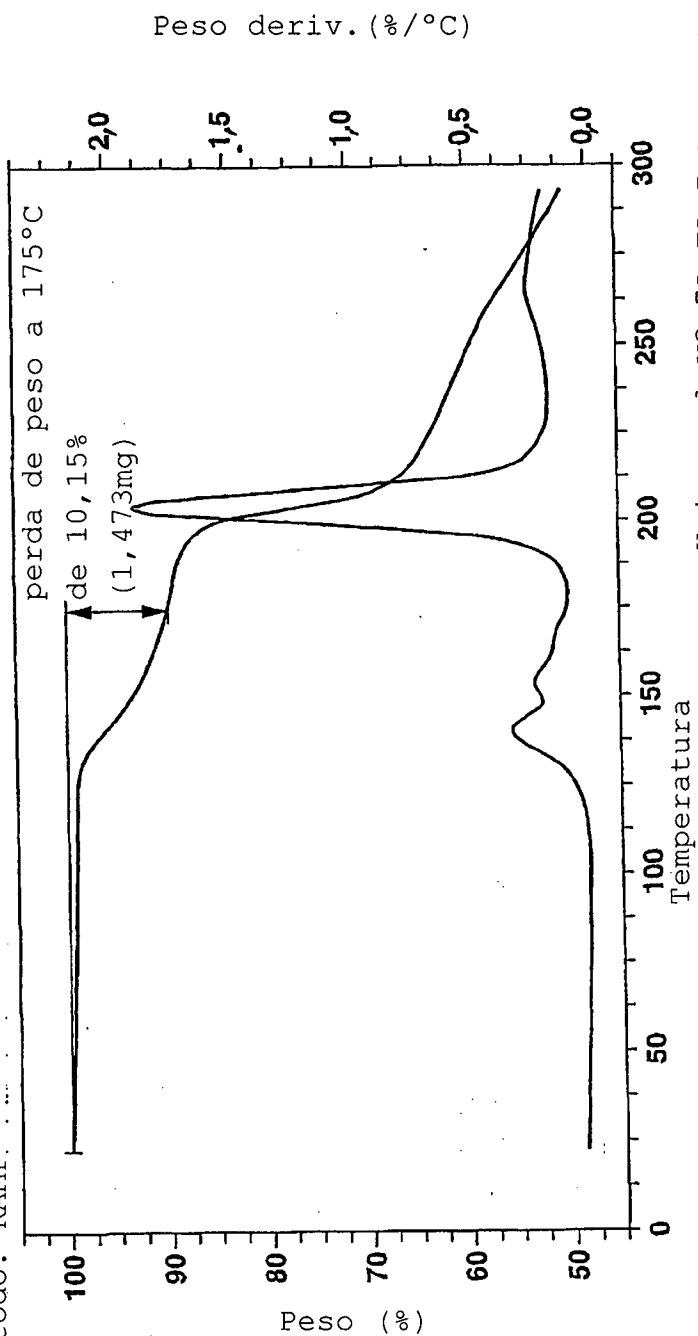


FIG. 9

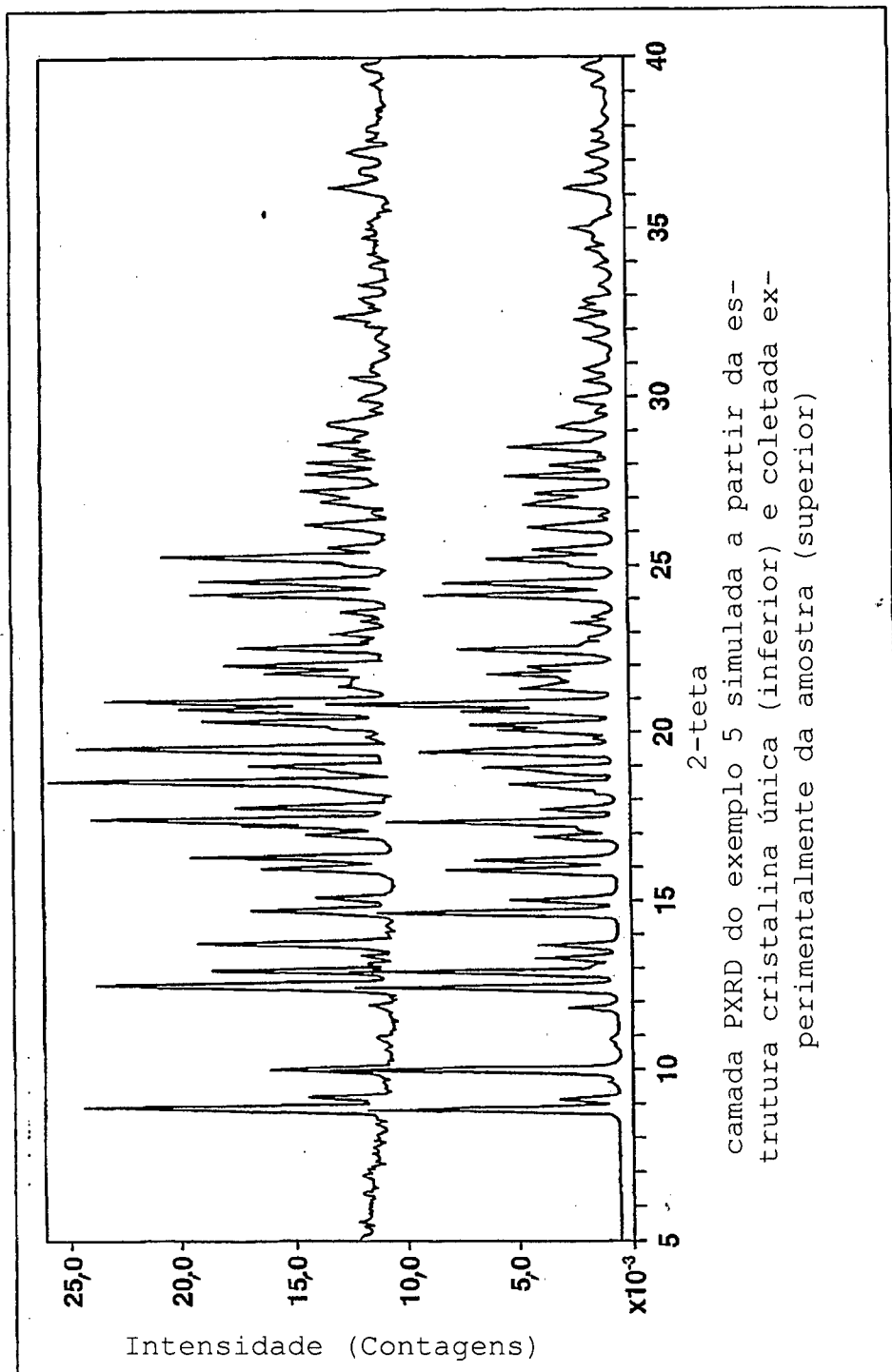


FIG. 10

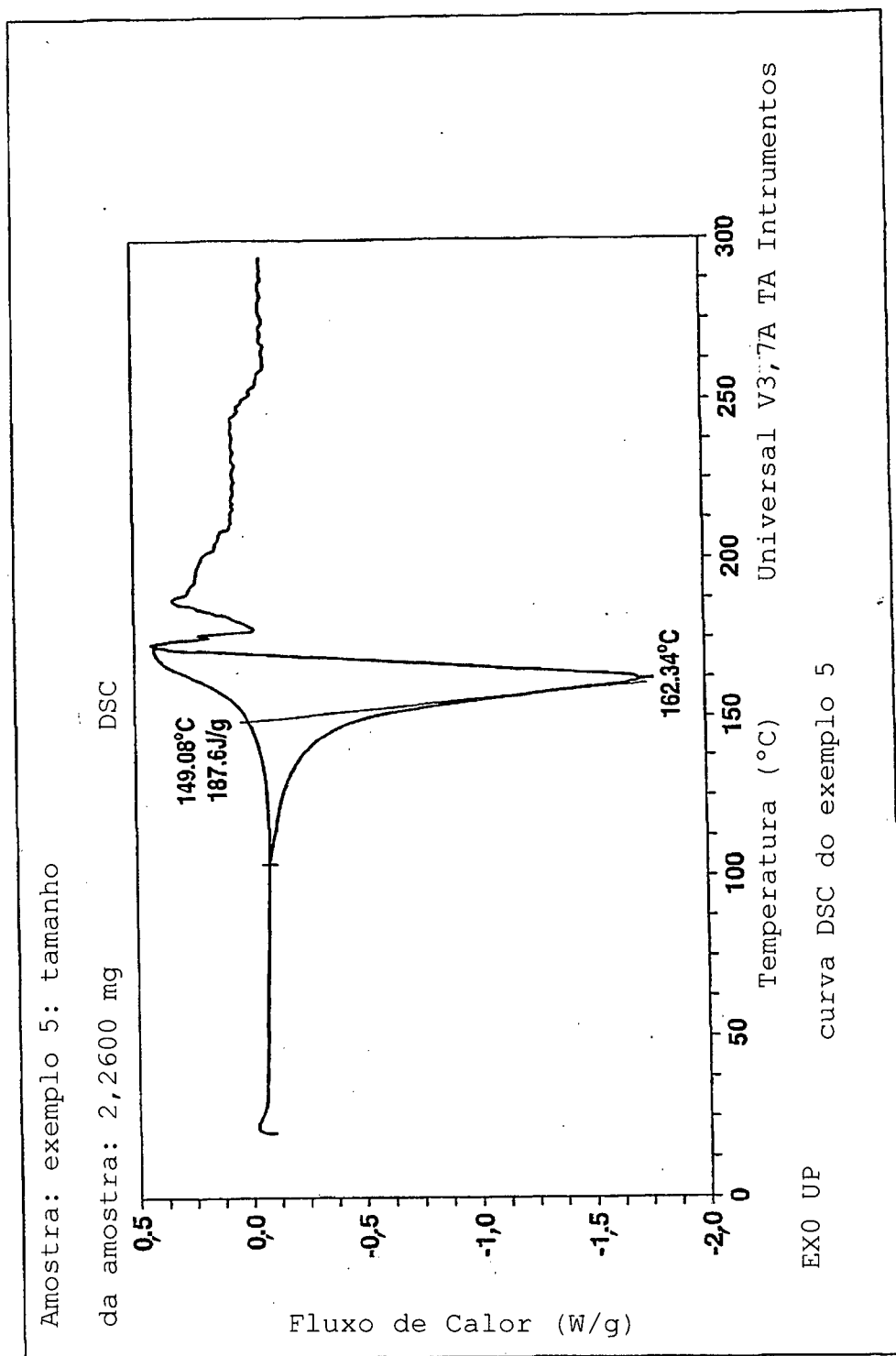


FIG. 11

Amostra: exemplo 5: tamanho
da amostra: 6,6340 mg

Método: RAMP

TGA

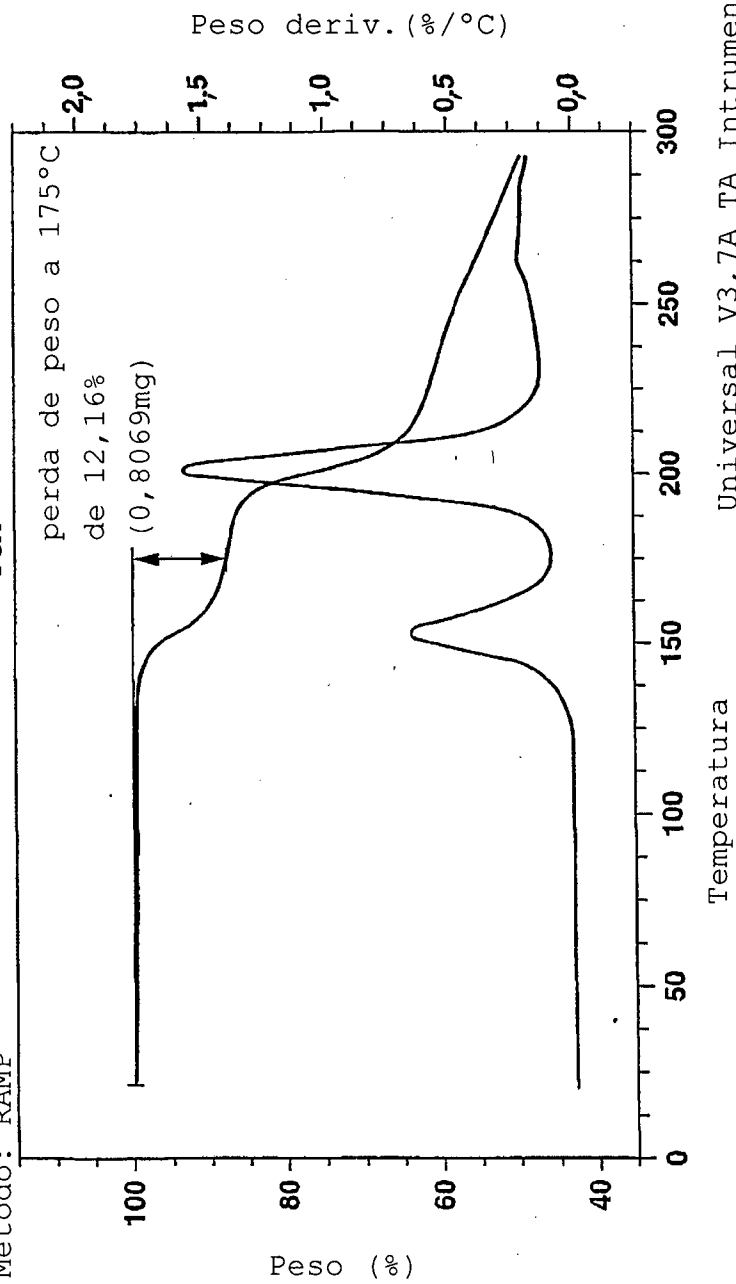


FIG. 12

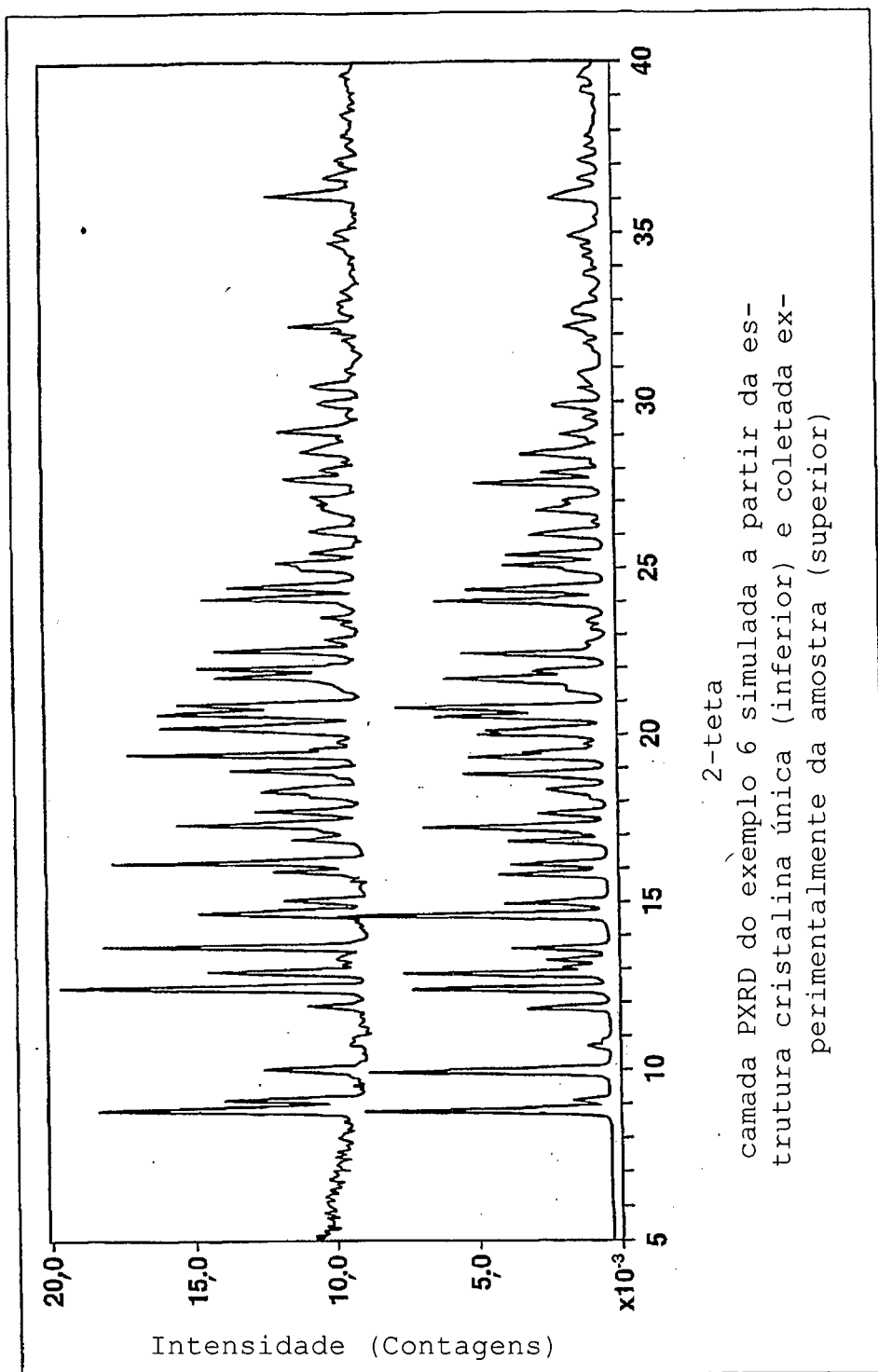


FIG. 13

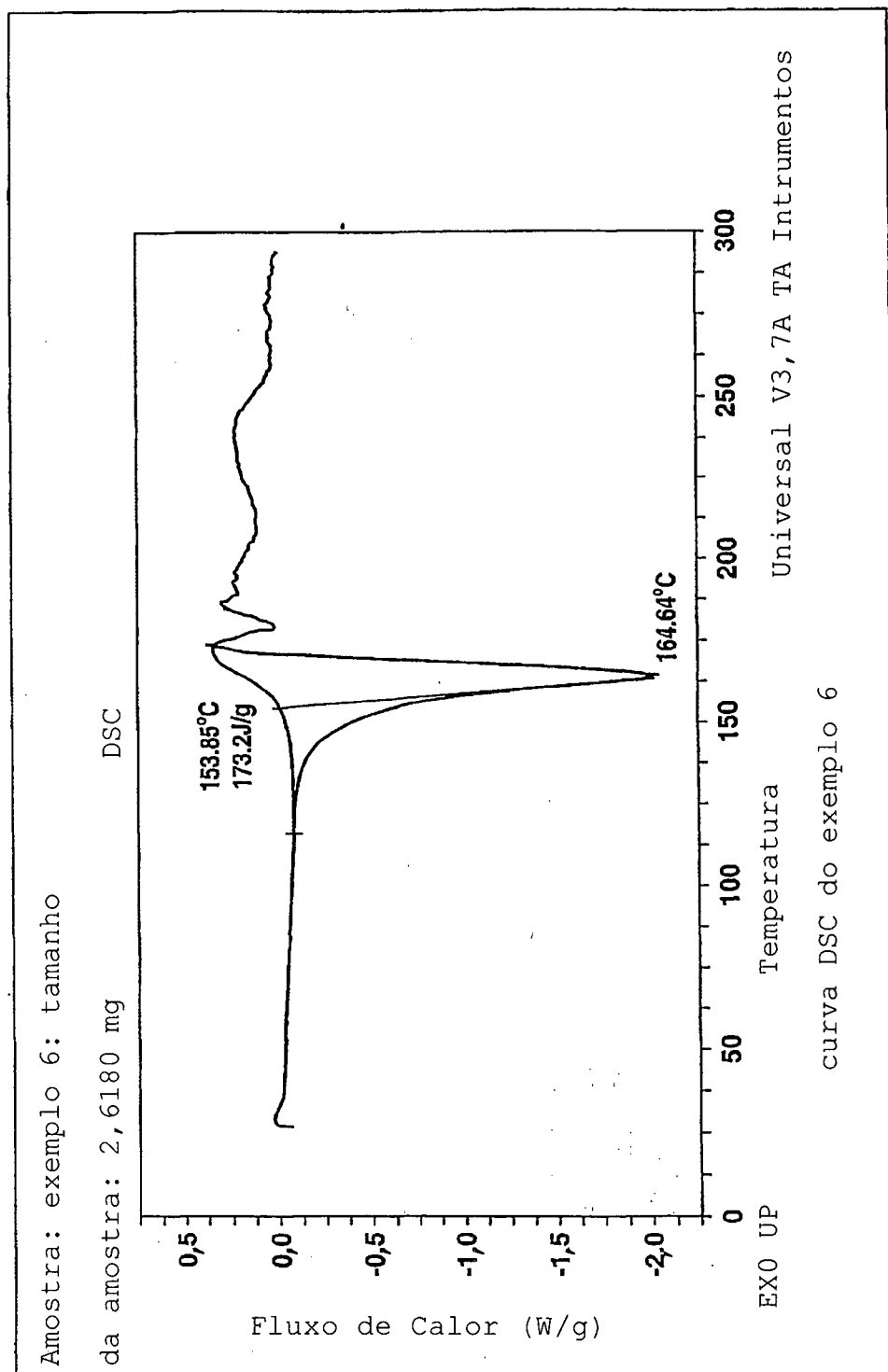


FIG. 14

