



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 146**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06843443 .0**
96 Fecha de presentación : **27.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1967190**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Nuevo derivado de arilamida, su sal y un agente antifúngico que los comprende.**

30 Prioridad: **29.12.2005 JP 2005-380547**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2010

73 Titular/es: **TOYAMA CHEMICAL Co., Ltd.**
2-5, 3-chome
Nishishinjuku, Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP

72 Inventor/es: **Hayashi, Kazuya**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 349 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de arilamidina novedoso y una de sus sales que tienen
5 actividad antifúngica, y un agente antifúngico que los comprende como ingrediente activo.

TÉCNICA ANTERIOR

10 El documento WO 2003/074476 describe derivados de arilamidina útiles como agente antifúngico.

Las micosis profundas graves tales como la candidiasis invasiva pueden ser con frecuencia una
15 enfermedad fatal. Se ha considerado que un mecanismo de defensa principal de un organismo anfitrión contra hongos tales como candida se debe originalmente a la inmunidad no específica por los neutrófilos. Siembre que este mecanismo de defensa funcione normalmente, el riesgo de
20 infección por hongos es limitado. No obstante, en los últimos años, el riesgo de desarrollar micosis profundas se ha incrementado debido a un aumento del número de pacientes con enfermedades subyacentes que comprometen el sistema inmunitario del organismo, tales como tumores
25 malignos o SIDA, al uso excesivo de fármacos anticancerosos o fármacos inmunosupresores, al uso intensivo de sustancias antibióticas antibacterianas u hormonas esteroides y al uso a largo plazo de hiperalimentación intravenosa o cateterización venosa
30 (Documento No de Patente 1).

Sólo se conocen 7 agentes para las micosis profundas, a saber, anfotericina B, flucitosina, miconazol, fluconazol, itraconazol, micafungina y
35 voriconazol. La anfotericina B tiene la acción fungicida

más fuerte, pero su uso clínico está limitado debido al problema de los efectos secundarios, por ejemplo, nefrotoxicidad. La flucitosina tiene el problema del desarrollo de tolerancia y se utiliza sola raramente hoy en día. La micafungina tiene actividad débil contra *Cryptococcus* spp. Los otros agentes se denominan genéricamente agentes antifúngicos de azol y se utilizan muy frecuentemente en la actualidad debido a al equilibrio favorable entre eficacia y seguridad, si bien sus acciones fungicidas tienden a ser inferiores en general a las de la anfotericina B (Documento No de Patente 2).

Últimamente, se han detectado *Candida albicans* - resistentes a fluconazol con una alta frecuencia derivadas de candidiasis orofaríngeas de pacientes con SIDA, que han recibido administración de dosis repetidas de fluconazol. Además, muchas de las cepas resistentes muestran resistencia cruzada a itraconazol y otros agentes azólicos. Adicionalmente, se ha informado sobre el aislamiento de cepas resistentes de pacientes que no sufren de SIDA, que han desarrollado candidiasis mucocutánea crónica o candidiasis profunda (Documento No de Patente 3). La cuestión de la resistencia tiene un serio impacto sobre el manejo del rápido incremento de pacientes con micosis profunda (Documento No de Patente 3).

Por otra parte, se conoce un derivado de arilamidina que tiene actividad antifúngica (Documentos de Patente 1 y 2).

Documento de Patente 1: WO-A-03-074476

Documento de Patente 2: WO-A-2006-003881

Documento No de Patente 1: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 17, págs. 265-266, 1990

Documento No de Patente 2: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 21, págs. 277-283, 1994

Documento No de Patente 3: Rinsho to Biseibutsu (Clinics and Microorganisms), vol. 28, págs. 51-58, 2001

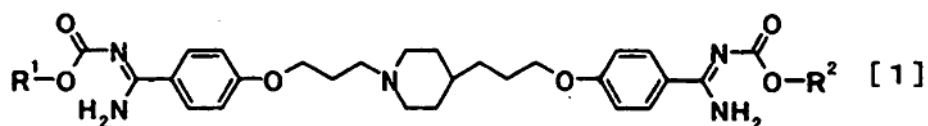
5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se ha deseado intensamente un agente antifúngico, que funcione basándose en un mecanismo de acción diferente al de los agentes existentes, sea eficaz contra los hongos resistentes a los agentes azólicos, tenga pocos efectos secundarios y sea bien absorbido oralmente.

En tales circunstancias, los autores de la presente invención han estudiado intensamente y han encontrado que un derivado de arilamidina representado por la fórmula general [1] o una de sus sales:

[Fórmula 1]



(donde R¹ y R² representan idénticamente o diferentemente un grupo alquilo C₃-C₄ sustituido opcionalmente) tiene una absorción oral superior, es eficaz contra hongos resistentes a agentes azólicos, y tiene efectos secundarios reducidos, completándose de ese modo la presente invención.

Efecto de la Invención

Los compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad contra hongos incluyendo hongos resistentes a agentes azólicos, tienen una absorción oral

superior, tienen una interacción reducida con otros agentes, son muy seguros y útiles como agente antifúngico.

5 **MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION**

La presente invención se describe más abajo con más detalle.

10 En la presente descripción, a no ser que se especifique lo contrario, un átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilo inferior significa un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o cadena ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-
15 butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo e isopentilo; un grupo alquilo C₃-C₄ significa un grupo propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo; un grupo aralquilo significa un grupo aralquilo C₁-C₆ tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y
20 naftilmetilo; un grupo alcoxialquilo significa un grupo alquil(C₁-C₆)oxialquilo C₁-C₆ tal como metoximetilo y 1-etoxietilo; un grupo aralquioxialquilo significa un grupo aralquil(C₁-C₆)oxialquilo C₁-C₆ tal como benciloximetilo y fenetilo oximetilo;

25 un grupo alcanosulfonilo significa un grupo alcano(C₁-C₆)sulfonilo tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo y propanosulfonilo; un grupo arilsulfonilo significa, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y naftalenosulfonilo; un grupo
30 alcanosulfonilo oxido significa un grupo alcanosulfonilo oxido C₁-C₆ tal como metanosulfonilo oxido y etanosulfonilo oxido; un grupo arilsulfonilo oxido significa, por ejemplo, un grupo bencenosulfonilo oxido y toluenosulfonilo oxido;

35

un grupo acilo significa, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alcanilo C_2-C_{12} de cadena lineal o cadena ramificada tal como acetilo, propionilo e isovalerilo, un grupo aralquil(C_1-C_6)carbonilo tal como bencilcarbonilo, un grupo aroilo tal como benzoilo y naftoilo, un grupo carbonilo heterocíclico tal como nicotinoilo, tenoilo, pirrolidinocarbonilo y furoilo, un grupo carboxialquil(C_1-C_6)carbonilo tal como 3-carboxipropanoilo y 4-carboxibutanoilo, un grupo alquiloxi(C_1-C_6)carbonilalquil(C_1-C_6)carbonilo tal como 3-(metoxicarbonil)propanoilo y 4-(metoxicarbonil)-butanoilo, un grupo succinilo, un grupo glutarilo, un grupo maleoilo, un grupo ftaloilo grupo y un grupo α -aminoalcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada cuyo extremo N está protegido opcionalmente y que deriva de un aminoácido (los ejemplos del aminoácido incluyen: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, arginina, lisina, histidina, hidroxilisina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina e hidroxiprolina);

un grupo alquiloxicarbonilo significa un grupo alquil(C_1-C_{12})oxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y terc-pentiloxicarbonilo; un grupo aralquiloxicarbonilo significa un grupo aralquil(C_1-C_6)oxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo y fenetiloxicarbonilo; un grupo aroiloxicarbonilo significa un grupo feniloxicarbonilo; un grupo heterocíclico que contiene oxígeno significa un grupo tal como tetrahidrofurilo y tetrahidropiraniilo; un grupo oxicarbonilo heterocíclico significa un grupo tal como 2-furfuriloxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo; un

grupo sililo sustituido significa, por ejemplo, un grupo tal como trimetilsililo, trietilsililo y tributilsililo.

5 Cada uno de los grupos mencionados anteriormente está sustituido opcionalmente adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo alquilo inferior.

10 Un grupo protector de amino incluye todos los grupos que son utilizables como grupo protector para un grupo amino, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo ariloxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo
15 alcoxialquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

20 Un grupo protector de hidroxilo incluye todos los grupos que son utilizables como grupo protector para un grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo alquiloxycarbonilo, un grupo aralquiloxycarbonilo, un grupo oxycarbonilo heterocíclico, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo
25 alcoxialquilo, un grupo aralquiloxialquilo, un grupo alcanosulfonilo, un grupo arilsulfonilo y un grupo sililo sustituido.

30 Un grupo eliminable incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcanosulfoniloxi y un grupo arilsulfoniloxi.

35 Una sal del compuesto de fórmula general [1] incluye, por ejemplo, una sal con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido

fosfórico y ácido sulfúrico; una sal con un ácido carboxílico orgánico tal como ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido L-tartárico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido trifluoroacético; y una sal con un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

Una sal preferible del compuesto de fórmula general [1] incluye una sal farmacológicamente aceptable.

Un sustituyente posible para un grupo alquilo C₃-C₄ sustituido opcionalmente de R¹ y R² incluye un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo.

Un compuesto preferible de la presente invención incluye los siguientes compuestos:

el compuesto, en el que R¹ es preferiblemente un grupo alquilo C₃-C₄, más preferiblemente un grupo propilo, isopropilo o butilo, y preferiblemente adicionalmente un grupo butilo;

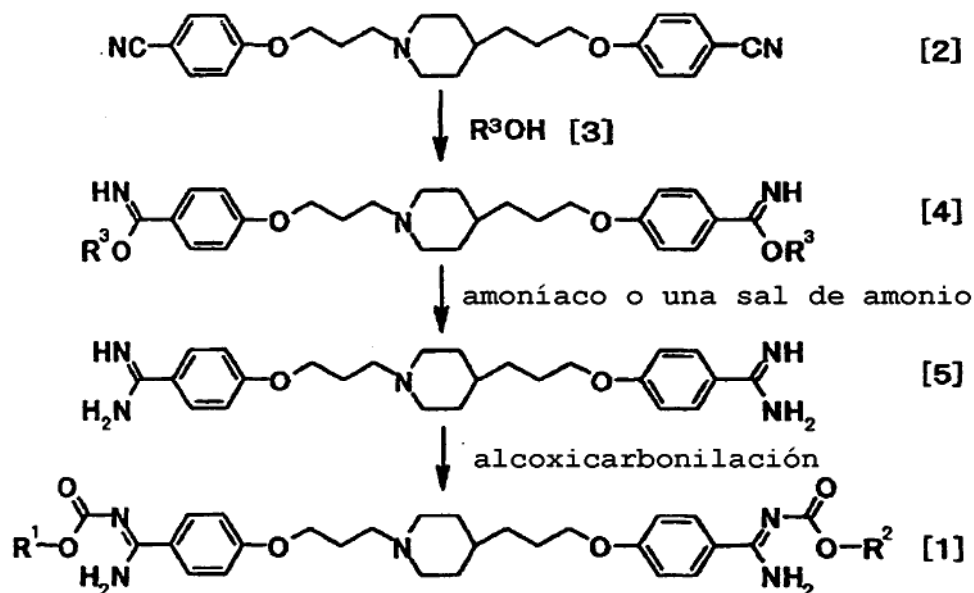
el compuesto, en el que R² es preferiblemente un grupo alquilo C₃-C₄, más preferiblemente un grupo propilo, isopropilo o butilo, y preferiblemente adicionalmente un grupo butilo;

el compuesto, en el que R¹ y R² son idénticos, es preferible.

Se describe un método para producir compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden producir combinando métodos conocidos públicamente por se, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción.

[Método de Producción 1]



donde R^3 representa un grupo alquilo inferior; y R^1 y R^2 se definen como antes.

5

(1-1)

El compuesto de fórmula general [4] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [2] con el compuesto de fórmula general [3] en presencia de un ácido.

10

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y

20

monometiléter de etilenglicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; y ácidos carboxílicos tales como ácido acético. Estos disolventes
5 se pueden utilizar combinados. El compuesto de fórmula general [3] se puede utilizar como disolvente.

Los ejemplos del ácido utilizado en la reacción incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno,
10 ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. Tal ácido se puede utilizar de 1 a 200 veces en moles, preferiblemente de 5 a 100 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [2].

15 En la reacción, la cantidad del compuesto de fórmula general [3] utilizado puede ser de 2 a 1000 veces en moles para la cantidad de un compuesto de fórmula [2], y el compuesto de fórmula general [3] se utiliza preferiblemente como disolvente.

20 La reacción se puede llevar a cabo de -30 a 150°C, preferiblemente de 10 a 50°C durante 30 minutos a 24 horas.

(1-2)

25 El compuesto de fórmula [5] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [4] con amoníaco o una sal de amonio.

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte
30 adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro
35 de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos

aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar combinados.

Los ejemplos de la sal de amonio incluyen, por ejemplo, cloruro de amonio, bromuro de amonio y acetato de amonio. La cantidad de amoníaco o de sal de amonio utilizada puede ser 3 a 100 veces en moles, preferiblemente de 3 a 10 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula general [4]. La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 150°C, preferiblemente de 20 a 120°C durante 1 minuto a 24 horas.

(1-3)

El compuesto de fórmula general [1] se puede producir sometiendo el compuesto de fórmula [5] a una reacción de alcoxycarbonilación con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base.

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales

como acetona, metilisobutilcetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden
5 utilizar combinados.

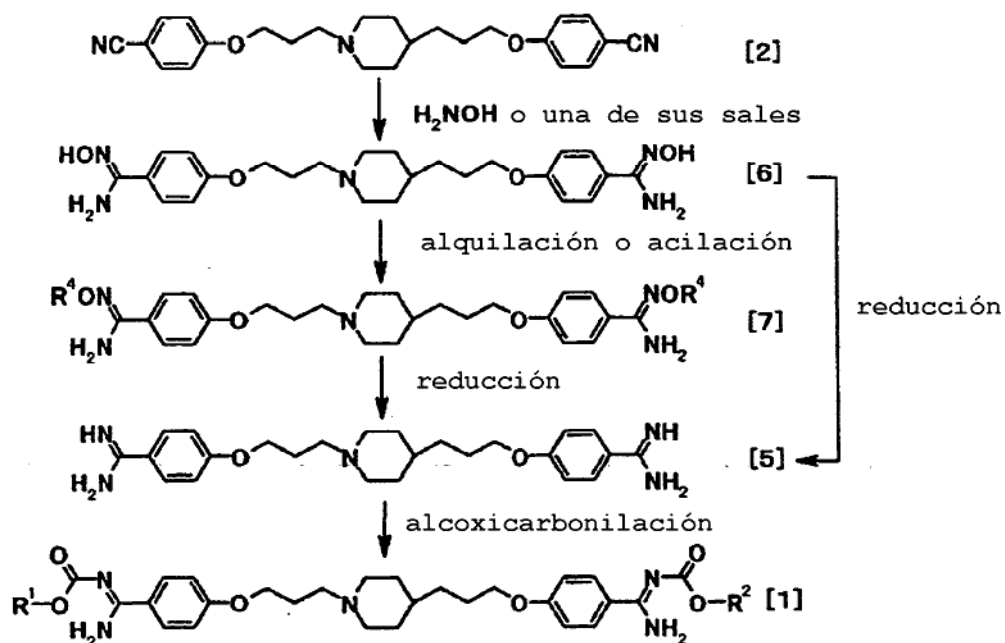
Los ejemplos del derivado reactivo incluyen: ésteres de ácido clorofórmico tales como cloroformiato de propilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de
10 butilo e cloroformiato de isobutilo; y éteres activos tales como carbonato de 4-nitrofenilpropilo, carbonato de 4-nitrofenilisopropilo, 4-nitrofenilcarbonato de butilo, 4-nitrofenilcarbonato de isobutilo, 1H-imidazol-1-carboxilato de propilo, 1H-imidazol-1-carboxilato de
15 butilo, 1H-imidazol-1-carboxilato de isopropilo e 1H-imidazol-1-carboxilato de isobutilo. Estos derivados reactivos se pueden utilizar sin aislamiento después de la preparación del sistema de reacción.

Los ejemplos de la base, que se pueden utilizar opcionalmente en la reacción, incluyen: alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de
20 potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-eno (DBU) y piridina.

30 La cantidad utilizada del derivado reactivo y de la base utilizada puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferiblemente de 2 a 10 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [5].

La reacción se puede llevar a cabo de -20 a 100°C,
35 preferiblemente de 20 a 80°C durante 1 minuto a 24 horas.

[Método de Producción 2]



donde R^4 representa un grupo acilo, alquilo o aralquilo inferior grupo que está sustituido opcionalmente; y R^1 y R^2 se definen como antes.

El compuesto de fórmula [6] se puede producir a partir del compuesto de fórmula [2]. A continuación, el compuesto de fórmula [6] puede ser alquilado o acilado para producir el compuesto de fórmula general [7]. Adicionalmente, reduciendo el compuesto de fórmula [6], se puede producir el compuesto de fórmula [5]. El compuesto de fórmula [5] se puede producir también reduciendo el compuesto de fórmula general [7]. Estas reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con, o estar basadas en los métodos descritos en Tetrahedron, vol. 51, págs. 12047-12068 (1995); Synthetic Communication, vol. 26, págs. 4351-4367 (1996); Synthesis, vol. 16, págs. 2467-2469 (2003); Heterocycles, vol. 60, págs. 1133-1145 (2003); y Bioorganic and

Medicinal Chemistry Letter, vol. 12, págs. 1203-1208 (2002), etc. Después, el compuesto de fórmula [5] puede ser alcoxycarbonilado para producir el compuesto de fórmula general [1].

5 A continuación, se describe más abajo con más detalle una serie de reacciones.

(2-1)

10 El compuesto de fórmula [6] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [2] con hidroxilamina o su sal en presencia o ausencia de una base.

15 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; sulfóxidos tales como 20 dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar combinados.

30 Los ejemplos de la base, que se pueden utilizar opcionalmente en la reacción, incluyen: alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, 35

carbonato de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y piridina.

La cantidad de la base utilizada puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferiblemente de 2 a 20 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [2]. Los ejemplos de la sal de hidroxilamina incluyen una sal hidrocioruro y una sal sulfato.

La cantidad de hidroxilamina o su sal utilizadas puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferiblemente de 2 a 20 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [2].

La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 150°C, preferiblemente de 50 a 150°C durante 1 minuto a 24 horas.

(2-2)

El compuesto de fórmula general [7] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [6] con un derivado reactivo o un agente alquilante en presencia o ausencia de una base.

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético;

compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar combinados.

Los ejemplos del derivado reactivo incluyen:

5 anhídridos de ácido tales como acetilformilóxido, anhídrido acético, anhídrido tricloroacético y trifluoroanhídrido acético; anhídridos de ácido mixtos de un ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, y ésteres monoalquílicos de ácido fórmico tales como

10 cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo; anhídridos de ácido mixtos de un ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, y ácidos orgánicos tales como ácido piválico; cloruros de ácido tales como cloruros de acetilo, triclorocloruros de acetilo y

15 trifluorocloruros de acetilo; bromuros de ácido tales como bromuros de acetilo; éteres activos tales como éster p-nitrofenílico, éster de N-hidroxisuccinimida y éster de N-hidroxiftalimida. Estos derivados reactivos se pueden utilizar sin aislamiento después de la preparación del

20 sistema de reacción.

El derivado reactivo se puede preparar en el sistema de reacción utilizando un reactivo de acoplamiento. Los ejemplos del reactivo de acoplamiento incluyen:

25 carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; carbonilos tales como carbonildiimidazol; azidas de ácido tales como difenilfosforilazida; cianuros de ácido tales como cianuro de dietilfosforilo; 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-

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

Los ejemplos de un agente alquilante incluyen:

35 haluros de alquilo tales como yoduro de metilo o yoduro

de etilo; haluros de aralquilo tales como cloruro de bencilo y bromuro de bencilo; y ésteres sulfato tales como sulfato de dimetilo.

5 Los ejemplos de la base, que se pueden utilizar opcionalmente en la reacción, incluyen: alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de
10 potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina y piridina.

La cantidad del derivado reactivo, el agente alquilante y
15 la base utilizados puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferiblemente 2 a 10 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [6].

La reacción se puede llevar a cabo de -20 a 100°C, preferiblemente de 0 a 50°C durante 1 minuto a 24 horas.

20

(2-3)

El compuesto de fórmula [5] se puede producir sometiendo el compuesto de fórmula [6] a una reacción de reducción. Adicionalmente, el compuesto de fórmula [5] se puede
25 producir también sometiendo el compuesto de fórmula general [7] a una reacción de reducción.

Los ejemplos de la reacción de reducción utilizada incluyen una reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador metálico, y una reducción
30 utilizando un metal y un ácido, por ejemplo, cinc-ácido acético.

Cuando el compuesto de fórmula [6] o el compuesto de fórmula general [7] se someten a la reacción de
35 hidrogenación catalítica, el disolvente utilizado no está

particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden utilizar combinados.

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen: catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, óxido de paladio, hidróxido de paladio y negro de paladio; catalizadores de níquel tales como níquel Raney; y óxido de platino. La cantidad del catalizador utilizado puede ser 0,001 a 1 vez (p/p), preferiblemente de 0,01 a 0,5 veces (p/p), con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [6] o el compuesto de fórmula general [7].

Los ejemplos del agente reductor distinto de hidrógeno incluyen ácido fórmico; formiatos tales como formiato de sodio, formiato de amonio y formiato de trietilamonio; ciclohexeno; y ciclohexadieno. La cantidad del agente utilizado puede ser de 2 a 100 veces en moles, preferiblemente 2 a 10 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [6] o el compuesto de fórmula general [7].

La presión de hidrógeno para la reacción de hidrogenación

catalítica del compuesto de fórmula [6] puede ser de la presión atmosférica a 30 atm, preferiblemente de 2 a 10 atm.

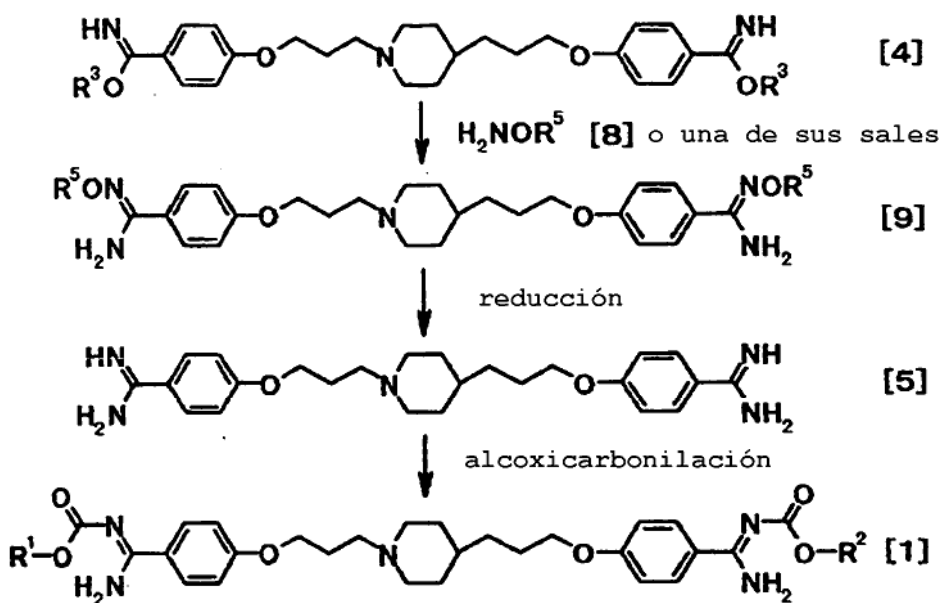
La presión de hidrógeno para la reacción de hidrogenación catalítica del compuesto de fórmula general [7] puede ser la presión atmosférica.

La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 100°C durante 1 minuto a 24 horas.

(2-4)

El compuesto de fórmula general [1] se puede producir sometiendo el compuesto de fórmula [5] a una reacción de alcoxycarbonilación con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción 1-3.

[Método de Producción 3]



donde R^5 representa un grupo alquilo o aralquilo inferior que está sustituido opcionalmente; y R^1 , R^2 y R^3 se definen como antes.

El compuesto de fórmula general [9] se puede producir a partir del compuesto de fórmula general [4]. Reduciendo el compuesto de fórmula general [9], se puede producir el compuesto de fórmula [5]. Después, el
5 compuesto de fórmula [5] puede ser alcóxicarbonilado para producir el compuesto de fórmula general [1]. A continuación, se describe una serie de estas reacciones más abajo en detalle.

10 (3-1)

El compuesto de fórmula general [9] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [4] con el compuesto de fórmula general [8] o una de sus sales.

15 Los ejemplos del compuesto de fórmula general [8] incluyen O-metilhidroxilamina y O-bencilhidroxilamina. Los ejemplos de la sal del compuesto de fórmula general [8] incluyen una sal hidrocloreto y una sal sulfato. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método
20 de producción 1-2.

(3-2)

El compuesto de fórmula [5] se puede producir reduciendo el compuesto de fórmula general [9]. La reacción se puede
25 llevar a cabo basándose en el método de producción 2-3.

(3-3)

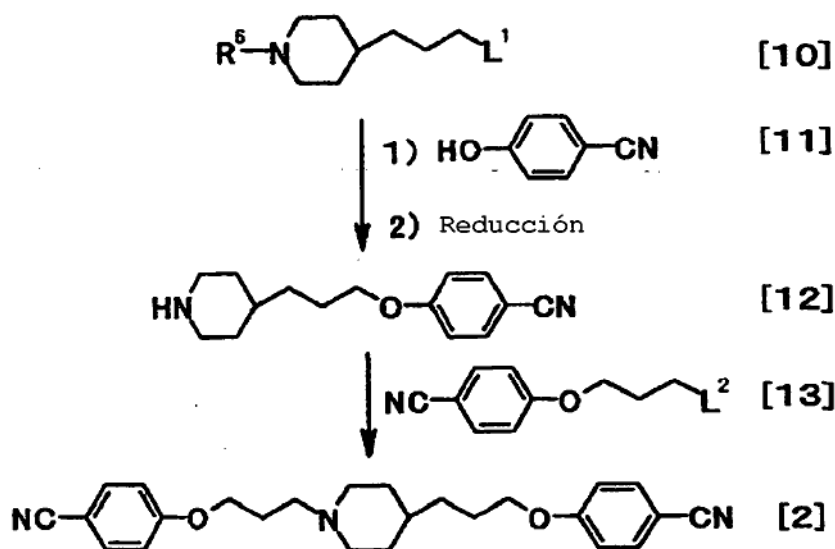
El compuesto de fórmula general [1] se puede producir sometiendo el compuesto de fórmula [5] a una reacción de
30 alcóxicarbonilación con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción 1-3.

En los métodos de producción anteriores, se pueden
35 utilizar los compuestos en estado de solvatos, hidratos y

diversas formas de cristales.

El método de producción del compuesto de fórmula [2], que es una materia prima para la producción de los compuestos de la presente invención, se describe más abajo. El compuesto de fórmula [2] se puede producir combinando métodos conocidos públicamente per se, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción.

[Método de Producción A]



donde R^6 representa un grupo protector de amino; y L^1 y L^2 simbolizan grupos eliminables.

Los ejemplos del compuesto de fórmula general [10] incluyen 4-(3-bromopropil)piperidino-1-carboxilato de bencilo (J. Med. Chem., vol. 46, p. 2606-2620 (2003)), 4-(3-bromopropil)-1-piperidinocarboxilato de terc-butilo (Tetrahedron, vol. 55, p. 11619-11639 (1999)) y yoduro de 3-[N-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il]propilo (J. Med. Chem., vol. 37, págs. 2537-2551 (1994)). Adicionalmente, los mismos se pueden sintetizar utilizando una materia prima de 4-(3-hidroxipropil)-1-

piperidinocarboxilato de terc-butilo, etc. combinando métodos conocidos públicamente.

(A-1)

5 El compuesto de fórmula [12] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [10] con el compuesto de fórmula [11] en presencia o ausencia de una base, seguido de desprotección.

10 El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-
15 pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y
20 monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; cetonas tales como acetona y 2-butanona; ésteres tales como acetato de etilo; compuestos heteroaromáticos tales como piridina; y agua. Estos disolventes se pueden
25 utilizar combinados.

Los ejemplos de la base, que se puede utilizar opcionalmente en la reacción, incluyen: alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio,
30 terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio; bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-
35 diisopropiletilamina y piridina.

La cantidad de la base utilizada puede ser 1 a 10 veces en moles, preferiblemente 1 a 3 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula general [10].

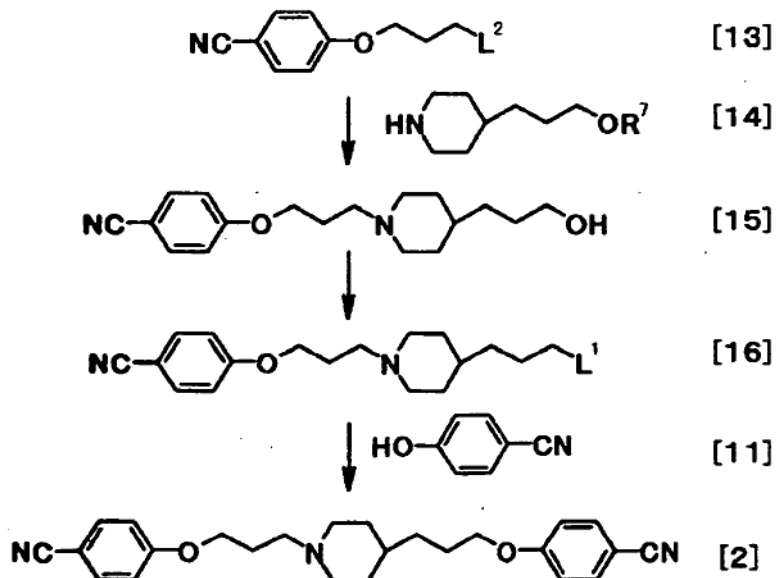
5 La cantidad del compuesto de fórmula [11] utilizado puede ser 1 a 20 veces en moles, preferiblemente 1 a 5 veces en moles, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula general [10].

10 La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 200°C, preferiblemente de 0 a 150°C durante 1 minuto a 24 horas. La eliminación del grupo protector de amino indicado como R⁶ se puede llevar a cabo de acuerdo con, o basándose en, un método descrito en "Protecting Groups in Organic Synthesis" (tercera edición, págs. 494-653 (1999)) o
15 similares.

(A-2)

El compuesto de fórmula [2] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [12] con el compuesto
20 de fórmula general [13]. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción A-1,

[Método de Producción B]



donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y L¹ y L² se definen como antes.

Como compuesto de fórmula general [14], se conoce el 3-(4-piperidinil)-1-propanol. Adicionalmente, el compuesto de fórmula general [14] se puede producir utilizando como materia prima 4-(3-hidroxipropil)-1-piperidinocarboxilato de terc-butilo y similares, y combinando métodos conocidos públicamente.

(B-1)

El compuesto de fórmula [15] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [13] con el compuesto de fórmula general [14], seguido de desprotección, si fuera necesario. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción A-1. La eliminación del grupo protector de hidroxilo indicado como R⁷ se puede llevar a cabo de acuerdo con o basándose en un método descrito en "Protecting Groups in Organic Synthesis" (tercera edición, págs. 17-245 (1999)) o

similares.

(B-2)

El compuesto de fórmula general [16] se puede producir
5 convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula
[15] en un grupo eliminable.

Cuando el grupo eliminable es un grupo alcanosulfonilo o
un grupo arilsulfonilo, el compuesto de fórmula [15]
se puede hacer reaccionar, en presencia o ausencia de una
10 base, con un cloruro de alcanosulfonilo tal como cloruro
de metanosulfonilo, o un cloruro de arilsulfonilo tal
como cloruro de p-toluenosulfonilo.

Los ejemplos de la base que se pueden utilizar
15 opcionalmente en la reacción, incluyen: alcóxidos
metálicos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio,
terc-butóxido de potasio y terc-butóxido de sodio; bases
inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de
potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio,
20 carbonato de potasio, hidruro de sodio e hidruro de
potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-
diisopropiletilamina y piridina.

La cantidad del cloruro de alcanosulfonilo o del cloruro
de arilsulfonilo así como la base utilizada puede ser de
25 1 a 10 veces en moles, preferiblemente 1 a 3 veces en
moles, con respecto a la cantidad del compuesto de
fórmula [15].

Cuando el grupo eliminable es un átomo de halógeno,
30 el compuesto de fórmula [15] se puede hacer reaccionar,
por ejemplo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo,
tribromuro de boro y tetrabromuro de carbono-
trifenilfosfina.

La cantidad de tales reactivos utilizados puede ser 1 a
35 10 veces en moles, preferiblemente 1 a 3 veces en moles,

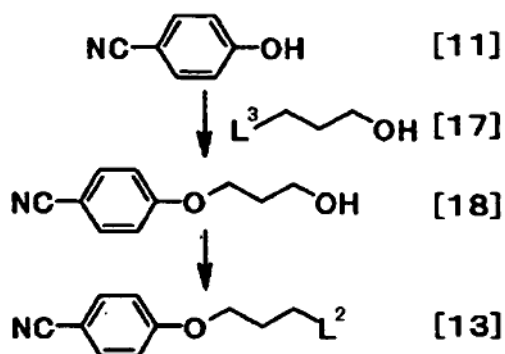
con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula [15].

El disolvente utilizado en la reacción no está particularmente restringido, con tal que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, dimetiléter de dietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol y monometiléter de etilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y heteroaromáticos tales como piridina. Estos disolventes se pueden utilizar combinados.

(B-3)

El compuesto de fórmula [2] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general [16] con el compuesto de fórmula [11]. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción A-1.

[Método de Producción C]



donde L^3 representa un grupo eliminable; y L^2 se define como antes.

Los ejemplos del compuesto de fórmula general [17]

incluyen 3-cloro-1-propanol y 3-bromo-1-propanol.

(C-1)

5 El compuesto de fórmula [18] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [11] con el compuesto de fórmula general [17]. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción A-1.

(C-2)

10 El compuesto de fórmula general [13] se puede producir convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula [18] en un grupo eliminable. La reacción se puede llevar a cabo basándose en el método de producción B-2.

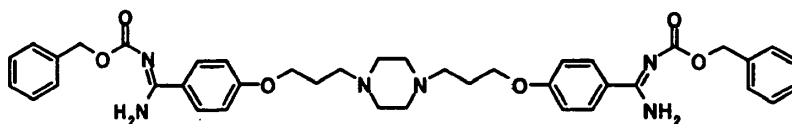
15 Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza como medicamento, los coadyuvantes de formulación utilizados generalmente para la formulación, por ejemplo, un excipiente, un portador y un diluyente, se pueden mezclar apropiadamente. El medicamento se puede
20 administrar oralmente o parenteralmente de la manera usual en forma de un comprimido, una cápsula, un polvo, un jarabe, un gránulo, una píldora, una suspensión, una emulsión, un líquido, una formulación en polvo, un supositorio, una gota ocular, una gota nasal, una gota
25 ótica, un emplasto, una pomada o un inyectable. El método de administración, la dosis y la frecuencia de las administraciones se pueden seleccionar también apropiadamente dependiendo de la edad, el peso corporal y síntomas del paciente. Generalmente, para un adulto, se
30 puede administrar una dosis de 0,01 a 1,000 mg/kg por día, dividida en 1 a varias fracciones, oralmente o parenteralmente (por ejemplo, mediante inyección, infusión mediante goteo y administración rectal).

35 Para elucidar la utilidad del compuesto de la

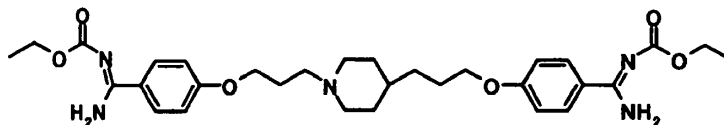
presente invención, se llevaron a cabo los siguientes ensayos.

Como Compuestos Comparativos, se utilizaron un compuesto descrito en el Ejemplo 91 del documento WO-A-03-074476, y los compuestos descritos en los Ejemplos 32 y 33 del documento WO-A-2006-003881.

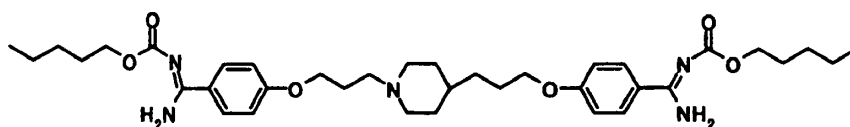
Compuesto Comparativo 1 (documento WO-A-03-074476, Ejemplo 91)



Compuesto Comparativo 2 (documento WO-A-2006-003881, Ejemplo 32)



Compuesto Comparativo 3 (documento WO-A-2006-003881, Ejemplo 33)



Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo utilizando un modelo murino de infección por cándida (administración oral)

En cuanto a los Compuestos de Ensayo, se utilizaron los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3 y Ejemplo 4.

Se cultivó *Candida albicans* TIMM 1623 a 35°C durante la noche en una placa con medio de agar dextrosa Sabouraud (SDA), y el cultivo obtenido se suspendió en solución salina fisiológica estéril, que después se diluyó para preparar una solución de inóculo. A ratones macho (4

semanas de edad, 5 ratones/grupo) se les administraron intraperitonealmente 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 días antes de la infección y 100 mg/kg al día siguiente de la infección para obtener un estado comprometido transitorio. La solución de inóculo preparada de *Candida albicans* TIMM 1623 en la cantidad de 0,2 mL se inoculó en la vena de la cola de cada ratón para inducir infección (aproximadamente 3×10^4 UFC/ratón). Los Compuestos de Ensayo se disolvieron en 0,1 moles/L de ácido clorhídrico, y la solución se diluyó con agua estéril y se administró oralmente a una dosis de 3 mg/kg de peso corporal de ratón. Este tratamiento comenzó 2 horas después de la infección y se llevó a cabo una vez al día durante 7 días. A un grupo que no recibió Compuestos de Ensayo, se le administró una cantidad igual de solución salina fisiológica estéril. Se observó la viabilidad de los ratones y se registró durante 14 días después de la infección.

Como resultado, los ratones del grupo que no recibió Compuestos de Ensayo murieron todos, mientras que 80% o más de los ratones de los grupos que recibieron los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3 y Ejemplo 4 sobrevivieron.

Los compuestos del Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3 y Ejemplo 4 demostraron excelente eficacia terapéutica.

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo utilizando un modelo murino de infección por *Candida* (administración subcutánea)

Como Compuesto de Ensayo, se utilizó el compuesto del Ejemplo 3.

A ratones macho (4 semanas de edad, 5 ratones/grupo) se les administraron intraperitonealmente 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 días antes de la infección y 100 mg/kg al día siguiente de la infección para obtener un estado

comprometido transitorio. Se suspendió *Candida albicans* TIMM 1623 cultivada en SDA a 35°C en solución salina fisiológica estéril para preparar una suspensión a $1,5 \times 10^5$ células/mL. Cada 0,2 mL de la solución se

5 inocularon la vena de la cola de cada ratón para inducir infección (aproximadamente 3×10^4 UFC/ratón). El Compuesto de Ensayo se disolvió en una pequeña cantidad de 0,1 moles/L de ácido clorhídrico, y la solución se diluyó con

10 solución salina fisiológica estéril para obtener una solución de 0,01 mg/mL. La solución se administró subcutáneamente a una dosis de 10 mL/kg peso corporal de ratón (0,1 mg/kg peso corporal). Las administraciones se

15 realizaron una vez 2 horas después de la infección y una vez al día durante los siguientes 3 días consecutivos, totalizando 4 veces. A un grupo que no recibió Compuesto de Ensayo, se le administró una cantidad igual de

20 solución salina fisiológica estéril. Se observó la viabilidad de los ratones y se registró durante 21 días después de la infección. Como resultado, los ratones del grupo que no recibió

Compuesto de Ensayo murieron todos, mientras que 80% de los ratones del grupo que recibió el compuesto del Ejemplo 3 sobrevivieron.

25 El compuesto del Ejemplo 3 demostró una eficacia terapéutica excelente.

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo utilizando un modelo murino de infección por *Aspergillus* (administración oral)

30 Como Compuestos de Ensayo, se utilizaron el compuesto del Ejemplo 3 y el Compuesto Comparativo 1. Se cultivaron esporas de *Aspergillus fumigatus* IFM46895 en un medio de agar patata-dextrosa a 30°C durante una

35 semana. Las esporas recuperadas se suspendieron en solución salina fisiológica estéril que contenía Tween 20

al 0,05%, que después se diluyó para preparar una solución de inóculo.

A ratones macho (4 semanas de edad, 5 ratones/grupo) se les administraron intraperitonealmente 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 días antes de la infección y 100 mg/kg al día siguiente de la infección para obtener un estado comprometido transitorio. Cada 0,2 mL de la solución de inóculo se inoculó en la vena de la cola de cada ratón para inducir infección (aproximadamente 1×10^5 UFC/ratón).

Los Compuestos de Ensayo se disolvieron en una pequeña cantidad de 0,1 moles/L de ácido clorhídrico, y la solución se diluyó con agua destilada estéril para obtener una solución de 1 mg/mL. La solución se administró oralmente a una dosis de 10 mL/kg peso corporal de ratón (10 mg/kg peso corporal). Las administraciones se realizaron una vez 2 horas después de la infección y una vez al día durante los siguientes 6 días, totalizando 7 veces. A un grupo que no recibió Compuestos de Ensayo, se le administró una cantidad igual de solución salina fisiológica estéril. Se observó la viabilidad de los ratones y se registró durante 21 días después de la infección.

Como resultado, los ratones del grupo que no recibió Compuesto de Ensayo murieron todos. Un 20% de los ratones del grupo que recibieron el Compuesto Comparativo 1 sobrevivieron, mientras que 80% de los ratones del grupo que recibió el compuesto del Ejemplo 3 sobrevivieron.

El compuesto del Ejemplo 3 demostró una eficacia terapéutica excelente.

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo utilizando un modelo murino de infección por *Aspergillus* (administración subcutánea)

Como Compuesto de Ensayo, se utilizó el compuesto del Ejemplo 3.

Se cultivaron esporas de *Aspergillus fumigatus* IFM46895 en un medio de agar patata-dextrosa a 30°C durante una semana. Las esporas recuperadas se suspendieron en solución salina fisiológica estéril que contenía Tween 20 al 0,05%, que después se diluyó para preparar una solución de inóculo.

A ratones macho (4 semanas de edad, 5 ratones/grupo) se les administraron intraperitonealmente 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 días antes de la infección y 100 mg/kg el día siguiente después de la infección para obtener un estado comprometido transitorio. Cada 0,2 mL de la solución de inóculo se inoculó en la vena de la cola de cada ratón para inducir infección (aproximadamente 1×10^5 UFC/ratón). El Compuesto de Ensayo se disolvió en una pequeña cantidad de 0,1 moles/L de ácido clorhídrico, y la solución se diluyó con solución salina fisiológica estéril para obtener una solución de 0,03 mg/mL. La solución se administró subcutáneamente a una dosis de 10 mL/kg peso corporal de ratón (0,3 mg/kg peso corporal). Las administraciones se realizaron una vez 2 horas después de la infección y una vez al día durante los siguientes 6 días, totalizando 7 veces. A un grupo que no recibió Compuesto de Ensayo, se le administró una cantidad igual de solución salina fisiológica estéril. Se observó la viabilidad de los ratones y se registró durante 21 días después de la infección.

Como resultado, los ratones del grupo que no recibió Compuesto de Ensayo murieron todos, mientras que 60% de los ratones del grupo que recibió el compuesto del Ejemplo 3 sobrevivieron.

El compuesto del Ejemplo 3 demostró una eficacia terapéutica excelente.

Ejemplo de Ensayo 5: Ensayo de inhibición del crecimiento en células Vero

Como Compuestos de Ensayo, se utilizaron los compuestos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 y el Compuesto Comparativo 1.

La citotoxicidad de los compuestos se evaluó utilizando células Vero. Los respectivos Compuestos de Ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar soluciones a 10 mg/mL. Las soluciones se diluyeron con E'MEM con FBS al 10% a una concentración final de 50 µg/mL y se colocaron en una placa de 96 pocillos. Las células se suspendieron en E'MEM con FBS al 10% y se sembraron sobre la placa de 96 pocillos a 3000 células/pocillo y después se cultivaron una incubadora con CO₂ a 37°C durante 3 días. El crecimiento de las células Vero se evaluó mediante un análisis utilizando una sal monosódica de 2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-[(fenilamino)carbonil]-2H-tetrazolio ("XTT") (sal interna). A saber, se añadió a cada pocillo una solución de XTT que contenía 1 mg/mL de XTT y 25 µmoles/L de metosulfato de fenazina (PMS). Después de incubar en una incubadora con CO₂ durante 2 horas, se midió la absorbancia a 450 nm (referencia a 655 nm) de los pocillos respectivos mediante un lector de microplaca. El (%) de T/C se calculó a partir de las razones de absorbancia del control (sin el Compuesto) y los respectivos pocillos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto de Ensayo	Citotoxicidad T/C(%)
Ejemplo 1	100
Ejemplo 2	100
Compuesto Comparativo 1	1

Un compuesto de la presente invención tuvo una seguridad muy superior a la del Compuesto Comparativo 1.

5

Ejemplo de Ensayo 6: Estudio de toxicidad de dosis intravenosas repetidas en ratones

10 Como Compuestos de Ensayo, se utilizaron el compuesto del Ejemplo 3, el Compuesto Comparativo 2 y el Compuesto Comparativo 3.

15 Se realizó un estudio de toxicidad de dosis intravenosas repetidas utilizando ratones macho de la cepa CIR (6 semanas de edad, 5 ratones/grupo). Las soluciones de administración se prepararon añadiendo una cantidad 3 veces molar de ácido clorhídrico a los respectivos Compuestos de Ensayo, y añadiendo adicionalmente solución salina fisiológica estéril. El compuesto del Ejemplo 3 y

20 Compuesto Comparativo 2, respectivamente a 25 mg/kg, y el Compuesto Comparativo 1 a 6,25 mg/kg se administraron en la vena de la cola una vez al día durante 3 días. Al grupo de control, se le administró solución salina fisiológica estéril.

25 El día 1 después de completar la administración, cada ratón se anestesió con éter. Se tomaron muestras de sangre de la vena abdominal utilizando una jeringa para inyección que contenía heparina como anticoagulante (Novo-Heparin 1.000 unidades por inyección, Aventis Pharma Ltd.), y las muestras se centrifugaron (3.300 rpm,

30 4°C, 10 min; Kubota Modelo 5900) para obtener el plasma.

Los ensayos bioquímicos de la sangre con respecto a la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) para las muestras se realizaron de acuerdo con el método de medición JSCC consenso. Los valores para los Compuestos de Ensayo y los Compuestos Comparativos se calcularon basándose en los valores para el control (administración de una solución salina fisiológica estéril) como 100.

No se observaron anomalías en AST o ALT para el compuesto del Ejemplo 3. Por otra parte, con los Compuestos Comparativos 2 y 3, se observaron incrementos de AST y ALT, indicando la aparición de daños en el hígado.

Un compuesto de la presente invención tuvo una seguridad superior al Compuesto Comparativo 2 y al Compuesto Comparativo 3.

Ejemplo de Ensayo 7: Estudio de toxicidad aguda en ratones (administración oral)

Se preparó una suspensión de 100 mg/mL del compuesto del Ejemplo 3 con 0,1 moles/L de ácido clorhídrico. La solución Compuesto de Ensayo se administró oralmente a ratones macho (6 semanas de edad, 2 ratones/grupo) a 10 mL/kg (1000 mg/kg peso corporal) y los ratones se observaron hasta el día 2 después de la administración. Como resultado, todos los ratones sobrevivieron hasta el día 2 después de la administración.

Ejemplo de Ensayo 8: Estudio de toxicidad aguda en ratones (administración intravenosa)

El compuesto del Ejemplo 3 se disolvió en una pequeña cantidad de 0,1 moles/L de ácido clorhídrico, y la solución se diluyó con solución salina fisiológica

estéril para obtener una solución de 5 mg/mL. La solución del Compuesto de Ensayo se administró intravenosamente a ratones macho (4 semanas de edad, 2 ratones/grupo) a 10 mL/kg (50 mg/kg peso corporal) y los ratones se observaron hasta día 2 después de la administración. Como resultado, todos los ratones sobrevivieron hasta 2 días después de la administración.

Los Ejemplos de Ensayo 7 y 8 demostraron que un compuesto de la presente invención tenía una seguridad superior.

Ejemplo de Ensayo 9: Efectos inhibidores sobre una enzima hepática metabolizadora de fármacos en seres humanos

(1) Efecto inhibidor sobre CYP2D6

Se compararon los efectos inhibidores del compuesto del Ejemplo 3, el Compuesto Comparativo 1, el Compuesto Comparativo 2 y el Compuesto Comparativo 3 sobre la enzima hepática metabolizadora de fármacos en seres humanos CYP2D6. Se utilizó un microsoma preparado a partir de células de insecto que expresa CYP2D6 humana, y un sustrato fue yoduro de 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamonio)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina. La reacción se llevó a cabo en una solución tampón de fosfato (100 mmoles/L, pH 7,4) que incluía concentraciones finales de 20 nmoles/L para la enzima, 1,5 μ moles/L para el sustrato, 1,55 mmoles/L para la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato (NADP⁺), 3,3 mmoles/L para glucosa-6-fosfato, 3,3 mmoles/L para el cloruro de magnesio y 0,4 Unidades/mL para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). Las concentraciones de los respectivos compuestos en la solución de reacción se prepararon en una dilución seriada 3:1 con un intervalo

de concentración final de 72 a 0,0329 μ moles/L. Las soluciones de reacción se incubaron a 37°C durante 30 min. Después la reacción se terminó mediante una solución de acetonitrilo al 80% (que contenía tris a una
5 concentración final de 0,1 moles/L), y la actividad enzimática se determinó midiendo la fluorescencia con una longitud de onda de 465 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 400 nm. El efecto inhibidor se expresó como CI_{50} . Se utilizó quinidina como control
10 positivo.

El compuesto del Ejemplo 3 no tuvo efecto inhibidor sobre CYP2D6 hasta 72 μ moles/L. El Compuesto Comparativo 1, con una CI_{50} de 0,68 μ moles/L, inhibió fuertemente CYP2D6 humana. El Compuesto Comparativo 2 y el Compuesto
15 Comparativo 3 inhibieron CYP2D6 humana.

(2) Efecto inhibidor sobre CYP2C19

Se compararon los efectos inhibidores del compuesto del Ejemplo 3 y el Compuesto Comparativo 1 sobre la
20 enzima hepática metabolizadora de fármacos humana CYP2C19. Se utilizó un microsoma preparado a partir de células de insecto que expresan CYP2C19 humana. Se utilizó dibencilfluoresceína como sustrato. La reacción
25 se llevó a cabo en una solución tampón de fosfato (100 mmoles/L, pH 7,4) que incluía concentraciones finales de 15 nmoles/L para la enzima, 1,0 μ moles/L para el sustrato, 1,55 mmoles/L para la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP+),
30 3,3 mmoles/L para la glucosa-6-fosfato, 3,3 mmoles/L para el cloruro de magnesio y 0,4 Unidades/mL para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). Las concentraciones de los respectivos compuestos en la solución de reacción se prepararon en una dilución seriada 3:1 con un intervalo
35 de concentración final de 72 a 0,0329 μ moles/L. Las

soluciones de reacción se incubaron a 37°C durante 30 min. Después la reacción se terminó mediante una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L, y el reaccionante se incubó adicionalmente a 37°C durante 2
5 horas. La actividad enzimática se determinó midiendo la fluorescencia con una longitud de onda de 535 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 485 nm. El efecto inhibidor se representó como la CI_{50} . Se utilizó tranilcipromina como control positivo.

10 El compuesto del Ejemplo 3 no tuvo efecto sobre la actividad de CYP2C19 a 72 μ moles/L. Mientras que el Compuesto Comparativo 1 inhibió fuertemente la CYP2C19 humana con una CI_{50} de 4,36 μ moles/L.

15 **(3) Efecto inhibidor sobre CYP3A4**

Se compararon los efectos inhibidores del compuesto del Ejemplo 3 y el Compuesto Comparativo 1 sobre una enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP3A4 humana.
20 Se utilizó un microsoma preparado a partir de células de insecto que expresan CYP3A4 humana. Se utilizó dibencilfluoresceína como sustrato. La reacción se llevó a cabo en una solución tampón de fosfato (100 mmoles/L, pH 7,4) que incluía concentraciones finales de 2,5
25 nmoles/L para la enzima, 1,0 μ moles/L para el sustrato, 1,55 mmoles/L para la forma oxidada del dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP+), 3,3 mmoles/L para la glucosa-6-fosfato, 3,3 mmoles/L para el cloruro de magnesio y 0,4 Unidades/mL para la glucosa-6-fosfato
30 deshidrogenasa (G6PDH). Las concentraciones de los respectivos compuestos en la solución de reacción se prepararon en una dilución seriada 3:1 con un intervalo de concentración final de 72 a 0,0329 μ moles/L. Las soluciones de reacción se incubaron a 37°C durante 15
35 min. Después la reacción se terminó mediante una solución

acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L, y la solución se incubó adicionalmente a 37°C durante 2 horas. La actividad enzimática se determinó midiendo la fluorescencia con una longitud de onda de 535 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 485 nm. El efecto inhibidor se expresó como CI_{50} . Se utilizó clotrimazol como control positivo.

El compuesto del Ejemplo 3, con una CI_{50} de 45,4 μ moles/L, inhibió la CYP3A4 humana débilmente. Mientras que el Compuesto Comparativo 1 inhibió la CYP3A4 humana fuertemente con una CI_{50} de 4,73 μ moles/L.

Un compuesto de la presente invención mostró un efecto inhibidor débil sobre diversas enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, teniendo un riesgo limitado de interacción del fármaco con otros agentes, y tuvo una seguridad superior en comparación con los compuestos comparativos.

Ejemplos

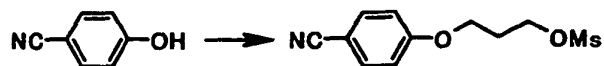
La presente invención se describirá ahora por medio de Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero la presente invención no debe estar limitada por ellos.

De aquí en adelante, la razón de mezcla de un eluyente se expresa siempre en una razón en volumen, y el soporte de la cromatografía en columna es BW Silica Gel BW-127ZH (Fuji Silysia Chemical Ltd.), a no ser que se especifique lo contrario.

Las abreviaturas en los Ejemplos tienen los siguientes significados respectivamente:

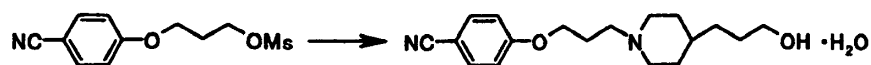
Ac: acetilo, Me: metilo, Ms: metanosulfonilo, DMSO- d_6 : dimetilsulfóxido deuterado.

Ejemplo de Referencia 1



En una suspensión de 9,42 g de terc-butoxido de potasio en 100 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 10,0 g de 4-cianofenol y 7,02 mL de 3-cloro-1-propanol enfriando con agua, y la suspensión se agitó a 100°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, después de haber sido enfriada a temperatura ambiente, se le añadieron 200 mL de agua y 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. La sustancia oleosa obtenida 11,9 g se disolvió en 100 mL de dioxano. A la mezcla se le añadieron 9,28 mL de trietilamina, y se añadieron gota a gota 5,15 mL de cloruro de metanosulfonilo enfriando sobre hielo a lo largo de 8 min, que después se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción, después de añadir gota a gota 100 mL de agua, se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La materia sólida se recogió mediante filtración y se lavó con 100 mL de agua y 50 mL de 2-propanol para obtener 12,3 g de metanosulfonato 3-(4-cianofenoxi)propilo en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 2,27 (2H, tt, $J = 6,0, 6,0$ Hz), 3,02 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,45 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,57-7,61 (2H, m).

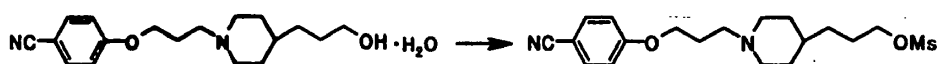
Ejemplo de Referencia 2



En una solución de 50,0 g de metanosulfonato de 3-(4-

cianofenoxi)propilo en 250 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 32,5 g de yoduro de potasio, 32,9 g de bicarbonato de sodio y 37,0 g de hidrocloreuro de 3-(4-piperidinil)-1-propanol a temperatura ambiente, que después se agitó a 70°C durante 7 horas. A la mezcla de reacción, después de enfriarla a temperatura ambiente, se le añadieron 250 mL de agua y 150 mL de tolueno, y después se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 1,0. La capa acuosa se separó, se ajustó a pH 10,0 con una solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y enfriando sobre hielo durante 30 min. La materia sólida se recogió mediante filtración y se lavó dos veces con 50 mL de agua y dos veces con 50 mL de tolueno para obtener 52,3 g de monohidrato de 4-{3-[4-(3-hidroxipropil)-1-piperidinil]-propoxi}benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

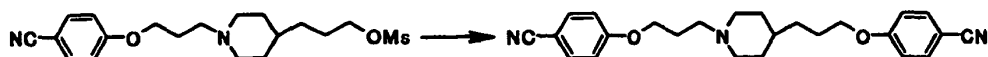
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,20-1,75 (10H, m), 1,85-2,05 (4H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,64 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m).



Una solución de 96,2 g de monohidrato de 4-{3-[4-(3-hidroxipropil)-1-piperidinil]propoxi}benzonitrilo en 870 mL de tetrahidrofurano se calentó para separar mediante evaporación 480 mL de tetrahidrofurano a presión atmosférica. A la solución, se le añadieron 36,4 g de trietilamina enfriando con agua, después se añadieron gota a gota 36,1 g de cloruro de metanosulfonilo 10 min, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de añadir 6,07 g de trietilamina y 6,87 g de cloruro de metanosulfonilo, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, a lo que se

añadieron adicionalmente 3,03 g de trietilamina y 3,44 g de cloruro de metanosulfonilo, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la solución se le añadieron después 192 mL de 2-propanol, y se añadieron
 5 gota a gota 670 mL de agua a lo largo de 25 min enfriando sobre hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, la materia sólida se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con 100 mL de una
 10 solución acuosa al 50% (V/V) de 2-propanol para obtener 93,4 g de metanosulfonato de 3-{1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinil}propilo en forma de un sólido de color blanco. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,18-1,38 (5H, m), 1,55-1,82 (4H, m), 1,88-2,05 (4H, m), 2,44-2,52 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,01 (3H, s), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,56-
 15 7,59 (2H, m).

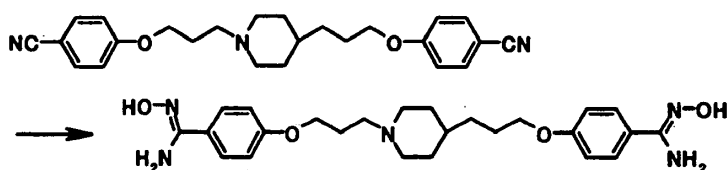
Ejemplo de Referencia 4



En una solución de 91,9 g de metanosulfonato 3-{1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-4-piperidinil}propilo en 460 mL de dimetilsulfóxido, se añadieron 66,9 g de carbonato de potasio y 28,8 g de 4-cianofenol a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 60°C durante 2 horas. A la
 20 mezcla de reacción, después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 640 mL de agua a lo largo de 20 min, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 min, y enfriando con agua durante 30 min. La materia sólida se recogió mediante
 25 filtración, y se lavó dos veces con 180 mL de agua y después 360 mL de 2-propanol para obtener 90,0 g de 4-{3-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperidinil}propoxi)-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

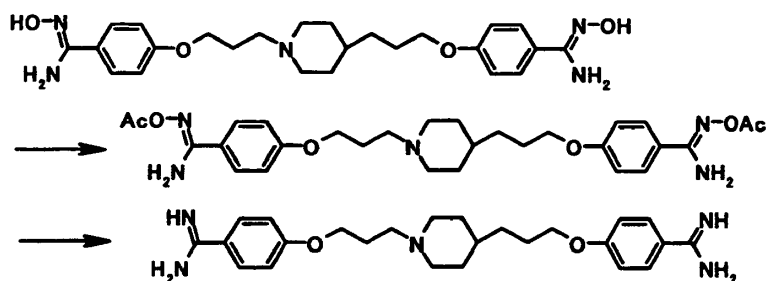
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,20-1,45 (5H, m), 1,65-2,05 (8H, m),
 2,40-2,55 (2H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,99 (2H, t, J =
 6,5 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8
 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz),
 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 5



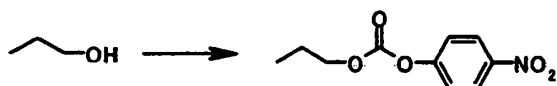
A una suspensión de 12,6 g de 4-(3-{4-[3-(4-cianofenoxi)propil]-1-piperidinil}propoxi)benzonitrilo en 126 mL de dimetilsulfóxido, se añadieron 19,1 mL de una solución acuosa al 50% de hidroxilamina, y la suspensión se agitó a 50°C durante 19 horas. A la mezcla, después de enfriarla a temperatura ambiente, se le añadieron gota a gota 260 mL de agua a lo largo de 50 min, que después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió con agua durante 2 horas. La materia sólida se recogió mediante filtración para obtener 15,0 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 1,05-1,40 (5H, m), 1,60-1,80 (4H, m),
 1,80-1,90 (4H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m),
 3,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,65-
 5,75 (4H, m), 6,85-6,95 (4H, m), 7,55-7,65 (4H, m), 9,43
 (1H, s), 9,43 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 6

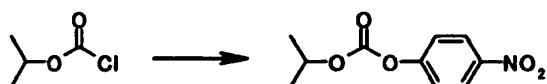
A una suspensión de 1,07 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(hidroxiimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-hidroxibenzamidina en 10 mL de ácido acético, se le añadieron 0,64 mL de anhídrido acético a temperatura ambiente, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla, después de añadir 0,10 g de paladio sobre carbono al 5%, se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas 15 min. La mezcla se filtró para eliminar la materia insoluble, y después de añadir 4 mL de ácido clorhídrico de 6,0 moles/L, la mezcla se filtró de nuevo para eliminar la materia insoluble, y el disolvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5,0 moles/L para ajustar el pH a 12,5, después la materia sólida se recogió mediante filtración para obtener 0,61 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

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

Ejemplo de Referencia 7

En una solución de 0,75 g de propanol y 1,90 mL de trietilamina en 10 mL de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota una solución de 2,50 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 15 mL de tetrahidrofurano enfriando sobre hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. Al residuo, se le añadió hexano, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 2,59 g de carbonato de 4-nitrofenilpropilo en forma de una sustancia oleosa de color en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,03 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,71-1,85 (2H, m), 4,26 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

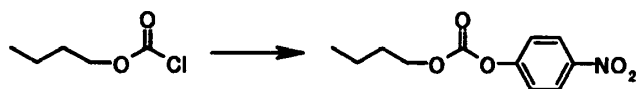
Ejemplo de Referencia 8

En una solución de 3,00 g de 4-nitrofenol y 3,31 mL de trietilamina en 30 mL de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota 2,46 mL de cloroformiato de isopropilo enfriando sobre hielo. A la mezcla de reacción, después de agitar a la misma temperatura durante 10 min, se le

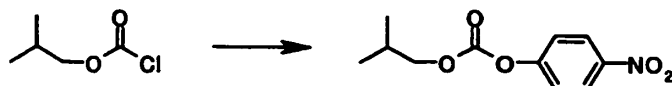
añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 3,00 g de carbonato de 4-nitrofenilisopropilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,41 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 4,96-5,07 (1H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 8,25-8,30 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 9

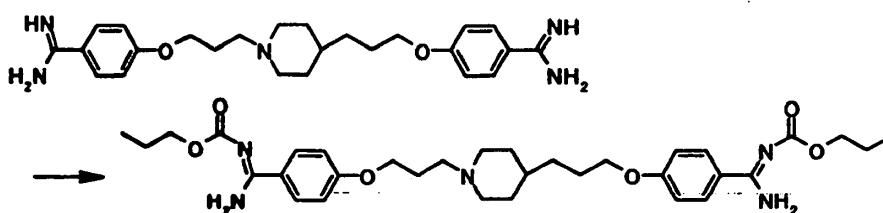


En una solución de 3,00 g de 4-nitrofenol y 3,31 mL de trietilamina en 30 mL de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota 2,75 mL de cloroformiato de butilo enfriando sobre hielo. A la mezcla de reacción, después de agitar a la misma temperatura durante 10 min, se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 4,60 g de 4-nitrofenilcarbonato de butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,99 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,41-1,52 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 4,30 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 8,26-8,31 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 10

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 9, a partir de 3,00 g de 4-nitrofenol y 2,80 mL de cloroformiato de isobutilo, se obtuvieron 5,63 g de 4-nitrofenilcarbonato de isobutilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,02 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,02-2,13 (1H, m), 4,08 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 9,1$ Hz).

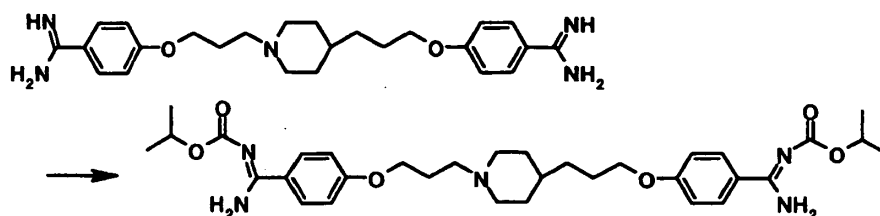
Ejemplo 1

En una solución de 1,71 g de carbonato de 4-nitrofenilpropilo en 15 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-benzamidina a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, dos veces con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

sílice (eluyente; cloroformo:metanol=4:1). La sustancia sólida obtenida se disolvió en cloroformo, se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 1,25 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(propoxycarbonilimino)metil]fenoxi}-propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(propoxycarbonil)-benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,99 (6H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,22-1,45 (5H, m), 1,66-1,86 (8H, m), 1,90-2,04 (4H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 2,90-2,98 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,11 (4H, t, $J = 7,0$ Hz), 6,88-6,96 (4H, m), 7,82-7,88 (4H, m).

Ejemplo 2

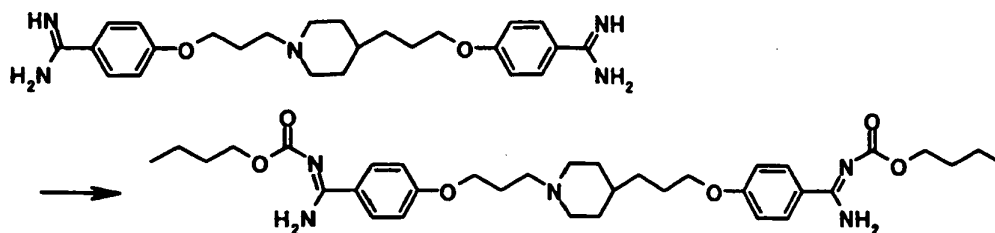


De una manera similar a la del Ejemplo 1, a partir de 1,71 g de carbonato de 4-nitrofenilisopropilo y 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina, se obtuvieron 1,35 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(isopropoxycarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(isopropoxycarbonil)benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1,20-1,46 (5H, m), 1,34 (12H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,56-1,86 (4H, m), 1,88-2,04 (4H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 2,90-2,98 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,94-5,04 (2H, m), 6,88-6,96

(4H, m), 7,80-7,88 (4H, m).

Ejemplo 3-1



5

De una manera similar a la del Ejemplo 1, a partir de 1,82 g de 4-nitrofenilcarbonato de butilo y 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina, se obtuvieron 1,39 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

10

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,95 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,50 (9H, m), 1,60-2,05 (12H, m), 2,45-2,54 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,16 (4H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,88-6,96 (4H, m), 7,82-7,88 (4H, m).

15

20

Ejemplo 3-2

En una solución de 1,82 g de 4-nitrofenilcarbonato de butilo en 15 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y con una solución acuosa saturada de cloruro de

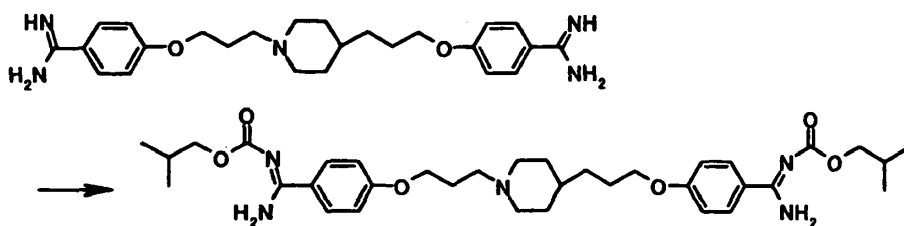
25

30

sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol=4:1). La sustancia sólida obtenida se disolvió en cloroformo, se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 1,39 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]-fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,95 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,50 (9H, m), 1,60-2,05 (12H, m), 2,45-2,54 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,16 (4H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,88-6,96 (4H, m), 7,82-7,88 (4H, m).

Ejemplo 4



En una solución de 1,82 g de 4-nitrofenilcarbonato de isobutilo en 15 mL de N,N-dimetilformamida, se añadieron 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}-propil)-1-piperidinil]-propoxi}benzamidina a temperatura ambiente, y la solución se dejó reaccionando a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de

reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de eliminación del disolvente mediante evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol=4:1). El residuo obtenido se disolvió en cloroformo, se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se obtuvieron 1,43 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(isobutoxicarbonilimino)metil]-fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(isobutoxicarbonil)benzamidina en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,99 (12H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,45 (5H, m), 1,55-2,12 (10H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,94 (4H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,88-6,96 (4H, m), 7,80-7,90 (4H, m).

Ejemplo de Formulación 1

Se añadieron 100 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y 18 g de cloruro de sodio a 1,8 L de agua para inyectables. El pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico. Después de disolver el compuesto, se añadió agua para inyectables para elaborar 2 L. La solución se filtró a través de un filtro de membrana de 0,22 μm , y se cargaron 100 mL de la solución obtenida y se sellaron en una ampolla para obtener un inyectable.

Ejemplo de Formulación 2

Se añadieron la mezcla de 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 350 mg de lactosa, 250 mg de almidón de maíz y 400 mg de celulosa cristalina (nombre comercial: Ceolus PH101, Asahi Kasei Chemicals Corp.), 0,6 mL de una solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa y agua, y la mezcla se amasó. La mezcla obtenida se secó a 60°C y se mezcló con 100 mg de crospovidona (nombre comercial: Kollidon CL, BASF), 100 mg de ácido silícico anhidro ligero y 20 mg de estearato de magnesio. Se obtuvo un comprimido de forma redonda y un diámetro de 8 mm comprimiendo 175 mg de la mezcla.

Ejemplo de Formulación 3

Se añadieron la mezcla de 500 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 200 mg de lactosa y 530 mg de almidón de maíz, 0,6 mL de una solución acuosa al 5% de hidroxipropilcelulosa y agua, y la mezcla se amasó. La mezcla obtenida se secó a 60°C y se mezcló con 70 mg de crospovidona (nombre comercial: Kollidon CL, BASF), 180 mg de celulosa cristalina (nombre comercial: Ceolus PH302, Asahi Kasei Chemicals Corp.) y 20 mg de estearato de magnesio. En una cápsula de gelatina de Tipo 3, se cargaron 150 mg de la mezcla para obtener la formulación encapsulada.

APPLICABILIDAD INDUSTRIAL

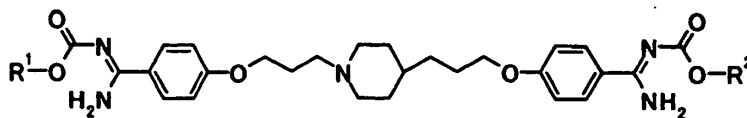
Los compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad contra hongos incluyendo hongos resistentes a agentes azólicos, buenas propiedades de absorción oral y gran seguridad, y por lo tanto son útiles como agentes antifúngicos.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de arilamidina representado por la fórmula general o una de sus sales:

5

[Fórmula I]



donde R¹ y R² representan idénticamente o diferentemente un grupo alquilo C₃-C₄ sustituido opcionalmente.

10

2. El derivado de arilamidina o a una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ y R² representa idénticamente un grupo alquilo C₃-C₄.

15

3. 4-{3-[4-(3-{4-[amino(propoxicarbonilimino)metil]-fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(propoxicarbonil)benzamidina o una de sus sales.

20

4. 4-{3-[4-(3-{4-[amino(isopropoxicarbonilimino)-metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(isopropoxicarbonil)benzamidina o a una de sus sales.

25

5. 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]-fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina o a una de sus sales.

6. Un agente antifúngico que comprende el derivado de arilamidina o a una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

30