



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 314 028**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)	C07D 417/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	A61P 31/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02701569 .2**

(96) Fecha de presentación : **20.02.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1362856**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

(54) Título: **Agentes antifúngicos de triazol solubles en agua.**

(30) Prioridad: **22.02.2001 JP 2001-46890**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

(73) Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Inventor/es: **Mori, Makoto;**
Kagoshima, Yoshiko;
Uchida, Takuya;
Konosu, Toshiyuki y
Shibayama, Takahiro

(74) Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

DESCRIPCIÓN

Agentes antifúngicos de triazol solubles en agua.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de triazol y sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que tienen excelentes características en cuanto a farmacocinética y actividad antifúngica, como medicamentos (especialmente para inyección), y a medicamentos (especialmente antifúngicos) que contienen dichos compuestos o sales de los mismos como principio activo.

Antecedentes de la técnica

Hasta ahora, se ha informado sobre diversos tipos de compuestos de triazol como agentes para el tratamiento de infecciones fúngicas. Por ejemplo, se describen compuestos de triazol que tienen un grupo hidroxilo terciario en la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 8-333350, la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 11-80135, la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 10-279567, y la publicación de solicitud de patente japonesa número 2001-342187. En la publicación de solicitud de patente japonesa número Sho 62-14766, se describe 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (fluconazol). En la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 8-53426, se describe 3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol (ravuconazol). En el documento WO 99/45008, se describe 2-(2,5-difluorofenil)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol (R00094815). En la patente japonesa número 2625584, se describe 2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol (voriconazol). En la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 9-183769, se describe 1-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxil-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-[4-(1H-1-tetrazolil)fenil]-2-imidazolidinona (TAK-456). En la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 11-240871, se describe 2-(2,4-difluorofenil)-1-(etilsulfonil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol (SS750). En el documento WO 98/31675, se describe (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[4-[4-[3-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil)-2H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]-1-piperazinil]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol (Syn-2869). En el documento WO97/05130, se describe 7-cloro-3-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxil-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3H)-ona (UR-9825). También se describen compuestos de triazol análogos en la patente japonesa número 3050982, los documentos WO 95/25107, WO 00/27852, WO 01/66551, EP-A-0510700 y WO 01/79196.

Además, se describen compuestos de éster interrumpidos por un grupo metilendioxi para mejorar la solubilidad en agua de los agentes para el tratamiento de infecciones fúngicas en los documentos WO 00/30655, WO 99/61017 y WO 01/52852.

La forma de administración de los agentes para el tratamiento de infecciones fúngicas depende de la clase de hongo objetivo y el tipo de infección. Como la forma de administración, están, por ejemplo, la administración oral y la administración mediante inyección. Dado que estos métodos de administración tienen ventajas y desventajas, se requieren ambos métodos de administración para un agente preferible para el tratamiento de una infección fúngica. Aunque los agentes de triazol para el tratamiento de una infección fúngica indicados anteriormente tienen excelente actividad antifúngica, también tienen la desventaja de la dificultad en su administración mediante inyección debido a su baja solubilidad en agua.

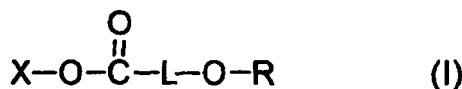
Con el fin de mejorar la baja solubilidad en agua, puede considerarse la conversión del grupo hidroxilo en un grupo éster para aumentar la solubilidad en agua. Sin embargo, como el grupo hidroxilo que estos agentes terapéuticos tienen en común es un grupo hidroxilo terciario, existe la desventaja de que dicho grupo éster no se escinde de inmediato *in vivo* tras la administración debido a su baja reactividad, y en consecuencia que el principio activo no se libera eficazmente. Los compuestos de éster interrumpidos por un grupo metilendioxi generan formaldehído con la escisión del éster.

El problema que ha de resolverse mediante la presente invención es proporcionar compuestos de triazol esterificados en el grupo hidroxilo terciario que tienen alta solubilidad en agua, pueden escindirse *in vivo* de inmediato, y son compuestos seguros porque no se genera formaldehído con la escisión. No se conocían hasta ahora compuestos de triazol que tienen un grupo éster en el grupo hidroxilo terciario a los que se refiere la presente invención.

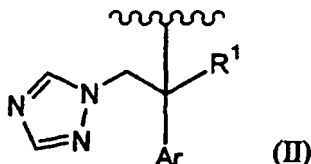
Descripción de la invención

Los presentes inventores han diseñado el grupo éster en el grupo hidroxilo terciario al que se refiere la presente invención, llevaron a cabo la síntesis, y han descubierto que los compuestos de triazol a lo que se refiere la presente invención son útiles como medicamentos (especialmente como antifúngicos) (y especialmente para inyección), debido a que pueden producirse estos compuestos a bajo coste y con facilidad, tienen estabilidad química superior y alta solubilidad en agua, experimentan la escisión inmediata del grupo éster *in vivo* con altos porcentajes de conversión para mostrar una excelente actividad antifúngica, no generan formaldehído con la escisión, tienen alta selectividad de órgano, y muestran una farmacocinética favorable y un alto grado de seguridad, conduciendo así a la finalización de la presente invención.

L^a presente invención se refiere a un compuesto de triazol de fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



[en la que, X representa un grupo de fórmula general (II),



(en la que, Ar representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, y R¹ representa un grupo residual orgánico) (siempre que el compuesto de fórmula X-OH tenga actividad antifúngica),

L representa un grupo de fórmula general -L^a-L^b- [en la que, L^a representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, o un grupo cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, y

L^b representa un grupo alquileo C₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α], y

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β, un grupo de fórmula -C(O)-NR²R³ (en la que, R² y R³ son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno) o un grupo -P(=O)(OH)₂].

Grupo de sustituyentes α

un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquil C₁-C₆-amino, un grupo dialquil C₁-C₆-amino, un grupo amino-alquilo C₁-C₆, un grupo alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, un grupo dialquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo -O-P(=O)(OH)₂, y un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo -O-P(=O)(OH)₂.

Grupo de sustituyentes β

un grupo hidroxilo, un grupo -Q-NR^{2'}R^{3'} [en el que, Q representa un enlace sencillo o un grupo carbonilo, y R^{2'} y R^{3'} son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R^{2'} y R^{3'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo C₁-C₆ igual(es) o diferente(s))], un grupo carboxilo, un grupo -O-P(=O)(OH)₂ y un grupo -SO₃H.

De los compuestos anteriores de dicha fórmula general (I) y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, los compuestos preferidos son:

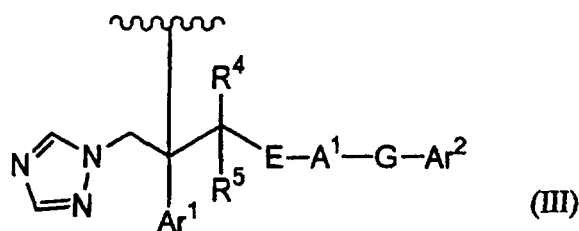
(1) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que L^a representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, o un grupo cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α,

(2) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el átomo de carbono en el grupo de -L^a- al que está unido el grupo de fórmula X-O-C(=O)- y el átomo de carbono en el grupo de -L^a- al que está unido el grupo de fórmula -L^b-O-R son adyacentes entre sí,

ES 2 314 028 T3

- (3) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que L^b representa un grupo metileno o un grupo metileno que está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α ,
- 5 (4) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que L representa un grupo $-(o\text{-fenilen})\text{-CH}_2\text{-}$ o un grupo $-(o\text{-fenilen})\text{-CH}_2\text{-}$ que está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α ,
- 10 (5) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que L representa un grupo $-(o\text{-fenilen})\text{-CH}_2\text{-}$ que está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α ,
- (6) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que R representa un átomo de hidrógeno,
- 15 (7) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que R representa un grupo alcanoilo $C_1\text{-}C_6$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β ,
- 20 (8) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que R representa un grupo -P(=O)(OH)_2 ,
- (9) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes α representa el grupo de sustituyentes α^1 que consiste en un grupo metilo, un grupo metoxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo $\text{-CH}_2\text{-O-P(=O)(OH)}_2$,
- 25 (10) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa el grupo de sustituyentes β^1 que consiste en un grupo amino, un grupo alquil $C_1\text{-}C_6\text{-amino}$ y un grupo dialquil $C_1\text{-}C_6\text{-amino}$,
- 30 (11) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo dialquil $C_1\text{-}C_6\text{-amino}$,
- (12) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo N,N-dimetilamino,
- 35 (13) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo carboxilo,
- (14) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo $C_1\text{-}C_6$ igual(es) o diferente(s)),
- 40 (15) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo $C_1\text{-}C_6$ igual(es) o diferente(s)),
- 45 (16) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo 4-metil-1-piperazinilo,
- 50 (17) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo de fórmula -C(O)-W [en la que, W representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo $C_1\text{-}C_6$ igual(es) o diferente(s))],
- 55 (18) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo de fórmula -C(O)-W^1 [en la que, W^1 representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo $C_1\text{-}C_6$ igual(es) o diferente(s))],
- 60 (19) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo,
- 65

(20) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula general (III),



[en la que,

Ar¹ representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo trifluorometilo,

Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, un grupo heteroarilo monocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ,

E representa un grupo metileno o un grupo de fórmula -S(O)_{n1}- (en la que, n1 es un número entero de desde 0 hasta 2),

A¹ representa un grupo cicloalquilo C₄-C₇ o un grupo heterociclilo,

R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

G representa un grupo de fórmula (Ga)



(en la que,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p es un número entero de 0 ó 1,

q es un número entero de desde 0 hasta 3, y

r y s son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2), o

G representa un grupo de fórmula (Gb)



(en la que,

Φ representa un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro, o un grupo naftileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro,

R^w representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y

T representa un enlace sencillo o un grupo alquileno C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada],

ES 2 314 028 T3

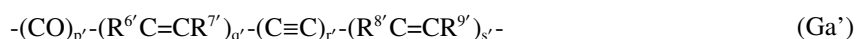
(21) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según (20), en los que Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , o un grupo heteroarilo monocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ ,

E representa un grupo de fórmula -S(O)_{n1}- (en la que, n1 es un número entero de desde 0 hasta 2),

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₄,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄,

G representa un grupo de fórmula (Ga')



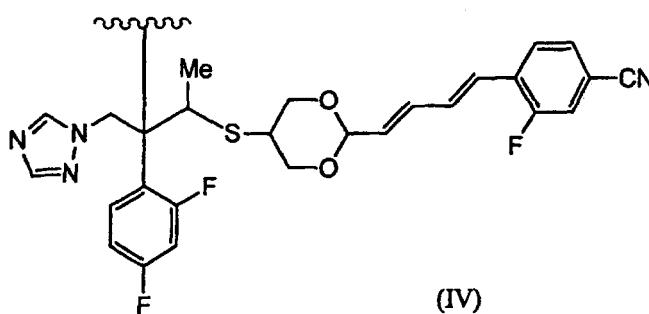
(en la que,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p' es un número entero de 0 ó 1, y

q', r' y s' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2),

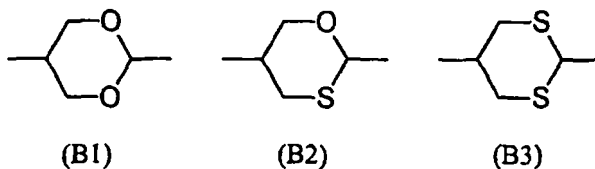
(22) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula general (IV),



(23) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según (20), en los que

E representa un grupo metileno,

A¹ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en

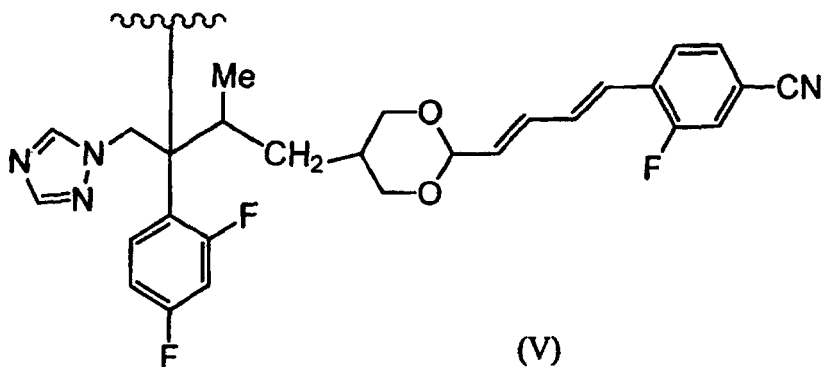


G representa un grupo de fórmula (Ga'')



(en la que, q'' es un número entero de desde 0 hasta 3, y r'' y s'' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2, siempre que el total de q'', r'' y s'' sea de 3 o menos),

(24) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula general (V),



(25) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según (20), en los que

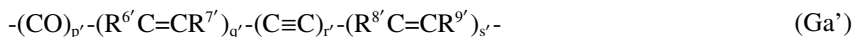
Ar² representa un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ,

E representa un grupo de fórmula -S(O)_{n1}- (en la que, n1 es un número entero de desde 0 hasta 2),

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno,

G representa un grupo de fórmula (Ga')



(en la que,

R^{6'}, R^{7'}, R^{8'} y R^{9'} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p' es un número entero de 0 ó 1, y

q', r' y s' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2),

(26) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según (20), en los que

Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, o un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ,

E representa un grupo metileno o un átomo de azufre,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, y

G representa un grupo de fórmula (Gb)



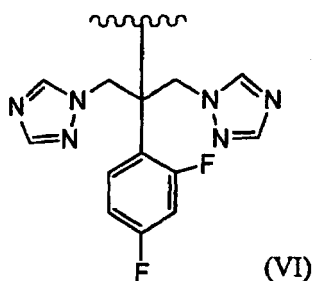
(en la que,

Φ representa un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro, o un grupo naftileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro,

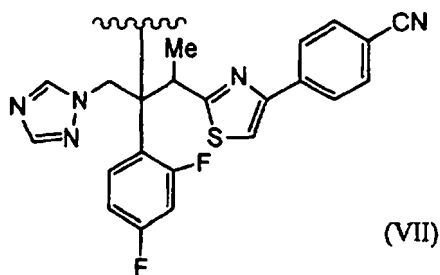
R^ψ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y

T representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada),

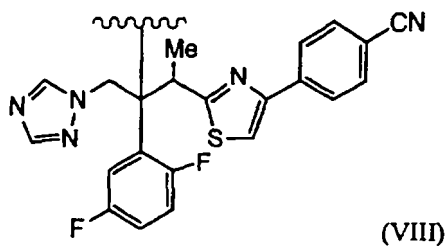
(27) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (VI),



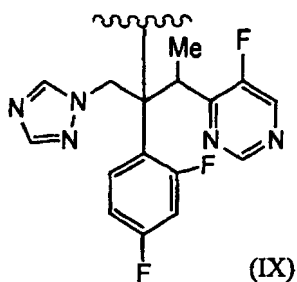
(28) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (VII),



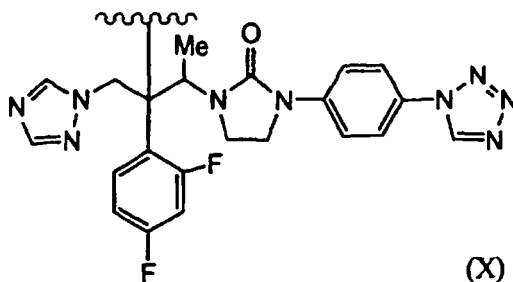
(29) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (VIII),



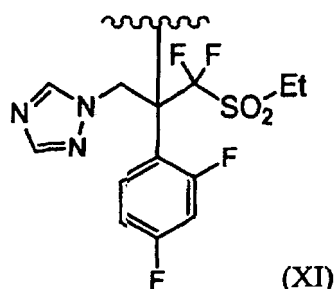
(30) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (IX),



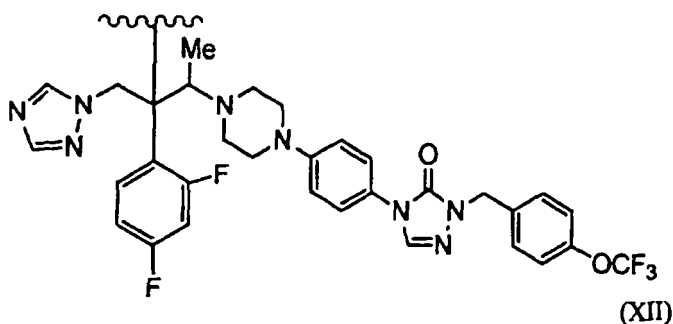
(31) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (X),



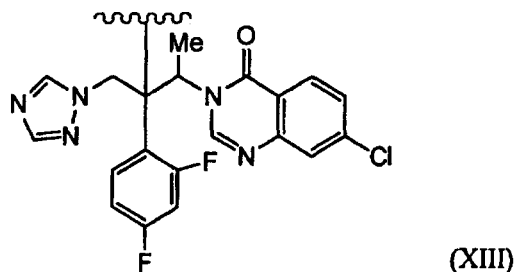
(32) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (XI),



(33) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en los que X representa un grupo de fórmula (XII),



(34) un compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la que, X representa un grupo de fórmula (XIII).



Grupo de sustituyentes γ

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C_1 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ , un grupo alcoxilo C_1 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ , un grupo alcanilo C_1 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ , un grupo alcanilo C_2 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del

grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ , un grupo alcóxicarbonilo C_2-C_7 , un grupo alcanoilamino C_2-C_5 , un grupo de fórmula $-C(O)-NR^{2a}R^{3a}$ (en la que, R^{2a} y R^{3a} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o R^{2a} y R^{3a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo de fórmula $-S(O)_{\mu 1}-R^{\epsilon 1}$ (en la que, $\mu 1$ es un número entero de desde 0 hasta 2 y $R^{\epsilon 1}$ representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo de fórmula $-S(O)_{\mu 2}-O-R^{\epsilon 2}$ (en la que, $\mu 2$ es un número entero de desde 0 hasta 2 y $R^{\epsilon 2}$ representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo de fórmula $-O-S(O)_{\mu 3}-R^{\epsilon 3}$ (en la que, $\mu 3$ es un número entero de desde 0 hasta 2 y $R^{\epsilon 3}$ representa un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo imidazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ , un grupo pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ , un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ , un grupo tetrazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ , un grupo alquenoilo C_2-C_6 , un grupo alquinoilo C_2-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , y un grupo alquilo C_1-C_6 que está sustituido con un grupo cicloalquilo C_3-C_6 .

Grupo de sustituyentes δ

un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquilo C_1-C_4 que está sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s), y un átomo de halógeno.

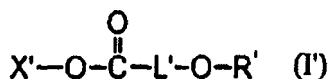
Grupo de sustituyentes ζ

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, y un grupo alcóxilo C_1-C_6 .

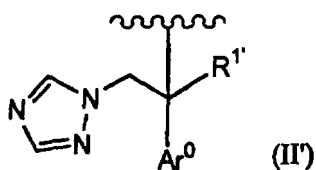
Grupo de sustituyentes η

un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

Alternativamente, la presente invención se refiere en parte a compuestos de triazol representados por la siguiente fórmula general (I') mostrada a continuación y sales farmacológicamente aceptables de los mismos:



X' representa un grupo de fórmula general (II'),



[en la que,

Ar^0 representa un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 halogenado, y

$R^{1'}$ representa un grupo residual orgánico]

siempre que el compuesto de fórmula $X'-OH$ tenga actividad antifúngica,

L' representa un grupo alquileo C_3-C_4 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes $\alpha 0$ descrito más adelante en el presente documento, un grupo $-O-(alquileo C_2-C_3)$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes $\alpha 0$ descrito más adelante en el presente documento, un grupo $-(aril C_6-C_{10}$ sustituido de manera adyacente)- CH_2- grupo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes $\alpha 0$ descrito más adelante en el presente documento, o un grupo $-(cicloalquil C_3-C_7$ sustituido de manera adyacente)- CH_2- que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes $\alpha 0$ descrito más adelante en el presente documento, y

ES 2 314 028 T3

R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoílo C₁-C₆, un grupo alcanoílo C₁-C₆ que está sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β₀, o un grupo -P(=O)(OH)₂.

El grupo de sustituyentes α₀ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo -NR²⁰R³⁰ (en el que, R²⁰ y R³⁰ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆), un grupo de fórmula -(alquil C₁-C₆)NR²⁰R³⁰ (en la que, R²⁰ y R³⁰ tienen los mismos significados definidos anteriormente), un grupo carboxilo, un grupo de fórmula -OP(O)(OH)₂ y un grupo de fórmula -(alquil C₁-C₆)OP(O)(OH)₂.

El grupo de sustituyentes β₀ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo de fórmula -OP(O)(OH)₂ y un grupo de fórmula -SO₃H.

El "grupo arilo" es un grupo cíclico de hidrocarburo aromático, y el grupo arilo C₆-C₁₀ puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, y es preferiblemente un grupo fenilo.

El "átomo de halógeno" puede ser, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El "grupo alquilo" es un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, y el grupo alquilo C₁-C₄ puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo o t-butilo, y el grupo alquilo C₁-C₆ puede ser, por ejemplo, además de los grupos alquilo anteriores, un grupo pentilo, s-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo (isohexilo), 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo (s-hexilo), 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo, y es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂, lo más preferiblemente un grupo metilo.

El "grupo alcoxilo" es un grupo alcoxilo de cadena lineal o ramificada, y el grupo alcoxilo C₁-C₄ puede ser, por ejemplo, un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, s-butoxilo o t-butoxilo, y el grupo alcoxilo C₁-C₆ puede ser, por ejemplo, además de los grupos alcoxilo anteriores, un grupo pentoxilo, isopentoxilo, 2-metilbutoxilo, neopentoxilo, 1-etilpropoxilo, hexiloxilo, 4-metilpentoxilo, 3-metilpentoxilo, 2-metilpentoxilo, 3,3-dimetilbutoxilo, 2,2-dimetilbutoxilo, 1,1-dimetilbutoxilo, 1,2-dimetilbutoxilo, 1,3-dimetilbutoxilo, 2,3-dimetilbutoxilo o 2-etilbutoxilo, y es preferiblemente un grupo alcoxilo C₁-C₄ alcoxilo, más preferiblemente un grupo alcoxilo C₁-C₂, lo más preferiblemente un grupo metoxilo.

El "grupo alquilo halogenado" es un grupo monovalente en el que se sustituye(n) átomo(s) de hidrógeno de dicho grupo alquilo por de 1 a 5 átomo(s) de halógeno, y el grupo alquilo halogenado C₁-C₆ puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, pentafluoroetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo, y es preferiblemente un grupo alquilo halogenado C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquilo halogenado C₁-C₂, lo más preferiblemente un grupo trifluorometilo.

El "grupo alquilenos" es un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal en el que se eliminan sendos átomos de hidrógeno terminales y, por ejemplo, puede ser un grupo metileno (-(CH₂)₁-), etileno (-(CH₂)₂-), trimetileno (-(CH₂)₃-) o tetrametileno (-(CH₂)₄-), y cuando L^a es un enlace sencillo, el grupo alquilenos es preferiblemente un grupo trimetileno; cuando L^a es un átomo de oxígeno, el grupo alquilenos es preferiblemente un grupo etileno; cuando L^a es un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, o un grupo cicloalquilo C₃-C₇ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α, el grupo alquilenos es preferiblemente un grupo metileno; y, en L', el grupo -O-(alquilenos C₂-C₃) puede ser, por ejemplo, un grupo -O-(CH₂)₂- o un grupo -O-(CH₂)₃-, y es preferiblemente un grupo -O-(CH₂)₂-.

El "grupo alcanoílo" es un grupo monovalente en el que un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, está unido a un grupo carbonilo, y el grupo alcanoílo C₁-C₆, por ejemplo, puede ser un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, pivaloílo, valerilo o isovalerilo, y es preferiblemente un grupo alcanoílo C₁-C₄.

El "grupo alcanoiloxilo" es un grupo en el que se sustituye un átomo de oxígeno por un grupo alcanoílo tal como se definió anteriormente, y el grupo alcanoiloxilo C₂-C₆ puede ser, por ejemplo, un grupo acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, pentanoiloxilo, pivaloiloxilo, valeriloxilo o isovaleriloxilo, y es preferiblemente un grupo alcanoiloxilo C₁-C₄.

El "grupo alcanoilamino" es un grupo en el que un grupo amino está sustituido con un grupo alcanoílo tal como se definió anteriormente, y el grupo alcanoilamino C₂-C₆, por ejemplo, puede ser un grupo acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino, pivaloilamino, valerilamino o isovalerilamino, y es preferiblemente un grupo alcanoilamino C₁-C₄.

El “grupo alcóxicarbonilo” es un grupo en el que un grupo carbonilo está sustituido con un grupo alcóxido tal como se definió anteriormente, y el grupo alcóxicarbonilo C₂-C₆ puede ser, por ejemplo, un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, s-butóxicarbonilo, t-butóxicarbonilo, pentóxicarbonilo, isopentóxicarbonilo, 2-metilbutóxicarbonilo, neopentóxicarbonilo, o 1-etilpropóxicarbonilo, y el grupo alcóxicarbonilo C₂-C₇ puede ser, por ejemplo, además de los grupos alcóxicarbonilo anteriores, un grupo hexóxicarbonilo, 4-metilpentóxicarbonilo, 3-metilpentóxicarbonilo, 2-metilpentóxicarbonilo, 3,3-dimetilbutóxicarbonilo, 2,2-dimetilbutóxicarbonilo, 1,1-dimetilbutóxicarbonilo, 1,2-dimetilbutóxicarbonilo, 1,3-dimetilbutóxicarbonilo, 2,3-dimetilbutóxicarbonilo o 2-etilbutóxicarbonilo, y es preferiblemente un grupo alcóxicarbonilo C₂-C₅, más preferiblemente un grupo alcóxicarbonilo C₂-C₃, lo más preferiblemente un grupo etóxicarbonilo.

El “grupo alquilamino C₁-C₆” es un grupo en el que un grupo amino está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, s-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neopentilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, isohexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino o 2-etilbutilamino, y es preferiblemente un grupo metilamino.

El “grupo dialquil C₁-C₆-amino” es un grupo en el que un grupo amino está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un grupo dialquilamino de cadena lineal o ramificada que tiene un número de carbonos de 2-12 tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di(s-butil)amino, di(t-butil)amino, dipentilamino, diisopentilamino, di(1-etilpropil)amino, dihexilamino o diisohexilamino, y es preferiblemente un grupo dimetilamino o dietilamino, más preferiblemente un grupo dietilamino.

El “grupo -NR²⁰R³⁰ (R²⁰ y R³⁰ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆)” es un grupo amino, un “grupo alquil C₁-C₆-amino” o un “grupo dialquil C₁-C₆-amino”, y es preferiblemente un grupo amino, dimetilamino o dietilamino, más preferiblemente un grupo dietilamino.

El “grupo amino-alquilo C₁-C₆” es un grupo en el que un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente está sustituido con un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminohexilo o 2-aminoetilo, y es preferiblemente un grupo aminometilo.

El “grupo alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆” es un grupo en el que el grupo amino del grupo amino-alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, isopropilaminometilo, butilaminometilo, pentilaminometilo o hexilaminometilo, y es preferiblemente un grupo metilaminometilo.

El “grupo dialquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆” es un grupo en el que el grupo amino del grupo amino-alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente está sustituido con dos grupos alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un grupo dimetilaminometilo, dietilaminometilo, diisopropilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, dietilaminopentilo o dietilaminohexilo, y es preferiblemente un grupo dietilaminometilo.

El “grupo -(alquil C₁-C₆)NR²⁰R³⁰” es un grupo en el que un grupo alquilo C₁-C₆ tal como se definió anteriormente está sustituido con un grupo de fórmula -NR²⁰R³⁰ tal como se definió anteriormente, y es un “grupo amino-alquilo C₁-C₆”, un “grupo alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆” o un “grupo dialquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆”, y es preferiblemente un grupo -CH₂-NR²⁰R³⁰, más preferiblemente un grupo dietilaminometilo.

El “grupo cicloalquilo” es un grupo de hidrocarburo alifático saturado cíclico, y el grupo cicloalquilo C₃-C₇ puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

El “grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno” es un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, azetidino, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, imidazolinilo, azepinilo, azepanilo o diazepinilo, y es preferiblemente un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros saturado, más preferiblemente un grupo piperazinilo.

El “grupo heteroarilo monocíclico” es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros aromático monocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno y átomo(s) de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros tal como un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo; o un grupo heteroarilo monocíclico de 6 miembros tal como un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; y es preferiblemente un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros, más preferiblemente un grupo furilo, tienilo o piridilo.

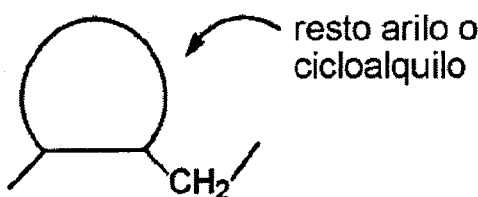
El “grupo heterociclilo” es un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros no aromático que tiene de 1 a 3 heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno y átomo(s) de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo heterociclilo de 4 miembros tal como un grupo oxetanilo, tietanilo o azetidínilo; un grupo heterociclilo de 5 miembros tal como un grupo tetrahidrofurilo, tiolanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o isotiazolidinilo; o un grupo heterociclilo de 6 miembros tal como un grupo dioxanilo, oxatianilo, ditianilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperizinilo, piperazilo, morfolinilo o tiomorfolinilo; y es preferiblemente un grupo heterociclilo de 6 miembros, más preferiblemente un grupo dioxanilo, oxatianilo o ditianilo.

El “grupo heteroarilo bicíclico condensado” es un grupo heterocíclico aromático bicíclico condensado que tiene de 1 a 3 heteroátomo (s) seleccionado(s) del grupo que consiste en átomo(s) de oxígeno, átomo(s) de nitrógeno y átomo(s) de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo policíclico de 9 miembros tal como un grupo isobenzofuranilo, benzofuranilo, isobenzotiofenilo, benzotiofenilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, benzoxazolilo o benzotiazolilo; o un grupo heteroarilo policíclico de 10 miembros tal como un grupo cromenilo, isoquinolilo, quinolilo o quinazolinilo; y es preferiblemente un grupo quinolilo, benzotiofenilo o indolilo.

El “grupo heterocíclico” incluye el “grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno”, el “grupo heteroarilo monocíclico”, el “grupo heterociclilo” y el “grupo heteroarilo bicíclico condensado” tal como se definió anteriormente, y es preferiblemente un “grupo heteroarilo monocíclico” o un “grupo heterociclilo”, más preferiblemente un “grupo heteroarilo monocíclico”.

En la fórmula general (I'), el grupo $-(\text{aril } C_6-C_{10} \text{ sustituido de manera adyacente})-CH_2-$, y el grupo $-(\text{cicloalquil } C_3-C_7 \text{ sustituido de manera adyacente})-CH_2-$ en la definición de L' tienen los mismos significados que en “el átomo de carbono en el grupo $-L^a-$ al que está unido el grupo $X-O-C(=O)-$ y el átomo de carbono en el grupo $-L^a-$ al que está unido el grupo $-L^b-O-R$ son adyacentes entre sí”.

Es decir, los átomos de carbono adyacentes en el resto arilo o el resto cicloalquilo están sustituidos. Se muestra la estructura a continuación.



Siempre que cuando el resto arilo en el grupo $-(\text{aril } C_6-C_{10} \text{ sustituido de manera adyacente})-CH_2-$ es un naftaleno, las posiciones sustituidas en el anillo de naftaleno pueden ser las posiciones 1 y 8.

Cuando R es un grupo que no es hidrófilo, es decir, cuando R es un grupo alcanoilo C_1-C_6 , el grupo de sustituyentes α se selecciona preferiblemente del grupo de sustituyentes $\alpha 2$ que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquil C_1-C_6 -amino, un grupo dialquil C_1-C_6 -amino, un grupo amino-alquilo C_1-C_6 , un grupo alquil C_1-C_6 -amino-alquilo C_1-C_6 , un grupo dialquil C_1-C_6 -amino-alquilo C_1-C_6 , un grupo carboxilo, un grupo $-O-P(=O)(OH)_2$, y un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo $-O-P(=O)(OH)_2$.

Cuando R^1 es un grupo residual orgánico, no existe limitación particular en la naturaleza del “grupo residual orgánico” siempre que el grupo contenga átomos de carbono y el compuesto de fórmula $X-OH$ que incluye R^1 muestre actividad antifúngica.

La “actividad antifúngica” del compuesto significa que se espera que el compuesto se use para el tratamiento de la infección micótica (micosis) tal como micosis profunda, dermatomicosis profunda, epidermomicosis y similares, y puede evaluarse fácilmente si el compuesto específico tiene un efecto de este tipo por los expertos en la técnica según los métodos descritos a continuación.

Tales métodos son los que comprenden la determinación de la CIM (concentración inhibidora mínima) del compuesto frente a hongos típicos tales como *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* o *Trichophyton*, según el método (M27-A, M38-P) normalizado por el NCCLS (Comité Nacional para Normas de Laboratorios Clínicos) o el método (descrito en Journal of Clinical Microbiology, 38, 341-344 (2000)), y si la CIM es igual a o inferior a la norma (preferiblemente $64 \mu\text{g/ml}$), se considera el compuesto activo frente a los hongos.

“La sal farmacológicamente aceptable” del compuesto de la presente invención es una sal usada generalmente en los compuestos farmacéuticos de un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, un grupo $-P(=O)(OH)_2$ o un grupo $-SO_3H$, o de un grupo básico tal como un grupo triazol, un grupo amino o un grupo piperidilo.

Las sales formadas con un grupo ácido de fórmula general (I) pueden ser, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio, sales de potasio y sales de litio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio); sales de metales (por ejemplo sales de aluminio, sales de hierro, sales de zinc, sales de

5 cobre, sales de níquel y sales de cobalto); sales inorgánicas (por ejemplo sales de amonio); y sales de amina orgánica (por ejemplo sales de t-octilamina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster de fenilglicinalquilo, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaina, sales de procaina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-fenetilamina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris (hidroximetil)aminometano).

10 Las sales formadas con un grupo básico de fórmula general (I) pueden ser, por ejemplo, sales de ácidos hidrácidos (por ejemplo fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos); sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos); alcanosulfonatos inferiores (por ejemplo, metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos); arilsulfonatos (por ejemplo, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato); sales de aminoácidos (por ejemplo sales de ornitina y glutamatos); y sales de ácidos carboxílicos (por ejemplo, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos).

15 Los compuestos de la presente invención a veces pueden absorber agua o formar un hidrato con la exposición a la atmósfera o cuando se recristalizan, y tales hidratos también están incluidos dentro del alcance del compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención.

20 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención captar otros determinados disolventes para producir solvatos, que también forman parte del compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención.

25 Los compuestos de la presente invención implican diversos isómeros. Por ejemplo, el compuesto de fórmula general (II) contiene carbonos asimétricos, y basándose en estos carbonos, existen estereoisómeros en los compuestos de la invención.

Alternativamente, el grupo R¹ del compuesto de fórmula general (II) puede tener carbonos asimétricos y doble(s) enlace(s) carbono-carbono, implicando los compuestos de la presente invención diversos estereoisómeros.

30 Por consiguiente, la presente invención cubre tanto los isómeros individuales como mezclas de los mismos en cualquier proporción.

35 Tales estereoisómeros pueden prepararse usando compuestos de partida estereoespecíficos, o sintetizando los compuestos de la presente invención según métodos de síntesis asimétrica o inducción asimétrica, o mediante métodos de resolución óptica o métodos de separación convencionales.

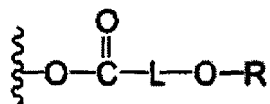
La parte de éster del compuesto de triazol de la presente invención incluye, por ejemplo, los grupos descritos en las tablas ejemplo 1, 1A, 2, 2A, 2B, 2C y 3, pero el alcance de la invención no se limita a esos grupos.

40 Además, el signo ["] representa la misma estructura química que la estructura que está encima de ella.

Las abreviaturas en las tablas representan las siguientes formulas estructurales.

Abreviaturas	Fórmula estructural
1-Azt	
1-Pyrd	
1-Pip	
1-Azp	
Mor	
Thz	
4-Me-1-Piz	

TABLA

Ejemplo 1

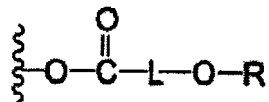
Ejemplo No.	L	R
1-1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
1-2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CHO
1-3	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CONH ₂
1-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C (=O) COOH
1-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃
1-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
1-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
1-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ OH
1-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
1-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH (CH ₃) NH ₂
1-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH (CH ₃) COOH
1-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC (CH ₃) ₂ COOH
1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC (CH ₃) ₂ CH ₂ OH
1-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC (CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂
1-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC (CH ₃) ₂ CH ₂ COOH
1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH (NH ₂) COOH

1-21	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
1-22	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-23	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-25	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-26	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-27	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-28	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-29	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-30	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-33	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-34	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-35	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-36	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-37	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-38	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-39	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-40	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-41	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	H
1-42	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_3
1-43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2NH_2
1-44	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2COOH
1-45	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-47	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-52	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-53	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-54	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-55	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-56	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

1-57	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-58	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-59	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-60	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-61	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-62	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-63	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-64	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-66	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-67	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-68	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-69	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-70	OCH_2CH_2	H
1-71	OCH_2CH_2	CHO
1-72	OCH_2CH_2	CONH ₂
1-73	OCH_2CH_2	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
1-74	OCH_2CH_2	COCH_2OH
1-75	OCH_2CH_2	COCH_2NH_2
1-76	OCH_2CH_2	COCH_2COOH
1-77	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-78	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-79	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-80	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
1-81	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
1-82	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-83	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-84	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-85	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$
1-86	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-87	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-88	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-89	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-90	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
1-91	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-92	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

1-93	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-94	OCH_2CH_2	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-95	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-96	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-97	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-98	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-99	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-100	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-101	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-102	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-103	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-104	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
1-105	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	COCH_3
1-106	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

TABLA
Ejemplo 1A

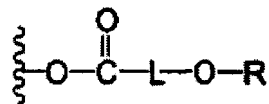


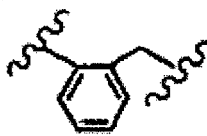
Ejemplo No.	L	R
1A-1	CH ₂	H
1A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1A-3	CH ₂	P (=O) (OH) ₂
1A-4	CH ₂ CH ₂	H
1A-5	CH ₂ CH ₂	P (=O) (OH) ₂
1A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N (CH ₃) ₂
1A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ - (1-Pyrd)
1A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
1A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ N (CH ₃) ₂
1A-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
1A-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
1A-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
1A-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N (CH ₃) ₂
1A-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
1A-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)

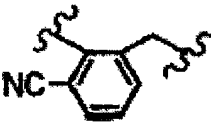
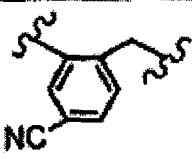
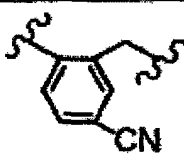
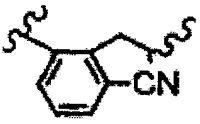
1A-17	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-18	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-19	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-20	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-21	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-22	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-23	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-24	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-25	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-26	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-27	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-28	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-29	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-30	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-32	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-33	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-34	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-35	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-36	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

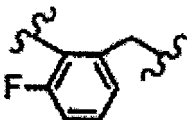
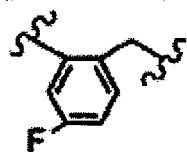
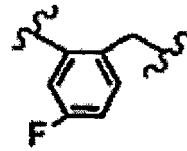
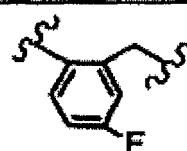
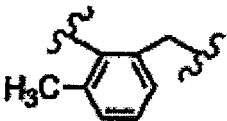
TABLA

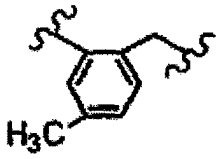
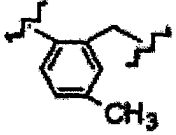
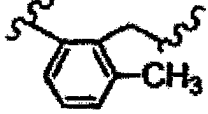
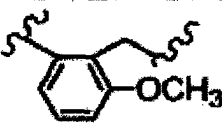
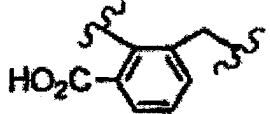
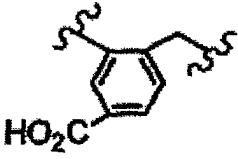
Ejemplo 2

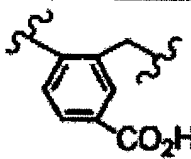
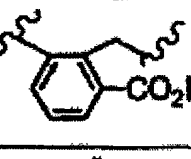
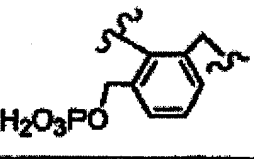
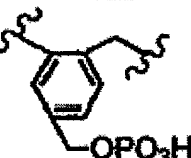
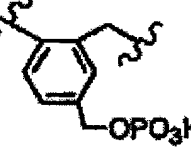
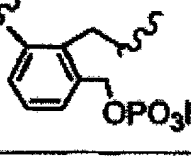


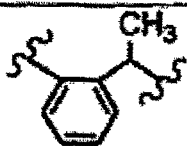
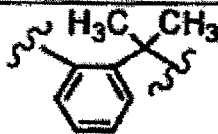
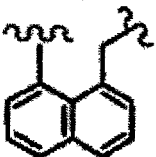
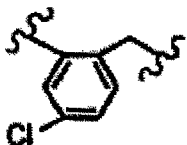
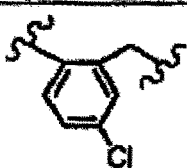
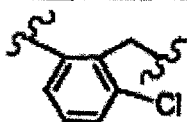
Ejemplo No.	L	R
2-1		H
2-2	"	CHO
2-3	"	CONH ₂
2-4	"	C(=O)COOH
2-5	"	COCH ₂ OH
2-6	"	COCH ₂ NH ₂
2-7	"	COCH ₂ COOH

2-8	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2-9	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2-10	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-11	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
2-12	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
2-13	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-16	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$
2-17	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
2-18	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2-19	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-20	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-21	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
2-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-23	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-24	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-25	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-26		H
2-27	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-28		H
2-29	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-30		H
2-31	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-32		H

2-33	"	$P(=O)(OH)_2$
2-34		H
2-35	"	$P(=O)(OH)_2$
2-36		H
2-37	"	$COCH_2COOH$
2-38		$COCH_2CH_2COOH$
2-39	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-40	"	$P(=O)(OH)_2$
2-41		H
2-42	"	$COCH_2COOH$
2-43	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-44	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-45	"	$P(=O)(OH)_2$
2-46	"	H
2-47	"	$COCH_2COOH$
2-48	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-49	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-50	"	$P(=O)(OH)_2$
2-51		H
2-52	"	$P(=O)(OH)_2$

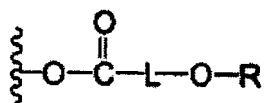
2-53		H
2-54	"	P(=O)(OH) ₂
2-55		H
2-56	"	P(=O)(OH) ₂
2-57		H
2-58	"	COCH ₂ COOH
2-59	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-60	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-61	"	P(=O)(OH) ₂
2-62		H
2-63	"	COCH ₂ COOH
2-64	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-65	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-66	"	P(=O)(OH) ₂
2-67		H
2-68	"	COCH ₃
2-69	"	COCH ₂ COOH
2-70	"	P(=O)(OH) ₂
2-71		H
2-72	"	COCH ₃
2-73	"	COCH ₂ COOH

2-74	"	$P(=O)(OH)_2$
2-75		H
2-76	"	$COCH_3$
2-77	"	$COCH_2COOH$
2-78	"	$P(=O)(OH)_2$
2-79		H
2-80	"	$COCH_3$
2-81	"	$COCH_2COOH$
2-82	"	$P(=O)(OH)_2$
2-83		H
2-84	"	$COCH_3$
2-85	"	$COCH_2COOH$
2-86		H
2-87	"	$COCH_3$
2-88	"	$COCH_2COOH$
2-89		H
2-90	"	$COCH_3$
2-91	"	$COCH_2COOH$
2-92		H
2-93	"	$COCH_3$

2-94	"	COCH ₂ COOH
2-95		H
2-96	"	P(=O)(OH) ₂
2-97		H
2-98	"	P(=O)(OH) ₂
2-99		H
2-100	"	P(=O)(OH) ₂
2-101		H
2-102	"	P(=O)(OH) ₂
2-103		H
2-104	"	P(=O)(OH) ₂
2-105		H
2-106	"	P(=O)(OH) ₂
2-107		H
2-108	"	P(=O)(OH) ₂

TABLA

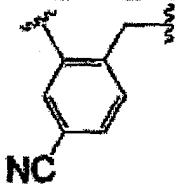
Ejemplo 2A



Ejemplo No.	L	R
2A-1		COCH ₂ NHCH ₃
2A-2	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-3	"	COCH ₂ -(1-Azt)
2A-4	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2A-5	"	COCH ₂ -(1-Pip)
2A-6	"	COCH ₂ -(1-Azp)
2A-7	"	COCH ₂ Mor
2A-8	"	COCH ₂ Thz
2A-9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-10	"	COCH ₂ CONH ₂
2A-11	"	COCH ₂ CONHCH ₃
2A-12	"	COCH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-13	"	COCH ₂ CO-(1-Azt)
2A-14	"	COCH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-15	"	COCH ₂ CO-(1-Pip)
2A-16	"	COCH ₂ CO-(1-Azp)
2A-17	"	COCH ₂ COMor
2A-18	"	COCH ₂ COThz
2A-19	"	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2A-20	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-21	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-22	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
2A-23	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2A-24	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
2A-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
2A-26	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
2A-27	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
2A-28	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-29	"	COCH ₂ CH ₂ CONH ₂
2A-30	"	COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₃

2A-31	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-32	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-33	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-34	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-35	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-36	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-37	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2A-40	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-41	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-42	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-43	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
2A-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-58	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-59	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-60	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-61	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$

2A-64	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Pyrd)
2A-65	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Pip)
2A-66	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Azp)
2A-67	"	COCH[N(CH ₃) ₂]COMor
2A-68	"	COCH[N(CH ₃) ₂]COThz
2A-69	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CO-(4-Me-1-Piz)
2A-70	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-71	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CO-(1-Azt)
2A-72	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-73	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CO-(1-Pip)
2A-74	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CO-(1-Azp)
2A-75	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ COMor
2A-76	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ COThz
2A-77	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2A-78	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CON(CH ₃) ₂
2A-79	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Azt)
2A-80	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Pyrd)
2A-81	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Pip)
2A-82	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Azp)
2A-83	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]COMor
2A-84	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]COThz
2A-85	"	COCH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(4-Me-1-Piz)
2A-86	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-87	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CO-(1-Azt)
2A-88	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-89	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CO-(1-Pip)
2A-90	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CO-(1-Azp)
2A-91	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ COMor
2A-92	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ COThz
2A-93	"	COCH[N(CH ₃) ₂]CH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2A-94	"	COCH ₂ CH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CON(CH ₃) ₂
2A-95	"	COCH ₂ CH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Azt)
2A-96	"	COCH ₂ CH ₂ CH[N(CH ₃) ₂]CO-(1-Pyrd)

2A-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-102		CONH_2
2A-103	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2A-104	"	COCH_2OH
2A-105	"	COCH_2NH_2
2A-106	"	COCH_2COOH
2A-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2A-110	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-111	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-112	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2A-113	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-114	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-115	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-116	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-117	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-118	"	COCH_2Mor
2A-119	"	COCH_2Thz
2A-120	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-121	"	$\text{COCH}_2\text{CONH}_2$
2A-122	"	$\text{COCH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-123	"	$\text{COCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-124	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-125	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-126	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$

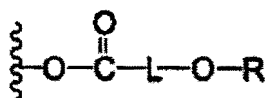
2A-127	"	COCH ₂ CO- (1-Azp)
2A-128	"	COCH ₂ COMor
2A-129	"	COCH ₂ COThz
2A-130	"	COCH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2A-131	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-132	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-133	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Azt)
2A-134	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2A-135	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pip)
2A-136	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Azp)
2A-137	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
2A-138	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
2A-139	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2A-140	"	COCH ₂ CH ₂ CONH ₂
2A-141	"	COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₃
2A-142	"	COCH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-143	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Azt)
2A-144	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Pyrd)
2A-145	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Pip)
2A-146	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Azp)
2A-147	"	COCH ₂ CH ₂ COMor
2A-148	"	COCH ₂ CH ₂ COThz
2A-149	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2A-150	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-151	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-152	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Azt)
2A-153	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2A-154	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pip)
2A-155	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Azp)
2A-156	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Mor
2A-157	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Thz
2A-158	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2A-159	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH ₂

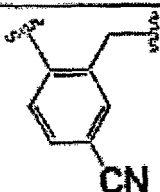
2A-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (1-Azt)}$
2A-163	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (1-Pyrd)}$
2A-164	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (1-Pip)}$
2A-165	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (1-Azp)}$
2A-166	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (4-Me-1-Piz)}$
2A-169	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-170	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-171	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-172	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-173	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-174	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Azt)}$
2A-175	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Pyrd)}$
2A-176	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Pip)}$
2A-177	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Azp)}$
2A-178	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-179	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-180	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (4-Me-1-Piz)}$
2A-181	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-182	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO- (1-Azt)}$
2A-183	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO- (1-Pyrd)}$
2A-184	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO- (1-Pip)}$
2A-185	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO- (1-Azp)}$
2A-186	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-187	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-188	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO- (4-Me-1-Piz)}$
2A-189	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-190	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Azt)}$
2A-191	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Pyrd)}$
2A-192	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO- (1-Pip)}$

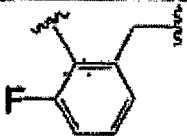
2A-193	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-194	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-195	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-196	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-197	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-198	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-199	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-200	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-201	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-202	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-203	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
2A-204	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-205	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-206	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-207	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-208	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-209	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-210	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-211	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-212	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

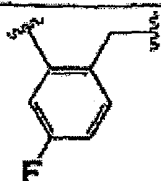
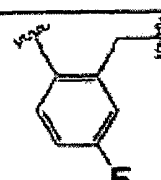
TABLA

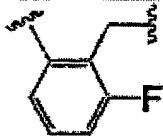
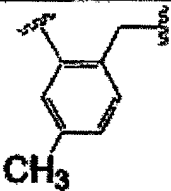
Ejemplo 2B

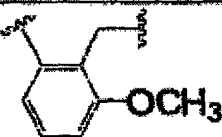


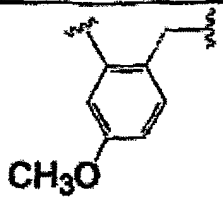
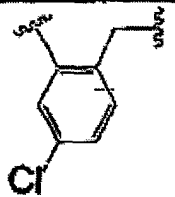
Ejemplo No.	L	R
2B-1		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-2	"	COCH_2NH_2
2B-3	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-4	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-5	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

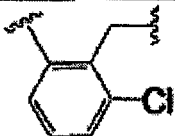
2B-6	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-7	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-8	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-9	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-10	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-11	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-12	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-13	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-16	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-17	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-18		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-19	"	COCH_2NH_2
2B-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-23	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-24	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-25	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-26	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-31	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-32	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-33	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-34	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

2B-35		C(=O)COOH
2B-36	"	COCH ₂ NH ₂
2B-37	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-38	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-39	"	COCH ₂ OH
2B-40	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-41	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-42	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-43	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-44	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-45	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-46	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-47	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-48	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-49	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-50	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-51	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-52		C(=O)COOH
2B-53	"	COCH ₂ NH ₂
2B-54	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-55	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-56	"	COCH ₂ OH
2B-57	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-58	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-59	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-60	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-61	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-62	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

2B-63	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
2B-64	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
2B-65	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2B-66	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
2B-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
2B-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
2B-69		C(=O)COOH
2B-70	"	COCH_2NH_2
2B-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-73	"	COCH_2OH
2B-74	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-75	"	$\text{COCH}_2\text{N(CH}_3)_2$
2B-76	"	$\text{COCH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
2B-77	"	$\text{COCH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
2B-78	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-79	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
2B-80	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
2B-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
2B-82	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2B-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
2B-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
2B-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
2B-86		COCH_2OH
2B-87	"	C(=O)COOH
2B-88	"	COCH_2NH_2
2B-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

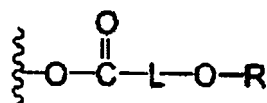
2B-91	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2B-92	"	CONH ₂
2B-93	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-94	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-95	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-96	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-97	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-98	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-99	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-100	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-101	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-102	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-105		C(=O)COOH
2B-106	"	COCH ₂ NH ₂
2B-107	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-108	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-109	"	COCH ₂ OH
2B-110	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-111	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-112	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-113	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-114	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-115	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-116	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-117	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-118	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-120	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-121	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

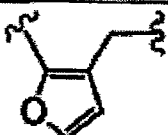
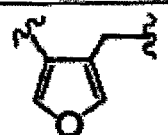
2B-122		H
2B-123	"	C(=O)COOH
2B-124	"	COCH ₂ NH ₂
2B-125	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-126	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-127	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2B-128	"	P(=O)(OH) ₂
2B-129	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-130	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-131	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-132	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-133	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-134	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-135	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-136	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-137	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-138	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-139	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-140	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-141		C(=O)COOH
2B-142	"	COCH ₂ NH ₂
2B-143	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-144	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-145	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2B-146	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-147	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-148	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)

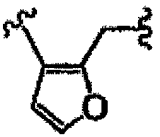
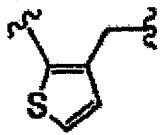
2B-149	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-150	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-151	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-158		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-159	"	COCH_2NH_2
2B-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-163	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-164	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-165	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-166	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-169	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-170	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-171	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-172	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-173	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-174	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

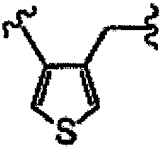
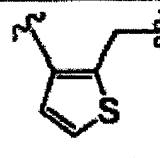
TABLA

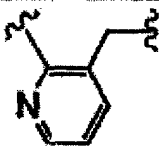
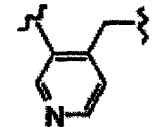
Ejemplo 2C

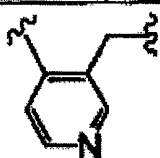
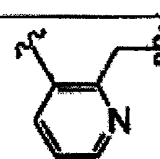


Ejemplo No.	L	R
2C-1		H
2C-2	"	COCH ₂ NH ₂
2C-3	"	P(=O)(OH) ₂
2C-4	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-5	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-6	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-7	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-8	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-9	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-10	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-11	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-12	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-15	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-16		H
2C-17	"	COCH ₂ NH ₂
2C-18	"	P(=O)(OH) ₂
2C-19	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-20	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-21	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-22	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-23	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-24	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-26	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-27	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-28	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-29	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)

2C-30	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-31		H
2C-32	"	COCH ₂ NH ₂
2C-33	"	P(=O)(OH) ₂
2C-34	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-35	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-36	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-37	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-38	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-39	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-40	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-41	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-42	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-43	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-44	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-45	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-46		H
2C-47	"	COCH ₂ NH ₂
2C-48	"	P(=O)(OH) ₂
2C-49	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-50	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-51	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-52	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-53	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-54	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-55	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-56	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-57	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-58	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

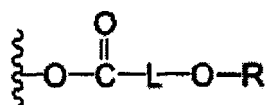
2C-59	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-60	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-61		H
2C-62	"	COCH ₂ NH ₂
2C-63	"	P(=O)(OH) ₂
2C-64	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-65	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-66	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-67	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-68	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-69	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-70	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-71	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-72	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-73	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-74	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-75	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-76		H
2C-77	"	COCH ₂ NH ₂
2C-78	"	P(=O)(OH) ₂
2C-79	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-80	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-81	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-82	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-83	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-84	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-85	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-86	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-87	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

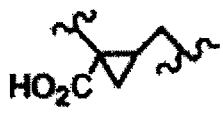
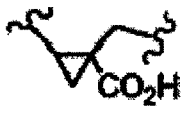
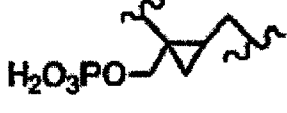
2C-88	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-91		H
2C-92	"	COCH_2NH_2
2C-93	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-94	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-95	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-96	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-97	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-105	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-106		H
2C-107	"	COCH_2NH_2
2C-108	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-109	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-110	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-111	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-112	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-113	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

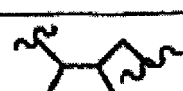
2C-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
2C-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
2C-120	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-121		H
2C-122	"	COCH_2NH_2
2C-123	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-124	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-125	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-126	"	$\text{COCH}_2- (1\text{-Pyrd})$
2C-127	"	$\text{COCH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
2C-128	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-129	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-130	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
2C-131	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
2C-132	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
2C-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
2C-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-136		H
2C-137	"	COCH_2NH_2
2C-138	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-139	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-140	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-141	"	$\text{COCH}_2- (1\text{-Pyrd})$
2C-142	"	$\text{COCH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
2C-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$

2C-146	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2C-147	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2C-148	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-149	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2C-150	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

TABLA

Ejemplo 3

Ejemplo No.	L	R
3-1		H
3-2	"	P(=O)(OH) ₂
3-3		H
3-4	"	COCH ₃
3-5	"	COCH ₂ COOH
3-6	"	P(=O)(OH) ₂
3-7		H
3-8	"	COCH ₃
3-9	"	COCH ₂ COOH
3-10	"	P(=O)(OH) ₂
3-11		H
3-12		COCH ₃
3-13	"	COCH ₂ COOH
3-14		H

3-15	"	COCH ₃
3-16	"	COCH ₂ COOH
3-17		H
3-18	"	P(=O)(OH) ₂
3-19		H
3-20	"	P(=O)(OH) ₂
3-21		H
3-22	"	P(=O)(OH) ₂

En las tablas anteriores, los grupos preferidos son grupos del ejemplo n°: 1-1, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-14, 1-15, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-52, 1-57, 1-61, 1-65, 1-69, 1-70, 1-75, 1-76, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-83, 1-84, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-99, 1-103, 2-1, 2-6, 2-7, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-14, 2-15, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-72, 2-73, 2-74, 2-76, 2-77, 2-78, 2-80, 2-81, 2-82, 2-87, 2-88, 2-90, 2-91, 2-93, 2-94, 2-98, 2-100, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-8, 3-9, 3-10, 3-12, 3-13, 3-15, 3-16, 3-18, 3-20, 3-22, 1A-1, 1A-2, 1A-3, 1A-6, 1A-7, 1A-9, 1A-10, 1A-12, 1A-13, 1A-14, 1A-17, 1A-18, 1A-20, 1A-21, 1A-22, 1A-23, 1A-25, 1A-26, 1A-27, 1A-28, 1A-30, 1A-31, 1A-32, 1A-33, 1A-35, 1A-36, 2A-1, 2A-2, 2A-3, 2A-4, 2A-5, 2A-6, 2A-7, 2A-8, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-23, 2A-24, 2A-25, 2A-26, 2A-27, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-105, 2A-106, 2A-107, 2A-108, 2A-109, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-114, 2A-115, 2A-116, 2A-117, 2A-118, 2A-119, 2A-120, 2A-131, 2A-132, 2A-133, 2A-134, 2A-135, 2A-136, 2A-137, 2A-138, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 2B-6, 2B-7, 2B-9, 2B-10, 2B-11, 2B-14, 2B-23, 2B-24, 2B-26, 2B-27, 2B-28, 2B-31, 2B-40, 2B-41, 2B-43, 2B-44, 2B-45, 2B-48, 2B-57, 2B-58, 2B-60, 2B-61, 2B-62, 2B-65, 2B-74, 2B-75, 2B-77, 2B-78, 2B-79, 2B-82, 2B-92, 2B-93, 2B-94, 2B-96, 2B-97, 2B-98, 2B-101, 2B-128, 2B-146, 2B-147, 2B-148, 2B-149, 2B-150, 2B-151, 2B-154, 2B-163, 2B-164, 2B-166, 2B-171, 2C-3, 2C-7, 2C-12, 2C-18, 2C-22, 2C-27, 2C-33, 2C-37, 2C-42, 2C-48, 2C-52, 2C-57, 2C-78, 2C-82, 2C-87, 2C-97, 2C-102, 2C-112, 2C-117, 2C-127, 2C-132, 2C-142 y 2C-147.

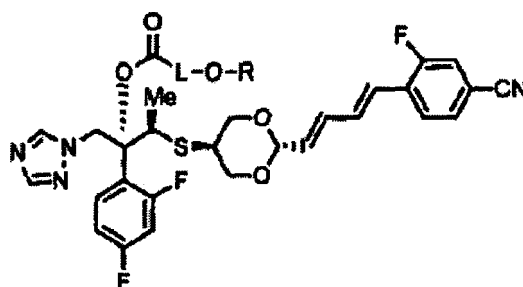
grupos más preferidos son grupos del ejemplo n°: 1-7, 1-10, 1-15, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-47, 1-76, 1-79, 1-84, 1-94, 2-7, 2-10, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-87, 2-90, 2-100, 3-4, 3-6, 3-10, 3-12, 1A-9, 1A-13, 2A-1, 2A-2, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-105, 2A-107, 2A-108, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-120, 2A-131, 2A-132, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 2B-7, 2B-9, 2B-14, 2B-24, 2B-26, 2B-31, 2B-41, 2B-43, 2B-58, 2B-60, 2B-65, 2B-75, 2B-77, 2B-82, 2B-92, 2B-94, 2B-96, 2B-101, 2B-128, 2B-147, 2B-149, 2B-154, 2B-164, 2B-166 y 2B-171.

grupos todavía más preferidos son grupos del ejemplo n°: 2-25, 2-29, 2A-9, 2A-28, 2A-38, 2A-120, 2A-139 y 2A-149.

El compuesto de triazol de la presente invención incluye, por ejemplo, los compuestos descritos en las tablas ejemplo 4, 4A, 5, 5A, 5B, 5C y 6, pero el alcance de la invención no se limita a esos compuestos.

TABLA

Ejemplo 4

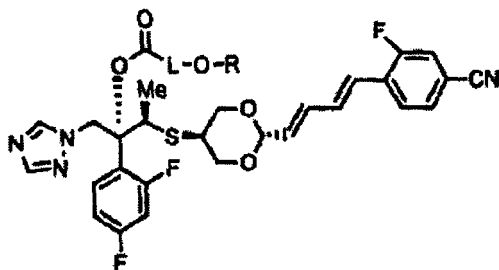


Ejemplo No.	L	R
4-1	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
4-2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_3
4-3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2NH_2
4-4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
4-5	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-6	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-7	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
4-8	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
4-9	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
4-13	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-15	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-16	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-17	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-18	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-19	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-20	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_3
4-21	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2NH_2
4-22	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2COOH
4-23	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-25	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-26	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-27	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-28	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-29	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-30	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-31	OCH_2CH_2	H
4-32	OCH_2CH_2	COCH_2NH_2
4-33	OCH_2CH_2	COCH_2COOH
4-34	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-35	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-36	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
4-37	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
4-38	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

4-39	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-40	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-41	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
4-42	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-43	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-44	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-45	OCH_2CH_2	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-46	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-47	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
4-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	COCH_3
4-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

TABLA

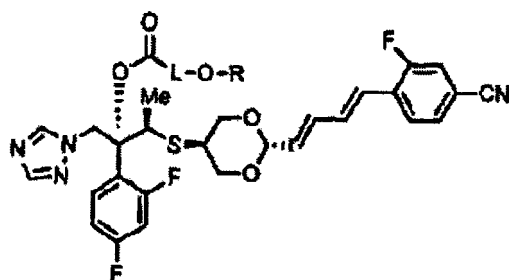
Ejemplo 4A



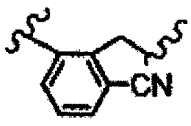
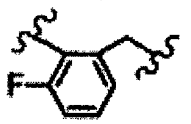
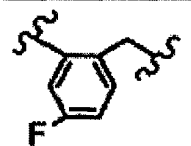
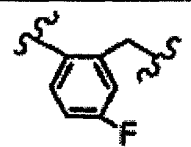
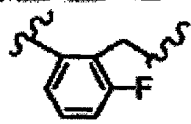
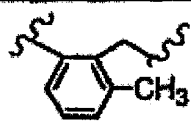
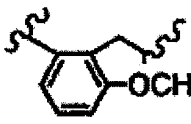
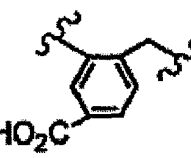
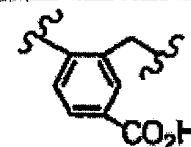
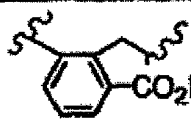
Ejemplo No.	L	R
4A-1	CH ₂	H
4A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
4A-3	CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4A-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
4A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-11	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-12	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-13	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-14	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

TABLA

Ejemplo 5



Ejemplo No.	L	R
5-1		H
5-2	"	COCH ₂ NH ₂
5-3	"	COCH ₂ COOH
5-4	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5-5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5-6	"	COCH (CH ₃) NH ₂
5-7	"	COCH (CH ₃) COOH
5-8	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5-9	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
5-10	"	COCH (NH ₂) COOH
5-11	"	COCH (NH ₂) CH ₂ COOH
5-12		COCH ₂ CH (NH ₂) COOH
5-13	"	COCH (NH ₂) CH ₂ CH ₂ COOH
5-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH (NH ₂) COOH
5-15	"	P (=O) (OH) ₂
5-16		P (=O) (OH) ₂
5-17		P (=O) (OH) ₂

5-18		$P(=O)(OH)_2$
5-19		$P(=O)(OH)_2$
5-20		$P(=O)(OH)_2$
5-21		$P(=O)(OH)_2$
5-22		$P(=O)(OH)_2$
5-23		$P(=O)(OH)_2$
5-24		$P(=O)(OH)_2$
5-25		$COCH_3$
5-26	"	$COCH_2COOH$
5-27	"	$P(=O)(OH)_2$
5-28		$COCH_3$
5-29	"	$COCH_2COOH$
5-30	"	$P(=O)(OH)_2$
5-31		$COCH_3$

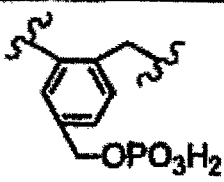
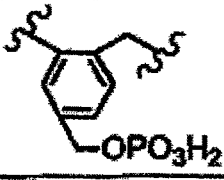
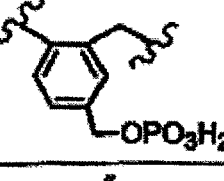
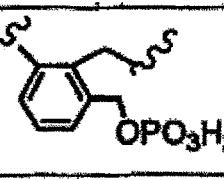
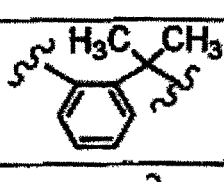
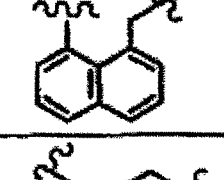
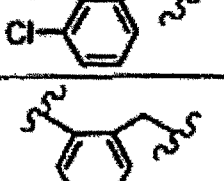
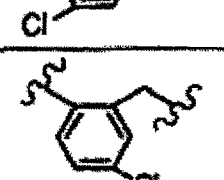
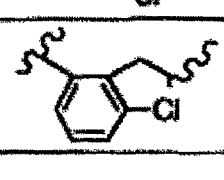
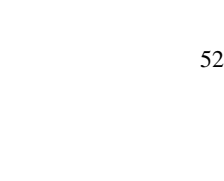
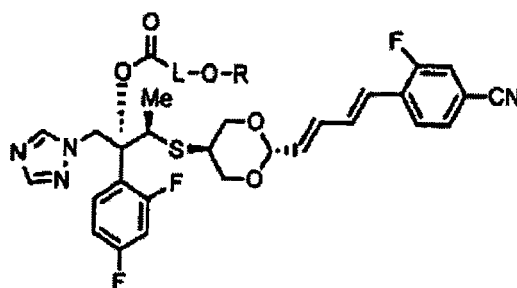
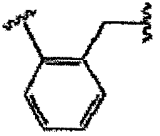
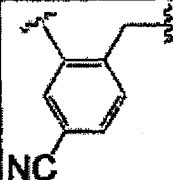
5-32	"	COCH_2COOH
5-33	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-34		COCH_3
5-35		COCH_2COOH
5-36		COCH_3
5-37	"	COCH_2COOH
5-38		COCH_3
5-39	"	COCH_2COOH
5-40		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-41		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-42		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-43		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-44		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-45		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

TABLA
Ejemplo 5A

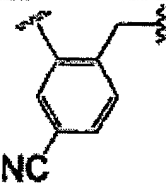


Ejemplo No.	L	R
5A-1		$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5A-2	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-3	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-4	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-5	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-6	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-7	"	COCH_2Mor
5A-8	"	COCH_2Thz
5A-9	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-10	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-11	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-12	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-13	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-16	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-17	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-18	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-19	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

5A-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-23	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-24	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-25	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-26	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-31	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
5A-32	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
5A-33	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
5A-34	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-35	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-36		$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-37	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-38	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-39	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-40	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-41	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-42	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-43	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-44	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-45	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-46	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-47	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-48	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-49	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$
5A-50	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

5A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHZ}$
5A-58	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-59	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-60	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-61	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-64	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-65	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHZ}$
5A-66	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-69	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-70	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHZ}$
5A-74	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-75		H
5A-76	"	CONH_2
5A-77	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5A-78	"	COCH_2OH
5A-79	"	COCH_2NH_2
5A-80	"	COCH_2COOH
5A-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

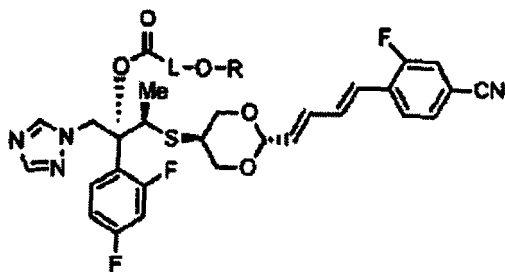
5A-82	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5A-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
5A-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5A-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5A-86	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5A-87	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-88	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-89	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-90	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-91	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-92	"	COCH_2Mor
5A-93	"	COCH_2Thz
5A-94	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-95	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-96	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-105	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-106	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-110	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-111	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-112	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-113	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

5A-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO- (4-Me-1-Piz)}$
5A-116		$\text{COCH (CH}_3\text{) NHCH}_3$
5A-117	"	$\text{COCH (CH}_3\text{) NH (CH}_3\text{)}_2$
5A-118	"	$\text{COC (CH}_3\text{)}_2\text{NHCH}_3$
5A-119	"	$\text{COC (CH}_3\text{)}_2\text{N (CH}_3\text{)}_2$
5A-120	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CON (CH}_3\text{)}_2$
5A-121	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Azt)}$
5A-122	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Pyrd)}$
5A-123	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Pip)}$
5A-124	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Azp)}$
5A-125	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] COMor}$
5A-126	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] COThz}$
5A-127	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (4-Me-1-Piz)}$
5A-128	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CON (CH}_3\text{)}_2$
5A-129	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CO- (1-Azt)}$
5A-130	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CO- (1-Pyrd)}$
5A-131	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CO- (1-Pip)}$
5A-132	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CO- (1-Azp)}$
5A-133	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{COMor}$
5A-134	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{COThz}$
5A-135	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CO- (4-Me-1-Piz)}$
5A-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CON (CH}_3\text{)}_2$
5A-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Azt)}$
5A-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Pyrd)}$
5A-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Pip)}$
5A-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (1-Azp)}$
5A-141	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] COMor}$
5A-142	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] COThz}$
5A-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CO- (4-Me-1-Piz)}$
5A-144	"	$\text{COCH [N (CH}_3\text{)}_2\text{] CH}_2\text{CH}_2\text{CON (CH}_3\text{)}_2$

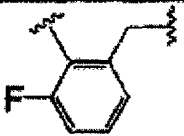
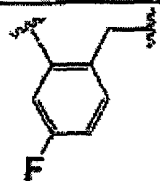
5A-145	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-146	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-147	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-148	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-149	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-150	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-151	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-158	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-159	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

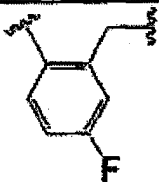
TABLA

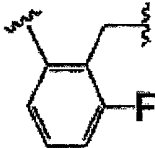
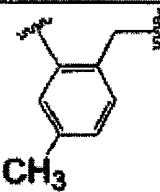
Ejemplo 5B

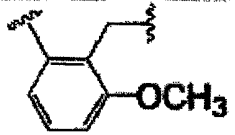
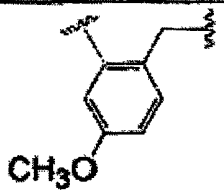


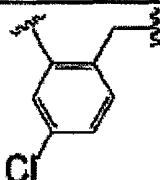
Ejemplo No.	L	R
5B-1		C(=O)COOH
5B-2	"	COCH ₂ NH ₂
5B-3	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-4	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B-6	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B-7	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B-8	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)

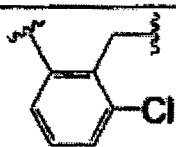
5B-9	"	$\text{COCH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-10	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-11	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
5B-12	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
5B-13	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
5B-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
5B-16	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
5B-17	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-18		C(=O)COOH
5B-19	"	COCH_2NH_2
5B-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-23	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-24	"	$\text{COCH}_2\text{N(CH}_3)_2$
5B-25	"	$\text{COCH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
5B-26	"	$\text{COCH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
5B-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
5B-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-31	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
5B-32	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$
5B-33	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(1-Pyrd)}$
5B-34	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-Me-1-Piz)}$
5B-35		C(=O)COOH
5B-36	"	COCH_2NH_2
5B-37	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

5B-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-40	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-41	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-42	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-43	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-52		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-53	"	COCH_2NH_2
5B-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-57	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-58	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-59	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-60	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-61	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-62	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-63	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-64	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-65	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-66	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$

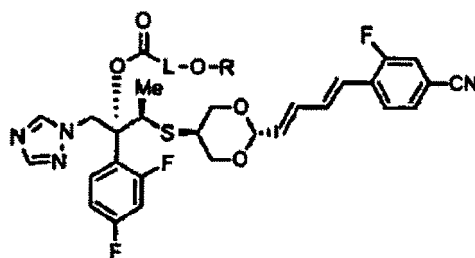
5B-68	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5B-69		C (=O) COOH
5B-70	"	COCH ₂ NH ₂
5B-71	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-72	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-73	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B-74	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B-75	"	COCH ₂ N (CH ₃) ₂
5B-76	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
5B-77	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5B-78	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B-79	"	COCH ₂ CH ₂ N (CH ₃) ₂
5B-80	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5B-81	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5B-82	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
5B-83	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N (CH ₃) ₂
5B-84	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5B-85	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5B-86		H
5B-87	"	C (=O) COOH
5B-88	"	COCH ₂ NH ₂
5B-89	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-90	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B-91	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B-92	"	P (=O) (OH) ₂
5B-93	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B-94	"	COCH ₂ N (CH ₃) ₂
5B-95	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)

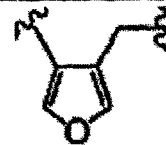
5B-96	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-105		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-106	"	COCH_2NH_2
5B-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-110	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-111	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-112	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-113	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-120	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-121	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-122		H
5B-123	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$

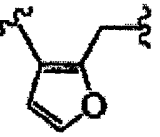
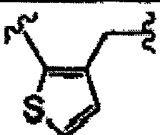
5B-124	"	COCH_2NH_2
5B-125	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-126	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-127	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-128	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5B-129	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-130	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-131	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-132	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-141		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-142	"	COCH_2NH_2
5B-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-146	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-147	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-148	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-149	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-150	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-151	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

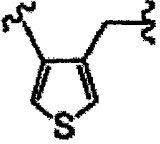
5B-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5B-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-158		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-159	"	COCH_2NH_2
5B-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-163	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-164	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-165	"	$\text{COCH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5B-166	"	$\text{COCH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-169	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5B-170	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-171	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-172	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-173	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5B-174	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$

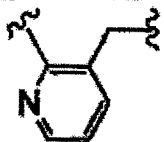
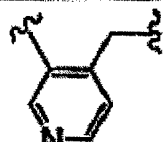
TABLA

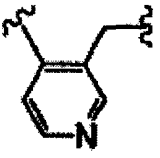
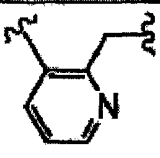
Ejemplo 5C

Ejemplo No.	L	R
5C-1		H
5C-2	"	COCH ₂ NH ₂
5C-3	"	P(=O)(OH) ₂
5C-4	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-5	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-6	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-7	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-8	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-9	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-10	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-11	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-12	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-15	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-16		H
5C-17	"	COCH ₂ NH ₂
5C-18	"	P(=O)(OH) ₂
5C-19	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-20	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-21	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-22	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-23	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-24	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-26	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-27	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-28	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-29	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)

5C-30	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-31		H
5C-32	"	COCH ₂ NH ₂
5C-33	"	P(=O)(OH) ₂
5C-34	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-35	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-36	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-37	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-38	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-39	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-40	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-41	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-42	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-43	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-44	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-45	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-46		H
5C-47	"	COCH ₂ NH ₂
5C-48	"	P(=O)(OH) ₂
5C-49	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-50	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-51	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-52	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-53	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-54	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-55	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-56	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-57	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-58	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

5C-59	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5C-60	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-61		H
5C-62	"	COCH ₂ NH ₂
5C-63	"	P(=O)(OH) ₂
5C-64	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-65	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-66	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
5C-67	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5C-68	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-69	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-70	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5C-71	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5C-72	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
5C-73	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-74	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5C-75	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-76		H
5C-77	"	COCH ₂ NH ₂
5C-78	"	P(=O)(OH) ₂
5C-79	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-80	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-81	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
5C-82	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5C-83	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-84	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-85	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5C-86	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5C-87	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)

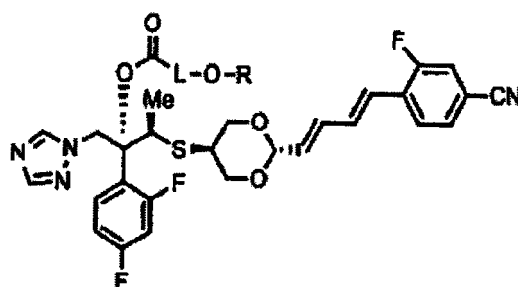
5C-88	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-91		H
5C-92	"	COCH_2NH_2
5C-93	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-94	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-95	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-96	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-97	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-105	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-106		H
5C-107	"	COCH_2NH_2
5C-108	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-109	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-110	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-111	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-112	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-113	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

5C-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5C-120	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-121		H
5C-122	"	COCH_2NH_2
5C-123	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-124	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-125	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-126	"	$\text{COCH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5C-127	"	$\text{COCH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-128	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-129	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-130	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5C-131	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-132	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}- (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5C-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-136		H
5C-137	"	COCH_2NH_2
5C-138	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-139	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-140	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-141	"	$\text{COCH}_2- (1\text{-Pyrd})$
5C-142	"	$\text{COCH}_2- (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2- (1\text{-Pyrd})$

5C-146	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
5C-147	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
5C-148	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-149	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
5C-150	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

TABLA

Ejemplo 6



Example No.	L	R
6-1		P(=O)(OH) ₂
6-2		COCH ₃
6-3	"	COCH ₂ COOH
6-4	"	P(=O)(OH) ₂
6-5		COCH ₃
6-6	"	COCH ₂ COOH
6-7	"	P(=O)(OH) ₂
6-8		COCH ₃
6-9	"	COCH ₂ COOH
6-10		COCH ₃
6-11	"	COCH ₂ COOH
6-12		P(=O)(OH) ₂

6-13		$P(=O)(OH)_2$
6-14		$P(=O)(OH)_2$

En las tablas anteriores, los compuestos preferidos son compuestos de los ejemplos n°: 4-3, 4-4, 4-5, 4-9, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-24, 4-32, 4-33, 4-34, 4-38, 4-44, 4-45, 5-2, 5-3, 5-5, 5-8, 5-9, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-34, 5-36, 5-41, 5-45, 6-2, 6-4, 6-7, 6-8, 4A-6, 4A-9, 5A-1, 5A-2, 5A-9, 5A-11, 5A-12, 5A-19, 5A-20, 5A-21, 5A-22, 5A-29, 5A-30, 5A-79, 5A-82, 5A-84, 5A-85, 5A-86, 5A-87, 5A-94, 5A-96, 5A-97, 5A-104, 5A-105, 5A-106, 5A-107, 5A-114, 5A-115, 5B-9, 5B-15, 5B-26, 5B-31, 5B-43, 5B-48, 5B-60, 5B-65, 5B-77, 5B-82, 5B-92, 5B-96, 5B-101, 5B-113, 5B-118, 5B-128, 5B-132, 5B-137, 5B-149, 5B-154, 5B-166, 5B-171, 5C-3, 5C-7, 5C-12, 5C-18, 5C-22, 5C-27, 5C-33, 5C-37, 5C-42, 5C-48, 5C-52, 5C-57, 5C-63, 5C-67, 5C-72, 5C-78, 5C-82, 5C-87, 5C-93, 5C-97, 5C-102, 5C-108, 5C-112, 5C-117, 5C-123, 5C-127, 5C-132, 5C-138, 5C-142 y 5C-147.

Compuestos todavía preferidos son los siguientes:

- Ejemplo n° 4-16: dihidrogenofosfato de 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutilo,
- ejemplo n° 4-19: dihidrogenofosfato de 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2,2-dimetil-4-oxobutilo,
- ejemplo n° 5-15: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo,
- ejemplo n° 5-16: dihidrogenofosfato de 4-ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo,
- ejemplo n° 5-20: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-4-fluorobencilo,
- ejemplo n° 5-21: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-5-fluorobencilo,
- ejemplo n° 5-22: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-fluorobencilo,
- ejemplo n° 5-23: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metilbencilo,
- ejemplo n° 5-24: dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metoxibencilo,
- ejemplo n° 5-41: dihidrogenofosfato de [8-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-1-naftil]metilo,
- ejemplo n° 5-45: dihidrogenofosfato de 2-cloro-6-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo,

ES 2 314 028 T3

	ejemplo nº 4A-6:	4-[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
5	ejemplo nº 4A-9:	4-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oxi]butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
10	ejemplo nº 5A-1:	2-[[2-(N-metilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
15	ejemplo nº 5A-2:	2-[[2-(N,N-dimetilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
20	ejemplo nº 5A-9:	2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
	ejemplo nº 5A-11:	2-[[3-(N-metilamino)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
25	ejemplo nº 5A-12:	2-[[3-(N,N-dimetilamino)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
30	ejemplo nº 5A-19:	2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
35	ejemplo nº 5A-20:	2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
40	ejemplo nº 5A-21:	2-[[4-(N-metilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
	ejemplo nº 5A-22:	2-[[4-(N,N-dimetilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
45	ejemplo nº 5A-86:	5-ciano-2-[[2-(N-metilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
50	ejemplo nº 5A-87:	5-ciano-2-[[2-(N,N-dimetilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
55	ejemplo nº 5A-94:	5-ciano-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
60	ejemplo nº 5A-96:	5-ciano-2-[[3-(N-metilamino)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
	ejemplo nº 5A-97:	5-ciano-2-[[3-(N,N-dimetilamino)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,
65	ejemplo nº 5A-104:	5-ciano-2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

ejemplo nº 5A-105: 5-ciano-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

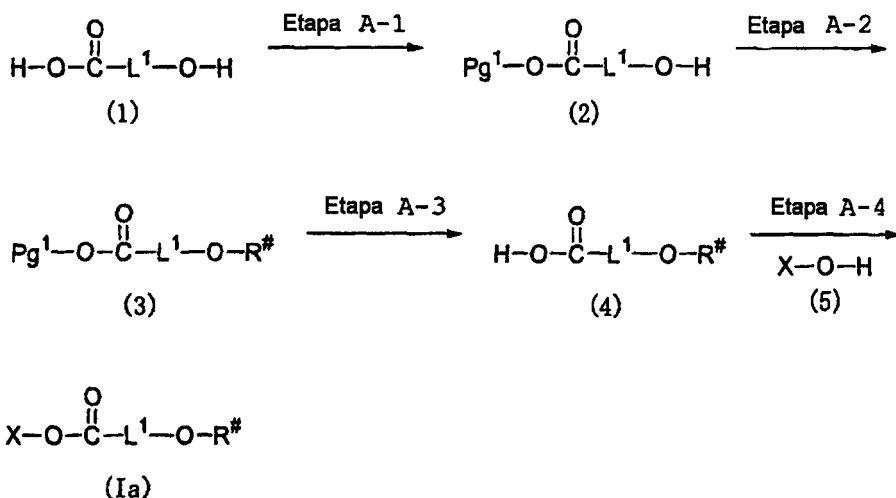
ejemplo nº 5A-106: 5-ciano-2-[[4-(N-metilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo, y

ejemplo nº 5A-107: 5-ciano-2-[[4-(N,N-dimetilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

Los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden prepararse según los siguientes métodos descritos a continuación.

Método A

El método A es un método para preparar compuestos (Ia) [los compuestos (Ia) son compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la que L^a es un enlace sencillo, un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , y R es un grupo alcanoilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β , un grupo de fórmula $-C(O)-NR^2R^3$ (en la que, R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno) o un grupo $-P(=O)(OH)_2$], y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, X es tal como se definió anteriormente, L^1 es tal como se definió para el L anterior (siempre que L^a no sea un átomo de oxígeno), $R^\#$ es tal como se definió para el R anterior (siempre que R no sea un átomo de hidrógeno), y Pg^1 es un grupo protector de carboxilo.

En el presente documento, el grupo protector Pg^1 es un grupo protector del tipo éster que se usa convencionalmente en síntesis orgánica para la protección de ácidos carboxílicos (cuyos ejemplos se describen en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

No existe limitación particular en la naturaleza de este grupo protector, siempre que cuando el grupo $R^\#$ se introduzca sobre el grupo hidroxilo alcohólico del compuesto (2) en la etapa A-2, el grupo protector no se elimina, pero cuando el grupo protector se elimina en la etapa A-3, puede llevarse a cabo la desprotección sin efectos adversos en el compuesto (3). Ejemplos del grupo protector incluyen: un grupo alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido tal como grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, metoximetilo, metiltiomietilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, carbamoilmietilo, N-ftalimidometilo, tricloroetilo, cloroetilo, clorobutilo, cloropentilo, 2-(trimetilsilil)etilo, metiltioetilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo o 2-(p-

toluenosulfonil)etilo; un grupo alqueno C_3-C_{10} opcionalmente sustituido tal como grupo alilo, cinamilo o 3-buten-1-ilo; un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido tal como grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo o ciclodecilo; un grupo cicloalquilalquilo C_4-C_{10} opcionalmente sustituido tal como grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclononilmetilo, ciclodecilmetilo, (ciclopropil)etilo, (ciclobutil)etilo, (ciclopentil)etilo, (ciclohexil)etilo, (cicloheptil)etilo o (ciclooctil)etilo; un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido tal como grupo fenilo, toloilo o naftilo; un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido tal como grupo tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo o piridilo; un grupo aralquilo C_7-C_{19} opcionalmente sustituido tal como grupo bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-1-feniletilo, benzhidrido, tritilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, 9-antrilmetilo, trimetilbencilo, bromobencilo, nitrobencilo, metoxibencilo o dimetoxibencilo; un grupo alquilo C_1-C_4 que está sustituido con grupo(s) heterocíclico(s), tal como grupo (1,3-ditiazol-2-il)metilo, piridilmetilo o 2-(2'-piridil)etilo; un grupo (aralquil C_7-C_{11}) oximetilo tal como grupo benciloximetilo, fenetiloximetilo o naftilmetiloximetilo; un grupo arilcarbonilmetilo (sustituido) tal como grupo fenacilo; un grupo 1-(aciloxi)metilo opcionalmente sustituido tal como grupo acetoximetilo, 1-(acetoxi)etilo o pivaloiloximetilo; o un grupo sililo que está sustituido con grupo(s) alquilo C_1-C_6 o grupo(s) fenilo tal como grupo trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, isopropildimetilsililo, fenildimetilsililo, t-butildifenilsililo o di(t-butil)metilsililo.

De estos, se prefiere un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, metoximetilo, metiltiometilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tricloroetilo, cloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, alilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, benzhidrido, tritilo, fluorenilo, fluorenilmetilo, bromobencilo, nitrobencilo, metoxibencilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, isopropildimetilsililo, fenildimetilsililo, t-butildifenilsililo o di(t-butil)metilsililo, se prefiere más un grupo metilo, etilo, t-butilo, metoximetilo, metiltiometilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tricloroetilo, cloroetilo, alilo, fenilo, bencilo, benzhidrido, tritilo, nitrobencilo, metoxibencilo, benciloximetilo, pivaloiloximetilo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, isopropildimetilsililo o t-butildifenilsililo, se prefiere todavía más un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, 4-metoxibencilo, benzhidrido o pivaloiloximetilo y lo más preferido es un grupo 4-metoxibencilo.

El método consiste en preparar en primer lugar un compuesto (2) de carboxilo protegido protegiendo el grupo carboxilo del compuesto (1) de ácido hidroxicarboxílico (en la etapa A-1), luego, preparar el compuesto (3) introduciendo un grupo $R^{\#}$ sobre el compuesto (2) (en la etapa A-2), luego, preparar un compuesto (4) de ácido carboxílico mediante la desprotección del compuesto (3) (en la etapa A-3), y finalmente preparar el compuesto (Ia) mediante esterificación del compuesto (4) de ácido carboxílico con un compuesto (5) de alcohol (en la etapa A-4). Alternativamente, puede prepararse el compuesto (4) directamente introduciendo un grupo $R^{\#}$ sobre el grupo alcohol del compuesto (1) de ácido hidroxicarboxílico sin proteger el grupo carboxilo.

Se describe cada etapa en detalle tal como sigue.

Etapa A-1

La etapa A-1 es una etapa para preparar el compuesto (2) protegiendo el grupo carboxilo del compuesto (1) de ácido hidroxicarboxílico, si es necesario.

El compuesto (1) de ácido hidroxicarboxílico que es el material de partida está disponible comercialmente, o si el compuesto no está disponible comercialmente, puede prepararse mediante el método F descrito más adelante o usando métodos bien conocidos en la técnica.

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de protección para un grupo carboxilo, y las reacciones se conocen bien en el campo de la química de síntesis orgánica (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Por ejemplo, puede llevarse a cabo la reacción mediante el procedimiento 1 o el procedimiento 2 descritos a continuación.

Procedimiento 1

Se prepara un compuesto (2) protegido haciendo reaccionar el compuesto (1) con un agente alquilante en un disolvente en condiciones básicas.

El agente alquilante es un compuesto representado por la fórmula Pg^1-Z^1 (en la que, Pg^1 es tal como se definió anteriormente, y Z^1 es un átomo de halógeno o un grupo saliente) y, por ejemplo, puede ser un haluro tal como cloruro, bromuro o yoduro; o un sulfonato tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o toluenosulfonato; y es preferiblemente un haluro.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dime-

tilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente una amida (especialmente N,N-dimetilformamida).

La base que va a usarse no está particularmente limitada, siempre que sea una que se use normalmente en el campo de la química de síntesis orgánica, y, por ejemplo, puede ser un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares; una amina orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, piridina, lutidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, diazabicycloundeceno, diazabicyclononeno y similares; o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio y similares; y es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (especialmente hidróxido de sodio) o un carbonato de metal alcalino (especialmente carbonato de sodio).

La temperatura de reacción es normalmente de desde 80°C hasta 100°C.

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la clase de grupo protector, y es normalmente de desde 5 minutos hasta 3 horas (preferiblemente desde 15 minutos hasta 1 hora).

Procedimiento 2

El compuesto (2) protegido también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1) con un compuesto diazo en un disolvente.

El compuesto diazo puede ser, por ejemplo, diazometano, trimetilsilildiazometano o difenildiazometano, y es preferiblemente difenildiazometano.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un éster tal como acetato de etilo y similares; un alcohol tal como metanol, etanol y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente un éter (especialmente tetrahidrofurano).

La temperatura de reacción es normalmente de desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente que va a emplearse (preferiblemente desde 0°C hasta temperatura ambiente).

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la clase de compuesto diazo, y es normalmente de desde 0,5 horas hasta 24 horas (preferiblemente de desde 0,5 horas hasta 6 horas).

Tras la finalización de la reacción, puede aislarse el compuesto (2) de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (2) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Etapas A-2

La etapa A-2 es una etapa para preparar el compuesto (3) introduciendo un grupo $R^{\#}$ sobre el grupo hidroxilo alcohólico del compuesto (2), y puede llevarse a cabo la reacción usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, cuando se introduce un grupo alcanofilo C_1-C_6 (dicho grupo alcanofilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β) como el grupo $R^{\#}$, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con un derivado de alcanofilo reactivo en un disolvente y normalmente en presencia de una base, o cuando se introduce un grupo de fórmula $-C(O)-NR^2R^3$ (en la que R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente) como el grupo $R^{\#}$, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con un derivado de carbamofilo reactivo en un disolvente y normalmente en presencia de una base, o cuando se introduce un grupo $-P(=O)(OH)_2$ como el grupo $R^{\#}$, la reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (2) con un derivado de fosforilo reactivo en un disolvente y normalmente en presencia de una base.

En el presente documento, el derivado de alcanofilo reactivo representa un compuesto de fórmula $Z^2-R^{\#\#}$ (en la que $R^{\#\#}$ representa el grupo alcanofilo C_1-C_6 (dicho grupo alcanofilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β) en la definición de $R^{\#}$ y Z^2 representa un grupo saliente. Dicho grupo saliente, por ejemplo, puede ser un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de bromo; un grupo ciano; un grupo aciloxilo tal como un grupo de fórmula $R^{\#\#}-O-$ o un grupo pivaloiloxilo; o un grupo sulfoniloxilo tal como un grupo metanosulfoniloxilo, toluenosulfoniloxilo

o trifluorometanosulfoniloxilo); y el derivado de alcanofilo reactivo puede prepararse a partir de un compuesto de ácido carboxílico de fórmula $\text{H-O-R}^{\#}$ mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando Z^2 es un átomo de cloro, el derivado de alcanofilo reactivo puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico de fórmula $\text{H-O-R}^{\#}$ con cloruro de oxalilo.

5

El derivado de carbamofilo reactivo representa un compuesto de fórmula $\text{Z}^{2'}\text{-C(O)-NR}^2\text{R}^3$ (en la que, R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente, y $\text{Z}^{2'}$ representa a grupo saliente tal como un átomo de halógeno) o un compuesto de isocianato de fórmula O=C=N-R^2 (en la que R^2 es tal como se definió anteriormente); y el derivado de carbamofilo reactivo puede prepararse usando un compuesto de amina, tal como un compuesto de fórmula HNR^2R^3 o fórmula H_2NR^2 , mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse un compuesto de cloruro de carbamofilo $\text{Cl-C(O)-NR}^2\text{R}^3$ haciendo reaccionar un compuesto de amina de fórmula HNR^2R^3 con fosgeno en un disolvente aprótico, puede prepararse un compuesto de isocianato de fórmula O=C=N-R^2 haciendo reaccionar un compuesto de amina de fórmula H_2NR^2 con fosfógeno en un disolvente aprótico.

El derivado de fosforilo reactivo representa un compuesto de fórmula $\text{Z}^3\text{-P(=O)(OPg}^2\text{)(OPg}^3\text{)}$ (en la que Pg^2 y Pg^3 representan un grupo protector, y, por ejemplo, pueden ser un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares; un grupo alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como un grupo alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, 2-propenilo, prenilo y similares; un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, grupos alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y átomos de halógeno tales como un grupo fenilo, metoxifenilo, toliilo, naftilo y similares; un grupo aralquilo $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ (el resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, grupos alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y átomos de halógeno) tal como un grupo bencilo, metoxibencilo, naftilmetilo y similares; o Pg^2 y Pg^3 forman juntos un grupo alquileo $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como un grupo etileno, un trimetileno, un tetrametileno y similares; y Z^3 representa un grupo saliente, y, por ejemplo, puede ser un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo; un grupo ciano; un grupo aciloxilo tal como un grupo pivaloiloxilo; o un grupo sulfoniloxilo tal como un grupo metanosulfoniloxilo, toluenosulfoniloxilo o trifluorometanosulfoniloxilo), y el derivado de fosforilo reactivo puede prepararse usando un compuesto de alcohol de fórmula H-O-Pg^2 o H-O-Pg^3 (cuando Pg^2 y Pg^3 forman juntos un grupo alquileo $\text{C}_2\text{-C}_6$, el compuesto es un compuesto de alcohol bivalente de fórmula $\text{H-O-(alquileo C}_2\text{-C}_6\text{)-O-H}$) mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

30

La cantidad del derivado de alcanofilo reactivo, el derivado de carbamofilo reactivo y el derivado de fosforilo reactivo que van a usarse para la reacción es normalmente una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (2).

El disolvente que va a emplearse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano y similares; un compuesto heteroaromático que tiene átomo(s) de nitrógeno, tal como piridina, picolina, lutidina y similares; un éster tal como acetato de etilo y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; o una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares.

40

La base que va a usarse puede ser, por ejemplo, una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, dicitiohexilamina y similares; o un compuesto heteroaromático que tiene átomo(s) de nitrógeno, tal como piridina, picolina, lutidina, 4-(N, N-dimetilamino)piridina y similares.

La cantidad de base que va a usarse es normalmente una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (2), sin embargo cuando se usan compuestos básicos tales como piridina, picolina, lutidina y similares como el disolvente, no es necesario añadir una base.

La temperatura de reacción es normalmente de desde -10°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente.

50

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción, y es normalmente de desde 0,5 horas hasta 24 horas, preferiblemente de desde 1 hora hasta 5 horas.

Alternativamente, en el caso de introducir un grupo -P(=O)(OH)_2 como el grupo $\text{R}^{\#}$, puede llevarse a cabo también la esterificación usando un derivado de fosfinilo reactivo en lugar del derivado de fosforilo reactivo, luego puede llevarse a cabo la oxidación del compuesto de éster de fósforo trivalente resultante mediante métodos bien conocidos en la técnica.

El derivado de fosfinilo reactivo representa un compuesto de fórmula $\text{Z}^3\text{-P(OPg}^2\text{)(OPg}^3\text{)}$ (en la que, Pg^2 y Pg^3 son grupos protectores tal como se definieron anteriormente, y Z^3 representa a grupo saliente tal como se definió anteriormente), y el derivado de fosfinilo reactivo puede prepararse usando un compuesto de alcohol de fórmula H-O-Pg^2 o H-O-Pg^3 (cuando Pg^2 y Pg^3 forman juntos un grupo alquileo $\text{C}_2\text{-C}_6$, el compuesto es un compuesto de alcohol bivalente de fórmula $\text{H-O-(grupo alquileo C}_2\text{-C}_6\text{)-O-H}$) mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

65

El agente oxidante que va a usarse en la reacción de oxidación del compuesto de éster de fósforo trivalente para dar el compuesto (3) no está particularmente limitado siempre que sea uno que se use normalmente en el campo de

la química orgánica sintética, y, por ejemplo, puede ser un halógeno tal como yodo; oxígeno molecular; un peróxido tal como hidropéroxido de cumeno, hidropéroxido de t-butilo y peróxido de hidrógeno; un peroxiácido tal como ácido peracético, ácido trifluoroperoxiacético y ácido m-cloroperoxi benzoico; una sal de oxiácidos de halógeno tal como sal de ácido hipocloroso, sal de ácido cloroso, sal de ácido clórico y ácido perclórico; y es preferiblemente un peróxido (especialmente hidropéroxido de t-butilo).

Tras la finalización de la reacción de esterificación, puede aislarse el compuesto (3) de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (3) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Etapa A-3

La etapa A-3 es una etapa para preparar el compuesto (4) desprotegiendo el grupo protector del compuesto (3), y la reacción puede llevarse a cabo usando métodos bien conocidos en la técnica (cuyos ejemplos se describen en T.W. Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Por ejemplo, cuando Pg¹ en el compuesto (3) es un grupo metoxibencilo o dimetoxibencilo, el compuesto (4) puede prepararse tratando el compuesto (3) con un ácido en presencia o ausencia de un disolvente.

El disolvente que va a emplearse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; o un éter tal como anisol; y es preferiblemente un hidrocarburo (especialmente tolueno).

El ácido puede ser, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético; o un ácido sulfónico tal como ácido trifluorometanosulfónico; y es preferiblemente un ácido carboxílico (especialmente ácido trifluoroacético).

No existe limitación particular en la cantidad de ácido que va a usarse, y la cantidad varía dependiendo del tipo de ácido usado y el tipo de disolvente usado. Por ejemplo, cuando se usa ácido trifluoroacético como el ácido, la cantidad de ácido es normalmente de desde una cantidad de 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (3) hasta una cantidad usada como un disolvente, preferiblemente de desde un décimo hasta la mitad de la cantidad usada como disolvente.

La temperatura de reacción del tratamiento con ácido varía principalmente dependiendo del disolvente usado, y es normalmente de desde 0°C hasta temperatura ambiente.

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la clase de grupo protector que ha de eliminarse y la clase y cantidad de ácido usado, y cuando el grupo protector es un grupo metoxibencilo y el ácido es ácido trifluoroacético y la cantidad del ácido es un cuarto del disolvente usado, el tiempo es normalmente de desde 0,1 horas hasta 24 horas (preferiblemente de desde 0,1 horas hasta 2 horas).

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (4) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (4) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Alternativamente, el compuesto (4) puede prepararse introduciendo un grupo R[#] directamente sobre el grupo hidroxilo alcohólico del compuesto (1) sin la etapa A-1 a la etapa A-3. En este caso, preferiblemente, el compuesto (1) puede tratarse usando condiciones de reacción similares a la etapa A-2.

El compuesto (4) también puede obtenerse según el método G y el método H descritos más adelante en el presente documento.

Etapa A-4

La etapa A-4 es una etapa para preparar el compuesto (Ia) de la presente invención esterificando el compuesto (4) con un compuesto (5) de alcohol. El compuesto (4) se convierte en un derivado reactivo del mismo, luego se hace reaccionar el derivado con el compuesto (5) de alcohol en un disolvente en presencia de una base mediante métodos bien conocidos en la técnica.

En el presente documento, el derivado reactivo del compuesto (4) representa un compuesto de fórmula $Z^4-C(=O)-L^1-O-R^{\#}$, y se prepara mediante métodos bien conocidos en la técnica usando un compuesto (4) de fórmula $HO-C(=O)-L^1-O-R^{\#}$. $R^{\#}$ y L^1 son tal como se definieron anteriormente y Z^4 representa un átomo de halógeno o un grupo saliente.

La cantidad del derivado reactivo que va a usarse es normalmente una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (5) de alcohol.

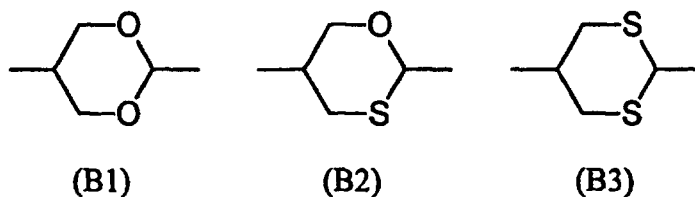
El compuesto (5) de alcohol es o bien un compuesto conocido o bien puede prepararse fácilmente usando métodos similares para la preparación de compuestos conocidos.

Los procedimientos son los siguientes.

Por ejemplo, pueden sintetizarse compuestos en los que X representa la fórmula general (III) según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 8-333350, la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 10-279567, la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 11-80135 y la publicación de solicitud de patente japonesa número 2001-342187.

Particularmente, los compuestos en los que X representa la fórmula general (III), Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ o un grupo heteroarilo monocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , E representa un grupo de fórmula $-S(O)_{n1}-$ (en la que, $n1$ es un número entero de desde 0 hasta 2), R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_4 , R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , y G representa un grupo de fórmula (Ga') , pueden sintetizarse según los métodos descritos en la solicitud de patente japonesa número Hei 8-333350.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (III), E representa un grupo metileno, A^1 representa un grupo seleccionado del grupo,



y G representa un grupo de fórmula (Ga'') , pueden sintetizarse según los métodos descritos en la solicitud de patente japonesa número Hei 11-80135.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (III), Ar^2 representa un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , E representa un grupo de fórmula $-S(O)_{n1}-$ (en la que $n1$ es un número entero de desde 0 hasta 2), R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , R^5 representa un átomo de hidrógeno, y G representa un grupo de fórmula (Ga') , pueden sintetizarse según los métodos descritos en la solicitud de patente japonesa número Hei 10-279567.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (III), Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ o un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , E representa un grupo metileno o un átomo de azufre, R^5 representa un átomo de hidrógeno, y G representa un grupo de fórmula (Gb) , pueden sintetizarse según los métodos descritos en la solicitud de patente japonesa número 2001-342187.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (VI) pueden sintetizarse según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente japonesa número Sho 62-12766.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (VII) pueden sintetizarse según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 8-53426.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (VIII) pueden sintetizarse según los métodos descritos en el documento WO 99/45008.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (IX) pueden sintetizarse según los métodos descritos en la patente japonesa número 2625584.

ES 2 314 028 T3

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (X) pueden sintetizarse según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 9-183769.

5 Los compuestos en los que X representa la fórmula general (XI) pueden sintetizarse según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente japonesa número Hei 11-240871.

Los compuestos en los que X representa la fórmula general (XII) pueden sintetizarse según los métodos descritos en el documento WO 98/31675.

10 Los compuestos en los que X representa la fórmula general (XIII) pueden sintetizarse según los métodos descritos en el documento WO 97/05130.

Los compuestos también pueden sintetizarse según los métodos descritos en la patente japonesa número 3050982, los documentos WO 95/25107, WO 00/27852, WO 01/66551 y WO 01/79196.

15 La base que va a usarse para la esterificación no está particularmente limitada siempre que pueda eliminar un protón activo alcohólico del compuesto (5) de alcohol, y por ejemplo, puede ser una amina orgánica tal como trietilamina y similares; un compuesto aromático que tiene átomo(s) de nitrógeno, tal como piridina y similares; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; un compuesto de organolitio tal como butillitio, fenillitio y similares; y es preferiblemente un hidruro de metal (especialmente hidruro de sodio).

20 La cantidad de la base que va a usarse es normalmente una cantidad de 0,9 a 3,5 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (5), y es preferiblemente una cantidad de 1 a 2 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (5).

25 No existe limitación particular en la naturaleza del disolvente que va a emplearse, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción y que pueda disolver los materiales de partida al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados que pueden usarse incluyen: un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; una amida tal como N,N-dimetilformamida y hexametilfosforamida; una urea tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; preferiblemente un éter (particularmente tetrahidrofurano) y una amida (particularmente N,N-dimetilformamida).

30 La temperatura de reacción de la reacción de condensación varía principalmente dependiendo de la clase de reactivos usados, y es normalmente de desde -78°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente.

35 El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción y disolvente usados, y es normalmente de desde 30 minutos hasta 24 horas, preferiblemente de desde 30 minutos hasta 5 horas.

40 Tras la finalización de la reacción, el compuesto (Ia) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

45 Si es necesario, el compuesto (Ia) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares

50 Además, Pg^2 y Pg^3 , que son los grupos protectores para el grupo fosforilo, pueden eliminarse en un momento adecuado tras la finalización de desde la etapa A-2 hasta la etapa A-4. La reacción para eliminar los grupos protectores del compuesto varía dependiendo del tipo de grupos protectores usados, y puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando Pg^2 y Pg^3 son grupos alilo, la reacción puede llevarse a cabo usando un reactivo nucleófilo (reductor) y un catalizador de metal en un disolvente inerte.

55 El disolvente inerte que va a emplearse puede ser, por ejemplo, agua; un alcohol tal como metanol, etanol y similares; un hidrocarburo tal como hexano y tolueno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano; un nitrilo tal como acetonitrilo; una amida tal como N,N-dimetilformamida; o un éter tal como tetrahidrofurano; y es preferiblemente un éter (particularmente tetrahidrofurano), un hidrocarburo halogenado (particularmente diclorometano) o agua. Alternativamente, también puede usarse como disolvente una amina usada como reactivo nucleófilo.

60 El agente nucleófilo (reductor) puede ser, por ejemplo, una amina tal como pirrolidina y morfolina, una sal de ácido fórmico tal como formiato de sodio; una sal de ácido carboxílico tal como 2-etilhexanoato de potasio; un compuesto de 1,3-dicarbonilo tal como acetilacetona y dimedona; o un hidruro de estaño tal como hidruro de tributilestaño; y es preferiblemente pirrolidina o hidruro de tributilestaño.

65 La cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) que va a usarse es normalmente una cantidad de desde 1 hasta 1000 equivalentes molares en relación con la cantidad del material de partida. Preferiblemente, cuando se usa una amina tal como pirrolidina y similares como reactivo nucleófilo (reductor), la cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) es una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares para un grupo protector del material de partida (cuando el material de

partida es un compuesto de éster fosfórico de dialilo, la cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) es una cantidad de 2 a 10 equivalentes molares), y cuando se usa un hidruro de estaño tal como hidruro de tributilestano como reactivo nucleófilo (reductor), la cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) es una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares para un grupo protector del material de partida (cuando el material de partida es un compuesto de éster fosfórico de dialilo, la cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) es una cantidad de 2 a 6 equivalentes molares).

El catalizador de metal puede ser, por ejemplo, un complejo de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares.

La cantidad de catalizador de metal que va a usarse es normalmente una cantidad de 0,0001 a 1 equivalentes molares en relación con la cantidad del material de partida, preferiblemente una cantidad de 0,001 a 0,05 equivalentes molares en relación con la cantidad del material de partida.

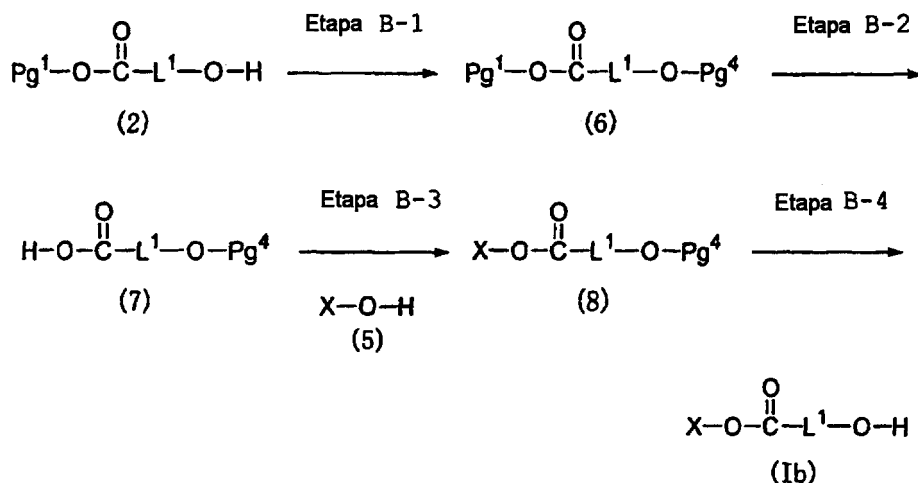
A la mezcla de reacción, pueden añadirse compuestos de fosfina tales como trifenilfosfina y similares. La cantidad máxima del compuesto de fosfina que va a usarse es normalmente una cantidad de 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del catalizador de metal.

La temperatura de reacción es normalmente de desde -20°C hasta 60°C (preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente).

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción y la clase de agente de desprotección, y es normalmente de desde 1 minuto hasta 6 horas (preferiblemente de desde 10 minutos hasta 2 horas).

Método B

El método B es un método para preparar compuestos (Ib) [los compuestos (Ib) son compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la que L^a representa un enlace sencillo, un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , y R representa un átomo de hidrógeno], y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, X, L^1 y Pg^1 son tal como se definieron anteriormente, y Pg^4 es un grupo protector de hidroxilo.

En el presente documento, el grupo protector Pg^4 es uno que se usa convencionalmente en la síntesis orgánica para la protección de alcoholes (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

No existe limitación particular en la naturaleza de este grupo protector, siempre que cuando el grupo protector Pg^1 del compuesto (6) se elimina en la etapa B-2, el grupo protector Pg^4 no se elimina, y cuando el grupo carboxilo del compuesto (7) se esterifica en la etapa B-3, el grupo protector Pg^4 no se elimina, pero cuando el grupo protector Pg^4 del compuesto (8) se elimina en la etapa B-4, puede llevarse a cabo la desprotección sin efectos adversos en el compuesto (8). El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo alcanofilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con

de 1 a 3 átomo(s) de halógeno tal como grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo y similares; un grupo (aril C₆-C₁₀)carbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) independientemente de grupos alquilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆ y átomos de halógeno, tales como grupo benzoilo, clorobenzoilo, metoxibenzoilo, dimetoxibenzoilo, metilbenzoilo, naftoilo y similares; un grupo sililo que está sustituido con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo, tales como grupo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo y similares; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo o un grupo (alquenoilo C₁-C₆)carbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomo(s) de halógeno, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo, propoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y similares; o un grupo (aralquil C₇-C₁₁)oxycarbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) independientemente de grupos alcoxi C₁-C₆ y átomos de halógeno, tales como grupo benciloxycarbonilo, metoxibenciloxycarbonilo, dimetoxibenciloxycarbonilo, clorobenciloxycarbonilo, naftilmetiloxycarbonilo y similares; y es preferiblemente un grupo (alquenoilo C₂-C₆)carbonilo (particularmente un grupo aliloxycarbonilo) o un grupo sililo que está sustituido con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo (particularmente un grupo t-butildifenilsililo).

El método consiste en primer lugar en preparar el compuesto (6) protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto (2) que es un compuesto intermedio sintético en el método A con Pg⁴ (en la etapa B-1), luego, preparar el compuesto (7) eliminando selectivamente el grupo protector de carboxilo Pg¹ del compuesto (6) (en la etapa B-2), luego, preparar el compuesto (8) esterificando el compuesto (7) de ácido carboxílico con el compuesto (5) de alcohol (en la etapa B-3), y finalmente preparar el compuesto (Ib) desprotegiendo el grupo protector de alcohol Pg⁴ (en la etapa B-4).

Se describe cada etapa en detalle tal como sigue.

Etapa B-1

La etapa B-1 es una etapa para preparar el compuesto (6) protegiendo el grupo hidroxilo alcohólico del compuesto (2) que es un compuesto intermedio sintético en el método A.

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de protección para un alcohol, y las reacciones se conocen bien en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Por ejemplo, se prepara el compuesto (6) protegido haciendo reaccionar el compuesto (2) con un agente protector en un disolvente en condiciones básicas.

El agente protector es un compuesto representado por la fórmula Z⁵-Pg⁴ (en la que, Pg⁴ es tal como se definió anteriormente, y Z⁵ representa un átomo de halógeno o a grupo saliente), y, por ejemplo, puede ser un haluro tal como cloruro y bromuro, yoduro y similares; o un sulfonato tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato y similares; y es preferiblemente un haluro.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente una amida (particularmente N,N-dimetilformamida), un éter (particularmente tetrahydrofurano) o un hidrocarburo halogenado (particularmente diclorometano).

La base que va a usarse no está particularmente limitada siempre que sea una que se use normalmente en el campo de la química orgánica sintética, y los ejemplos de la misma incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares; bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, piridina, lutidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, diazabicycloundeceno, diazabicyclononeno, imidazol y similares; y alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio y similares; preferiblemente bases orgánicas (particularmente 4-(N,N-dimetilamino)piridina e imidazol).

La temperatura de reacción es normalmente de desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente (preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente). El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la clase de grupo protector, y es normalmente de desde 0,5 horas hasta 24 horas (preferiblemente de desde 0,5 horas hasta 6 horas).

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (6) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (6) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Etapa B-2

La etapa B-2 es una etapa para preparar el compuesto (7) de ácido carboxílico eliminando el grupo protector Pg¹ del compuesto (6), y puede llevarse a cabo esta etapa de una manera similar a las reacciones descritas en la etapa A-3.

Alternativamente, puede prepararse el compuesto (7) directamente protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto (1) con un grupo protector Pg⁴ sin la etapa A-1, la etapa B-1 ni la etapa B-2. En este caso, preferiblemente puede tratarse el compuesto (1) en una reacción similar a la descrita en la etapa B-1.

El compuesto (7) también puede obtenerse según el método G y el método H descritos más adelante en el presente documento.

Etapa B-3

La etapa B-3 es una etapa para preparar el compuesto (8) esterificando el compuesto (7) de ácido carboxílico con el compuesto (5) de alcohol y puede llevarse a cabo la reacción según un procedimiento similar al descrito en la etapa A-4.

Etapa B-4

La etapa B-4 es una etapa para preparar el compuesto (Ib) eliminando el grupo protector de hidroxilo Pg⁴ del compuesto (8).

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de desprotección para un alcohol, según reacciones bien conocidas en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Por ejemplo, cuando el grupo protector Pg⁴ es un grupo aliloxycarbonilo, la reacción puede llevarse a cabo usando un reactivo nucleófilo (reductor) y un catalizador de metal en un disolvente inerte.

El disolvente inerte puede ser, por ejemplo, agua; un alcohol tal como metanol, etanol y similares; un hidrocarburo tal como hexano y tolueno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano; un nitrilo tal como acetonitrilo; una amida tal como N,N-dimetilformamida; o un éter tal como tetrahidrofurano; y es preferiblemente un éter (particularmente tetrahidrofurano) o un hidrocarburo halogenado (particularmente diclorometano).

El reactivo nucleófilo (reductor) puede ser, por ejemplo, una amina tal como pirrolidina y morfolina; una sal de ácido fórmico tal como formiato de sodio; una sal de ácido carboxílico tal como 2-etilhexanoato de potasio; un compuesto de 1,3-dicarbonilo tal como acetilacetona y dimedona; o un hidruro de estaño tal como hidruro de tributilestaño, y es preferiblemente pirrolidina o hidruro de tributilestaño.

La cantidad del reactivo nucleófilo (reductor) que va a usarse es normalmente una cantidad de 1 a 1000 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (8), preferiblemente una cantidad de 1 a 3 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (8).

El catalizador de metal puede ser, por ejemplo, un complejo de paladio tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares. La cantidad del catalizador de metal que va a usarse es normalmente una cantidad de 0,0001 a 1 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (8), preferiblemente una cantidad de 0,001 a 0,05 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (8).

A la mezcla de reacción, pueden añadirse compuestos de fosfina tales como trifenilfosfina y similares. La cantidad máxima del compuesto de fosfina que va a usarse es normalmente una cantidad de 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del catalizador de metal.

La temperatura de reacción para la eliminación del grupo aliloxycarbonilo es normalmente de desde -20°C hasta 60°C (preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente). El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción y la clase de agente de desprotección, y es normalmente de desde 1 minuto hasta 6 horas (preferiblemente de desde 10 minutos hasta 2 horas).

Alternativamente, por ejemplo, cuando el grupo protector Pg⁴ es un grupo sililo que está sustituido con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo, tales como un grupo t-butildifenilsililo, la reacción de desprotección puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (8) con una sal de fluoruro en un disolvente.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, agua; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; un alcohol tal como metanol, etanol, alcohol t-butílico y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un éster tal

como acetato de etilo y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferiblemente un éter (particularmente tetrahidrofurano).

La sal de fluoruro puede ser, por ejemplo, un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de potasio y similares; o un fluoruro de amonio orgánico tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similares.

La reacción puede llevarse a cabo ajustando la mezcla de reacción hasta el punto neutro mediante la adición de un ácido tal como ácido acético y similares.

La temperatura de reacción de la desililación es normalmente de desde 0°C hasta temperatura ambiente.

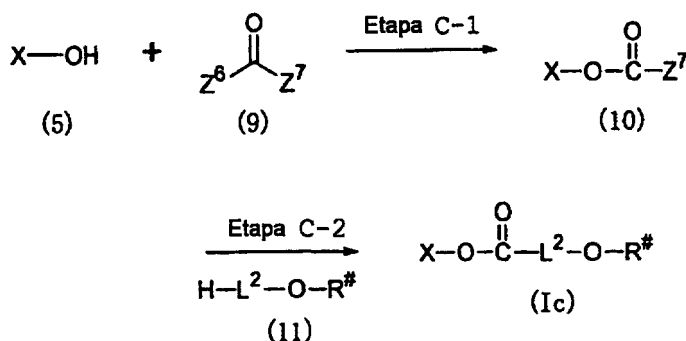
El tiempo requerido en la reacción para la desililación es normalmente de desde 1 hora hasta 4 horas.

Tras la finalización de la reacción de eliminación del grupo protector Pg⁴, el compuesto (Ib) deseado puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (6) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Método C

El método C es un método para preparar compuestos (Ic) [los compuestos (Ic) son compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la que L^a representa un átomo de oxígeno, R representa un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β, un grupo de fórmula -C(O)-NR²R³ (en la que, R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R² y R³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno) o un grupo -P(=O)(OH)₂], y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, X y R[#] son tal como se definieron anteriormente, L² tiene el mismo significado tal como se definió para L (siempre que L^a sea un átomo de oxígeno), y Z⁶ y Z⁷ representan independientemente un átomo de halógeno o un grupo saliente. Los ejemplos del grupo saliente incluyen un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o de bromo; un grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con átomo(s) de halógeno tal como grupo triclorometoxilo; un grupo ariloxilo C₆-C₁₀ tal como grupo fenoxilo; y un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno tal como grupo imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo.

El método consiste en primer lugar en preparar un compuesto (10) de carbonato reactivo haciendo reaccionar el compuesto (5) de alcohol con el compuesto (9) (en la etapa C-1), luego, preparar el compuesto (Ic) mediante la esterificación del compuesto (10) con un compuesto (11) de alcohol (en la etapa C-2).

El compuesto (9) es un compuesto conocido generalmente como un “equivalente de fosgeno” en la técnica de la química orgánica sintética, tal como fosgeno, cloroformiato de triclorometilo, carbonato de bis(triclorometilo), 1,1'-carbonildiimidazol, cloroformiato de fenilo, y pueden usarse compuestos disponibles comercialmente de los cuales se prefiere 1,1'-carbonildiimidazol.

El compuesto (11) de alcohol puede prepararse según el método I.

ES 2 314 028 T3

Etapa C-1

La etapa C-1 es una etapa para preparar un compuesto (10) de carbonato reactivo haciendo reaccionar un compuesto (5) de alcohol con el compuesto (9) en un disolvente inerte y normalmente en presencia de una base.

No existe limitación particular en la naturaleza del disolvente inerte que va a emplearse, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción y que pueda disolver los materiales de partida al menos en algún grado.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano; un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; o una amida tal como N,N-dimetilformamida y hexametildisfosforamida; y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado (particularmente diclorometano), un éter (particularmente tetrahidrofurano) o una amida (particularmente N,N-dimetilformamida).

La base que va a usarse no está particularmente limitada siempre que pueda eliminar un protón activo alcohólico del compuesto (9) de alcohol, y, por ejemplo, puede ser una amina orgánica tal como trietilamina y similares; un compuesto aromático que tiene átomo(s) de nitrógeno tal como piridina y similares; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares; un compuesto de organolitio tal como butilitio, fenilitio y similares; o un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de potasio; y es preferiblemente un hidruro de metal (particularmente hidruro de sodio) o alcóxido de metal alcalino (particularmente t-butoxido de potasio).

La cantidad de la base que va a usarse es normalmente una cantidad de 0,01 a 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (5), preferiblemente una cantidad de 0,01 a 3 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (5).

La temperatura de reacción varía principalmente dependiendo de la clase de compuesto (9) usado, y es normalmente de desde -78°C hasta 50°C, preferiblemente de desde 0°C hasta 40°C.

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción y la clase de compuesto (9) usado, y es normalmente de desde 30 minutos hasta 24 horas, preferiblemente de desde 1 hora hasta 5 horas.

Tras la finalización de la etapa C-1, puede usarse el compuesto (10) de carbonato reactivo para la siguiente etapa C-2 sin aislamiento. Concretamente, la etapa C-2 puede llevarse a cabo añadiendo el compuesto (11) de alcohol a la mezcla de reacción.

Si es necesario, el compuesto (10) de carbonato reactivo así obtenido puede aislarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, extracción del disolvente, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Etapa C-2

La etapa C-2 es una etapa para preparar el compuesto (Ic) mediante la esterificación de un compuesto (10) de carbonato reactivo con el compuesto (11) en un disolvente inerte y normalmente en presencia de una base.

La clase de disolvente y base que van a emplearse en la reacción es la misma clase de disolvente y base que se usó en la etapa C-1. La cantidad de base que va a usarse es la misma cantidad de base que se usó en la etapa C-1.

La temperatura de reacción en la etapa C-2 varía principalmente dependiendo de la clase de compuesto (11) usado, y es normalmente de desde -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, preferiblemente de desde 0°C hasta 40°C.

El tiempo requerido para la reacción en la etapa C-2 varía principalmente dependiendo de la temperatura de reacción y la clase de compuesto (11) usado, y es normalmente de desde 10 minutos hasta 24 horas, preferiblemente de desde 10 minutos hasta 1 hora.

Alternativamente, puede llevarse a cabo el método cambiando el orden de la reacción del compuesto (5) de alcohol y la reacción del compuesto (11) de alcohol con el compuesto (9).

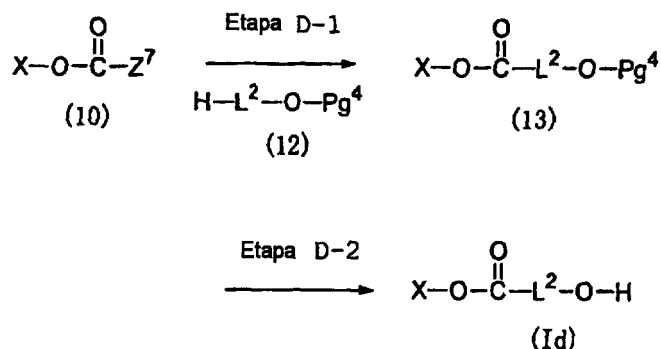
Concretamente, puede llevarse a cabo el método haciendo reaccionar el compuesto (11) de alcohol con el compuesto (9) en un disolvente inerte y normalmente en presencia de una base, seguido por la adición del compuesto (5) de alcohol.

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (Ic) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (Ic) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

5 Método D

El método D es un método para preparar compuestos (Id) [los compuestos (Id) son compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la que L^a representa un átomo de oxígeno, y R representa un átomo de hidrógeno], y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, X, Z^7 , Pg^4 y L^2 son tal como se definieron anteriormente.

El método consiste en primer lugar en preparar el compuesto (13) mediante la esterificación del compuesto (10) intermedio sintético en el método C con el compuesto (12) de alcohol (en la etapa D-1), luego, preparar el compuesto (Id) desprotegiendo el grupo protector de hidroxilo Pg^4 del compuesto (13) (en la etapa D-2).

Etapa D-1

La etapa D-1 es una etapa para preparar el compuesto (13) mediante la esterificación del compuesto (10) con el compuesto (12) de alcohol. Esta etapa puede llevarse a cabo de una manera similar a la reacción descrita en la etapa C-2. El compuesto (12) también puede prepararse según el método I descrito más adelante en el presente documento.

Alternativamente, el compuesto (13) puede obtenerse cambiando el orden de la reacción del compuesto (5) de alcohol y la reacción del compuesto (12) de alcohol con el compuesto (9), de una manera similar a la descrita en el método C.

Concretamente, puede llevarse a cabo el método haciendo reaccionar el compuesto (12) de alcohol con el compuesto (9) en un disolvente inerte y normalmente en presencia de una base, seguido por la adición del compuesto (5) de alcohol.

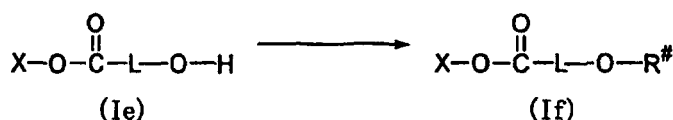
Etapa D-2

La etapa D-2 puede llevarse a cabo mediante reacciones de desprotección para un alcohol, y las reacciones se conocen bien en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

La reacción puede llevarse a cabo de una manera similar a las reacciones descritas en la etapa B-4 tal como se describió anteriormente en el presente documento.

Método E

El método E es un método para preparar compuestos (If) [los compuestos (If) son compuestos de fórmula general (I) de la presente invención en la que R representa un grupo alcanoilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β , un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^2\text{R}^3$ (en la que, R^2 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno) o un grupo $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$], y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, X, L y R[#] tienen el mismo significado tal como se definieron anteriormente.

El compuesto (Ie) de partida es un compuesto de fórmula general (I) de la presente invención en la que R representa un átomo de hidrógeno, concretamente este es un compuesto (Ib) o compuesto (Id) y puede obtenerse según el método B o el método D tal como se describió anteriormente.

Este método puede llevarse a cabo mediante la esterificación, carbamoilación o fosforilación del compuesto (Ie) usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

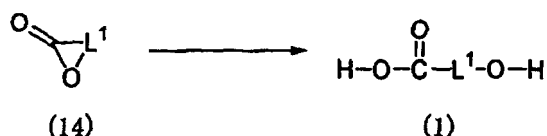
Por ejemplo, este método puede llevarse a cabo de una manera similar a las reacciones descritas en la etapa A-2, haciendo reaccionar el compuesto (Ie) con un derivado de alcanoílo reactivo, un derivado de carbamoílo reactivo o un derivado de fosforilo reactivo en un disolvente y normalmente en presencia de una base.

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (If) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (If) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Método F

El método -F es un método para preparar compuestos (1) de ácido hidroxicarboxílico o sales de los mismos que son materiales de partida en el método A, y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, L¹ es tal como se definió anteriormente.

El compuesto (14) de lactona, que es el material de partida, está disponible comercialmente, o puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos conocidos.

Por ejemplo, dicho compuesto (14) puede prepararse sometiendo la cetona cíclica correspondiente a una reacción de Baeyer-Villiger (véase Matsumoto *et al.*, *Heterocycles*, 24, 2443-2447 (1986)), el éter cíclico correspondiente a una reacción de oxidación (véase H. Firouzabadi *et al.*, *Synthesis*, 4, 285-288 (1986)), el anhídrido cíclico correspondiente a una reacción de reducción (véase D.M. Bailey *et al.*, *J. Org. Chem.*, 35, 3574-3576 (1970)), y métodos similares.

Este método puede llevarse a cabo mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse el compuesto (1) de ácido hidroxicarboxílico o sal del mismo haciendo reaccionar el compuesto (14) de lactona con un compuesto básico en un disolvente.

La sal del compuesto (1) es una sal de metal en la que dicho metal está en el compuesto básico usado, y los ejemplos incluyen sales de metal alcalino tales como sales de sodio y sales de potasio.

No existe limitación particular en la naturaleza del disolvente que va a emplearse, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción y que pueda disolver el material de partida y el compuesto básico al menos en algún grado. El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, agua; un alcohol tal como metanol y etanol; un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno y tolueno; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; una cetona tal como acetona y 2-butanona; o una mezcla de los mismos; y es preferiblemente una mezcla de agua y un alcohol (particularmente metanol) o una mezcla de agua y un éter (particularmente tetrahidrofurano).

El compuesto básico que va a usarse no está particularmente limitado siempre que sea uno que muestre alcalinidad cuando se añade a la mezcla de reacción y, por ejemplo, puede ser un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de calcio

e hidróxido de bario; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio y t-butoxido de potasio; un tiolato de metal tal como metanotiolato de sodio; o un cianuro de metal alcalino tal como cianuro de sodio y cianuro de potasio; y es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (particularmente hidróxido de sodio). La cantidad del compuesto básico que va a usarse es una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares en relación con la cantidad del material de partida, preferiblemente una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes molares en relación con la cantidad del material de partida.

La temperatura de reacción varía dependiendo de la clase y cantidad de compuesto básico usado, y es normalmente de desde -10°C hasta 70°C (preferiblemente de desde 0°C hasta 50°C).

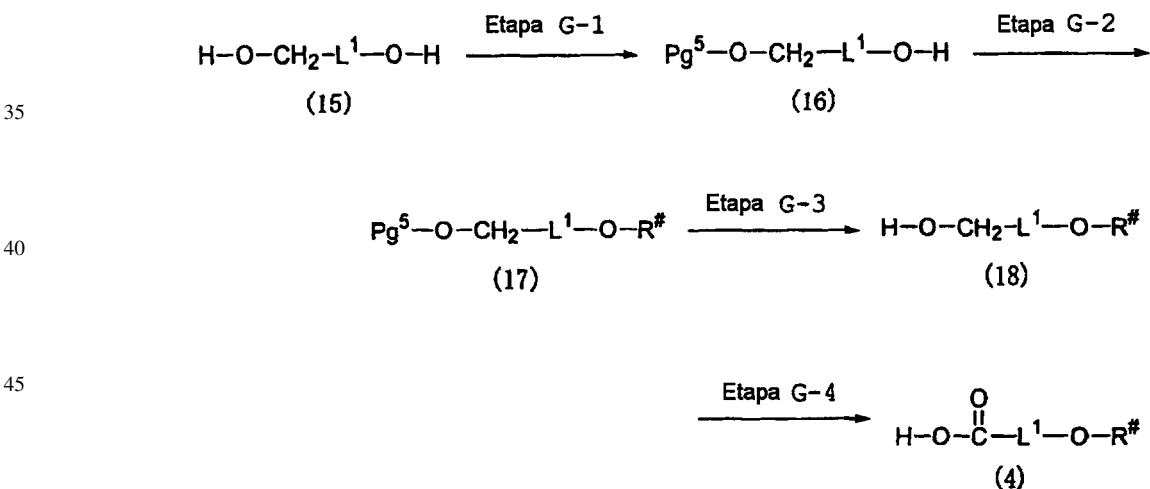
El tiempo requerido para la reacción varía dependiendo de la clase y cantidad de compuesto básico usado y la temperatura de reacción, y es normalmente de desde 0,3 horas hasta 24 horas, (preferiblemente de desde 0,5 horas hasta 3 horas).

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (1) o sal del mismo puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, la sal del compuesto (1) puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción, separando la fase acuosa y luego eliminando por destilación el disolvente. Por otra parte, el compuesto (1) puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua, separando la fase acuosa y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (1) obtenido o sal del mismo puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Método G

Este método es un método alternativo para preparar el compuesto (4) intermedio en el método A, y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, L^1 y $R^\#$ son tal como se definieron anteriormente, y Pg^5 representa un grupo protector de hidroxilo.

El grupo protector Pg^5 es uno que se usa convencionalmente en la síntesis orgánica para la protección de alcoholes (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)). No existe limitación particular en la naturaleza de este grupo protector, siempre que cuando dicho grupo protector se elimina del compuesto (17) en la etapa G-3, puede llevarse a cabo la desprotección sin efectos adversos sobre las otras partes del compuesto (17). Los ejemplos del grupo protector incluyen: un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene un átomo de oxígeno, tal como grupo tetrahidropiraniilo, oxolanilo y similares; un grupo (alcoxi $C_1\text{-C}_6$)metilo tal como grupo metoximetilo y similares; un grupo (aril $C_6\text{-C}_{10}$)metilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) independientemente de grupos alquilo $C_1\text{-C}_6$, grupos alcoxilo $C_1\text{-C}_6$ y átomos de halógeno, tales como un grupo bencilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, clorobencilo, metilbencilo y similares; un grupo alcanofilo $C_1\text{-C}_6$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomo(s) de halógeno, tal como grupo formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivalofilo, hexanofilo y similares; un grupo (aril $C_6\text{-C}_{10}$) carbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) independientemente de grupos alquilo $C_1\text{-C}_6$, grupos alcoxilo $C_1\text{-C}_6$ y átomos de halógeno, tales como grupo benzofilo, clorobenzofilo, me-

toxibenzoílo, dimetoxibenzoílo, metilbenzoílo, naftoílo y similares; un grupo sililo que está sustituido con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo, tales como grupo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo y similares; un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo o un grupo (alquenilo C₂-C₆)carbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomo(s) de halógeno, tal como grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo, propoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexiloxycarbonilo y similares; y un grupo (aralquil C₇-C₁₁)oxycarbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) independientemente de grupos alcoxilo C₁-C₆ y átomos de halógeno, tales como grupo benciloxycarbonilo, metoxibenciloxycarbonilo, dimetoxibenciloxycarbonilo, clorobenciloxycarbonilo, naftilmetiloxycarbonilo y similares; de estos, se prefieren los grupos sililo que están sustituidos con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo (particularmente grupo t-butildimetilsililo).

El método consiste en primer lugar en preparar un compuesto (16) monoprotegido protegiendo un grupo hidroxilo del compuesto (15) de alcohol bivalente (en la etapa G-1), luego, preparar un compuesto (17) de éster, de uretano o de fosforilo mediante esterificación, carbamoilación o fosforilación del compuesto (16) (en la etapa G-2), y finalmente preparar el compuesto (18) desprotegiendo el grupo protector en el compuesto (17) (en la etapa G-3).

Alternativamente, el compuesto (18) puede prepararse aplicando una reacción de esterificación o carbamoilación directamente al compuesto (15) sin protección. Luego puede prepararse el compuesto (4) deseado mediante oxidación del compuesto (18).

Se describe cada etapa en detalle tal como sigue.

25 Etapa G-1

La etapa G-1 es una etapa para preparar el compuesto (16) protegiendo uno de los grupos hidroxilo del compuesto (15) de alcohol bivalente.

El compuesto (15) de alcohol bivalente, que es el material de partida, está disponible comercialmente, o, si es necesario, puede prepararse el compuesto mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de protección para alcoholes, y las reacciones se conocen bien en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Por ejemplo, el compuesto (16) de hidroxilo protegido puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (15) con un agente protector en un disolvente en condiciones básicas.

El agente protector es un compuesto representado por la fórmula Pg⁵-Z⁸ (en la que, Pg⁵ es tal como se definió anteriormente, y Z⁸ representa un átomo de halógeno o un grupo saliente) y, por ejemplo, puede ser un haluro tal como cloruro, bromuro, yoduro y similares; o un sulfonato tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, toluenosulfonato y similares; y es preferiblemente un haluro.

El disolvente que va a usarse puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente un éter, un hidrocarburo halogenado o una amida.

La base que va a usarse no está particularmente limitada siempre que sea una que se usa normalmente en el campo de la química orgánica sintética y, por ejemplo, puede ser un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio y similares; una amina orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, piridina, lutidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, diazabicycloundeceno, diazabicyclononeno, imidazol y similares; o un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio y similares; y es preferiblemente una amina orgánica.

La temperatura de reacción es normalmente de desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado (preferiblemente de desde 0°C hasta temperatura ambiente). El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo de la clase de grupo protector que va a introducirse, y es normalmente de desde 0,5 horas hasta 24 horas (preferiblemente de desde 0,5 horas hasta 6 horas).

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (16) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

ES 2 314 028 T3

Si es necesario, el compuesto (16) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Alternativamente, en esta etapa puede obtenerse un subproducto en el que ambos grupos hidroxilo están protegidos, además del compuesto (16) deseado. En este caso, si se desea, puede aislarse el compuesto (16) de dicho subproducto usando un método tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía.

Etapa G-2

La etapa G-2 es una etapa para preparar el compuesto (17) sometiendo el grupo hidroxilo del compuesto (16) monoprotegido a una reacción de esterificación, carbamoylación o fosforilación.

Esta etapa puede llevarse a cabo de una manera similar a la etapa descrita en la etapa A-2.

Etapa G-3

La etapa G-3 es una etapa para preparar el compuesto (18) de alcohol desprotegiendo el grupo protector en el compuesto (17).

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de desprotección para un alcohol, según las reacciones bien conocidas en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Por ejemplo, cuando el grupo protector Pg⁵ es un grupo sililo que está sustituido con 3 grupos seleccionados independientemente de grupos alquilo C₁-C₆ y grupos fenilo tales como un grupo t-butildimetilsililo, la reacción puede llevarse a cabo tratando el compuesto (17) con una sal de fluoruro en un disolvente.

El disolvente que va a emplearse puede ser, por ejemplo, agua; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; un alcohol tal como metanol, etanol, alcohol t-butilico y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un éster tal como acetato de etilo y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferiblemente un éter.

La sal de fluoruro puede ser, por ejemplo, un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de potasio y similares; o un fluoruro de amonio orgánico tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similares.

La reacción puede llevarse a cabo ajustando la mezcla de reacción hasta el punto neutro mediante la adición de un ácido tal como ácido acético.

La temperatura de reacción es normalmente de desde 0°C hasta temperatura ambiente. El tiempo requerido para la reacción es normalmente de desde 1 hora hasta 4 horas.

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (18) puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse neutralizando la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (18) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

Alternativamente, el compuesto (18) puede prepararse introduciendo un grupo R[#] directamente sobre un grupo hidroxilo del compuesto (15) sin la etapa G-1 a la etapa G-3. En este caso, el compuesto (15) puede tratarse preferiblemente en condiciones de reacción similares a la etapa G-2.

Etapa G-4

La etapa G-4 es una etapa para preparar el compuesto (4) intermedio en el método A oxidando el compuesto (18) de alcohol.

Esta etapa puede llevarse a cabo tratando el compuesto (18) con un agente oxidante en un disolvente inerte.

No existe limitación particular en la naturaleza del disolvente que va a emplearse, siempre que pueda disolver el compuesto de partida al menos en algún grado y no tenga efectos adversos sobre la reacción. El disolvente que va

a usarse puede ser, por ejemplo, agua; un hidrocarburo tal como hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y similares; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, dicloroetano y similares; un alcohol tal como alcohol t-bútilico y similares; una cetona tal como acetona, 2-butanona y similares; un éster tal como acetato de etilo y similares; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido y similares; una amida tal como N,N-dimetilformamida y similares; un nitrilo tal como acetonitrilo y similares; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; y es preferiblemente agua, un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado, una cetona, una amida o un éter, más preferiblemente un hidrocarburo halogenado (particularmente diclorometano), una cetona (particularmente acetona) o una amida (particularmente N,N-dimetilformamida).

El agente oxidante que va a usarse en la reacción de oxidación no está particularmente limitado siempre que sea uno que se use normalmente para convertir un compuesto de alcohol en un compuesto de ácido carboxílico mediante oxidación en el campo de la química orgánica sintética, y, por ejemplo, puede ser una sal, un óxido o un complejo de cromo tal como trióxido de cromo, dicromato de potasio, clorocromato de piridinio, reactivo de Jones, reactivo de Collins y similares; una sal, un óxido o un complejo de rutenio tal como tetróxido de rutenio, perrutenato de tetrapropilamonio y similares; una sal, un óxido o un complejo de plomo tal como tetraacetato de plomo y similares; una sal, un óxido o un complejo de manganeso tal como permanganato de potasio, dióxido de manganeso y similares; una sal, un óxido o un complejo de plata tal como óxido de plata y carbonato de plata; una sal, un óxido o un complejo de tungsteno tal como ácido túngstico y similares; una sal, un óxido o un complejo de molibdeno tal como ácido molíbdico; un radical libre tal como radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxilo y similares; un halógeno tal como cloro, bromo, yodo y similares; un oxiácido de halógeno o sal del mismo tal como hipoclorito de sodio, clorito de sodio, perclorato de sodio y similares; o una N-haloimida tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares; y es preferiblemente una sal, un óxido o un complejo de cromo; una sal, un óxido o un complejo de rutenio; una sal, un óxido o un complejo de manganeso; una sal o un complejo de plata; o un oxiácido de halógeno o sal del mismo; y es más preferiblemente una sal, un óxido o un complejo de cromo.

La cantidad del agente oxidante que va a usarse es normalmente una cantidad de 2 a 10 equivalentes molares en relación con la cantidad del compuesto (18) de alcohol, preferiblemente una cantidad de 2 a 3 equivalentes molares de la cantidad del compuesto (18).

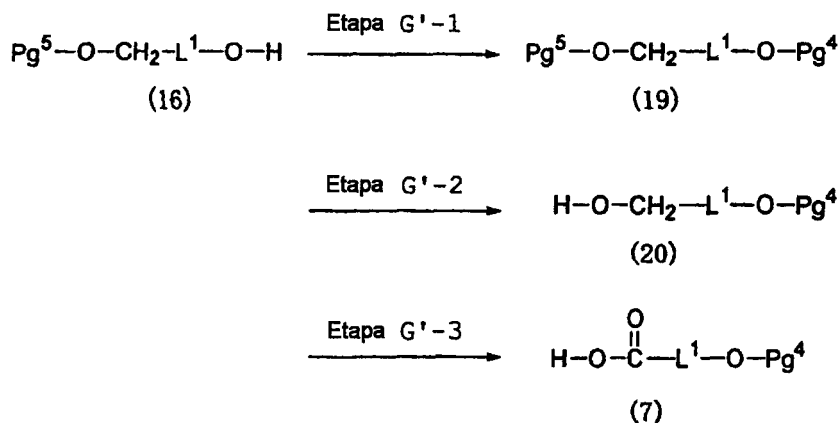
La temperatura de reacción varía principalmente dependiendo del agente oxidante y el material de partida usados, y es normalmente de desde -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, preferiblemente de desde -20°C hasta temperatura ambiente.

El tiempo requerido para la reacción varía principalmente dependiendo del agente oxidante, el material de partida usados y de la temperatura de reacción, y es normalmente de desde 0,1 horas hasta 24 horas, preferiblemente de desde 0,5 horas hasta 2 horas.

Tras la finalización de la reacción, el compuesto (4) deseado puede aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales. Por ejemplo, puede obtenerse añadiendo un disolvente orgánico que no es miscible con agua a la mezcla de reacción o al residuo obtenido tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, lavando la mezcla con agua y luego eliminando por destilación el disolvente.

Si es necesario, el compuesto (4) obtenido puede purificarse adicionalmente mediante métodos convencionales, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía o similares.

De una manera similar, puede obtenerse el compuesto (7) intermedio sintético en el método B.

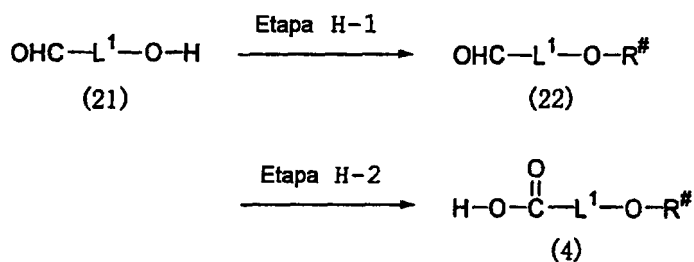


El compuesto (19) se prepara protegiendo el compuesto (16) monoprotegido con un grupo protector Pg⁴ de una manera similar a la etapa G-2 (en la etapa G'-1), luego se prepara el compuesto (20) desprotegiendo el grupo protector Pg⁵ (en la etapa (G'-2), y finalmente se prepara el compuesto (7) oxidando el compuesto (20).

Alternativamente, puede prepararse el compuesto (20) protegiendo el compuesto (15) con un grupo protector Pg⁴ directamente sin la etapa G-1, la etapa G'-1 ni la etapa G'-2. En este caso, puede prepararse el compuesto (20) preferiblemente tratando el compuesto (15) en condiciones de reacción similares a la etapa G'-1.

Método H

Este método es un método alternativo para preparar el compuesto (4) intermedio en el método A, y el esquema de reacción se muestra a continuación.



En el esquema de reacción anterior, L¹ y R[#] son tal como se definieron anteriormente.

El método consiste en primer lugar en preparar el compuesto (22) mediante la esterificación o carbamoilación del grupo hidroxilo del compuesto (21) de aldehído (en la etapa H-1), luego, preparar el compuesto (4) oxidando el compuesto (22).

Cada etapa se describe en detalle tal como sigue.

La etapa H-1 es una etapa para preparar el compuesto (22) mediante esterificación o carbamoilación del grupo hidroxilo del compuesto (21) de aldehído.

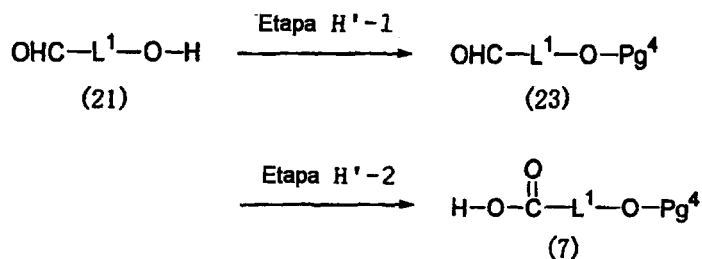
El compuesto (21) de aldehído, que es el material de partida, está disponible comercialmente, o puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de lactona correspondiente se somete a escisión reductora (cuyos ejemplos se describen en D.Johnston *et al.*, Tetrahedron Lett., 40, 4913-4916, (1999)).

Esta etapa puede llevarse a cabo de una manera similar a la etapa descrita en la etapa A-2.

La etapa H-2 es una etapa para preparar el compuesto (4) intermedio en el método A oxidando el compuesto (22) de aldehído.

Esta etapa puede llevarse a cabo mediante reacciones de oxidación de compuestos de aldehído, según reacciones bien conocidas en el campo de la química orgánica sintética. Por ejemplo, puede llevarse a cabo esta etapa de una manera similar a la etapa descrita en la etapa G-4.

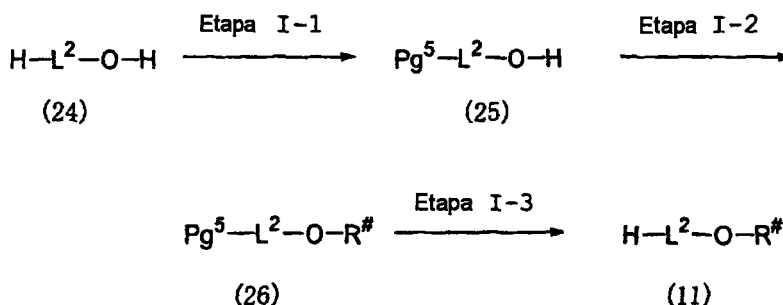
De una manera similar, puede obtenerse el compuesto (7) intermedio en el método B.



El compuesto (23) se prepara protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto (21) con un grupo protector Pg⁴ de una manera similar a la etapa B-1 (en la etapa H'-1), luego se prepara el compuesto (7) oxidando el grupo aldehído del compuesto (23) (en la etapa H'-2).

Método I

El método I es un método para preparar el compuesto (11) intermedio en el método C, y el esquema de reacción se muestra a continuación.

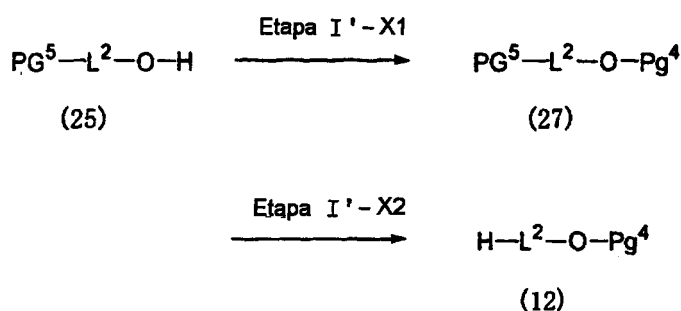


En el esquema de reacción anterior, $R^\#$, L^2 y Pg^5 son tal como se definieron anteriormente.

El método consiste en primer lugar en preparar el compuesto (25) monoprotegido protegiendo un grupo hidroxilo del compuesto (24) de alcohol bivalente (en la etapa I-1), luego, preparar el compuesto (26) introduciendo el grupo $R^\#$ en el compuesto (25) (en la etapa I-2), y finalmente preparar el compuesto (11) deseado desprotegiendo el grupo protector del compuesto (26) (en la etapa I-3). El método puede llevarse a cabo de una manera similar al método descrito en el método G (etapa G-1 a etapa G-3).

Alternativamente, el compuesto (11) deseado puede prepararse introduciendo el grupo $R^\#$ directamente en el compuesto (24) sin protección.

De una manera similar, puede obtenerse el compuesto (12) intermedio en el método D.



El compuesto (27) se prepara protegiendo el grupo hidroxilo del compuesto (25) con un grupo protector Pg^4 (en la etapa I'-1), luego se prepara el compuesto (12) eliminando el grupo protector Pg^5 del compuesto (27) (en la etapa I'-2). Las reacciones pueden llevarse a cabo de una manera similar a las reacciones descritas en la etapa G'-1 a la etapa G'-2.

Cuando los compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (If) de la presente invención preparados mediante el método A, el método B, el método C, el método D o el método E incluyen grupos protectores en el grupo L o el grupo R, pueden obtenerse los compuestos finales deseados eliminando estos grupos protectores usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Concretamente, puede prepararse un compuesto que incluye un grupo hidroxilo, un grupo de fórmula $-NH-$, grupo carboxilo, un grupo $-P(=O)(OH)_2$ o un grupo $-SO_3H$ usando un compuesto de partida en el que dichos grupos están protegidos, y finalmente eliminando estos grupos protectores.

Las reacciones para eliminar los grupos protectores pueden llevarse a cabo mediante reacciones bien conocidas en el campo de la química orgánica sintética (cuyos ejemplos se describen en T.W.Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999)) y reacciones similares. Por ejemplo, en el caso en el que se incluye un grupo carboxilo o un grupo $-P(=O)(OH)_2$ en el grupo L o grupo R, puede usarse un grupo alilo como grupo protector, y dicho grupo protector puede eliminarse de una manera similar a los procedimientos para eliminar Pg^2 y Pg^3 descritos en el método A y para eliminar Pg^4 en el método B.

Los compuestos de triazol y sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención tienen alta solubilidad en agua, por tanto cuando se administran como un medicamento (especialmente para inyección), pueden escindirse *in vivo* y como resultado muestran una excelente actividad antifúngica frente a hongos de géneros tales como *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Tri-*

chophyton, Epidermophyton, Microsporum, Malassezia, Pseudallescheria, Sporothrix, Rhinosporidium, Fonsecaea, Wangiella, Phialophora, Exophiala, Cladosporium, Alternaria, Aureobasidium, Chaetomium, Curvularia, Drechslera, Mycocentrospora, Phoma, Hendersonula, Scytalidium, Corynespora, Leptosphaeria, Madurella, Neotestudina, Sedosporium, Pirenochaeta, Geotrichum, Trichosporon, Chrysosporium, Coprinus, Schizophyllum, Pneumocystis, Conidiobolus, Basidiobolus, Paecilomyces, Penicillium, Acremonium, Fusarium, Scopulariopsis, Saccharomyces, Cephalosporium, Loboia, Rhizopus, Rhizomucor y Absidia.

La cantidad de uso varía dependiendo de los síntomas del paciente (un animal de sangre caliente, particularmente un ser humano), edad, vía de administración (administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y similares) etc. y, en el caso de administración intravenosa, se desea administrar 0,1 mg (preferiblemente 0,5 mg) como límite inferior y 600 mg (preferiblemente 500 mg) como límite superior por administración para un adulto y de una a seis veces al día dependiendo de los síntomas.

Breve explicación de los dibujos

Dibujo 1

El dibujo es un gráfico que muestra el resultado del ejemplo 1 de prueba. El eje de abscisas representa un tiempo de incubación y el eje de ordenadas representa el porcentaje de persistencia del compuesto del ejemplo 5 o el porcentaje de formación del compuesto A.

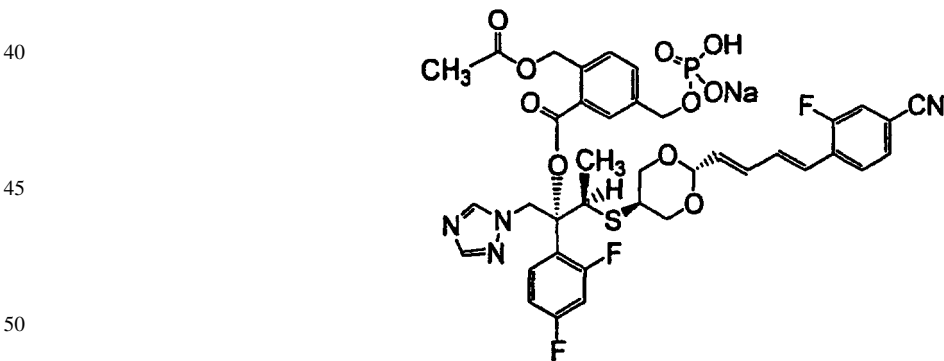
Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de prueba y ejemplos de formulación pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención y no pretenden limitar el alcance de esta invención en modo alguno.

Ejemplo

Ejemplo 1

4-(Acetoximetil)-3-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilhidrogenofosfato de sodio (sal de monosodio de número de ejemplo 5-34)



(1) 2-Bromo-1,4-benzenodimetanol

Se añadió cloruro de calcio triturado (14,55 g, 131,1 mmol) durante un periodo de 20 minutos a una disolución de borohidruro de sodio (6,61 g, 174,8 mmol) en etanol (150 ml) con agitación a 0°C, y luego se añadió a la misma una disolución de 2-bromotereftalato de dimetilo (descrito en J. Med. Chem., 13, 1235 (1970); 11,94 g, 43,7 mmol) en etanol (20 ml). Después de que la mezcla se agitate a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadieron además a la misma borohidruro de sodio (5,3 g, 140 mmol) y cloruro de calcio (1 g, 9,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 40 minutos, y se añadió a la misma una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (250 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se concentró el extracto a presión reducida, y se obtuvo un residuo sólido. Se lavó el residuo con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar el compuesto del título (7,98 g, rendimiento del 84%) como un sólido incoloro (p.f. 104°C).

Espectro RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.48 (2H, d, J=5 Hz), 4.49 (2H, d, J=6 Hz), 5.27 (1H, t, J=6 Hz), 5.37 (1H, t, J=5 Hz), 7.31 (1H, d, J=7 Hz), 7.46-7.50 (2H, m).

ES 2 314 028 T3

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3332, 3244, 1435, 1404, 1201, 1058, 1018, 825.

Espectro de masas m/z (EI): 216, 218 (M^+).

(2) 2-Bromo-1,4-bis[(tetrahidropiran-2-il)oximetil]benceno

Se añadió 3,4-dihidro(2H)pirano (7,22 g, 84,9 mmol) gota a gota a una disolución de 2-bromo-1,4-bencenodimetanol (7,76 g, 35,8 mmol) obtenido del ejemplo 1-(1) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (340,2 mg, 1,80 mmol) en diclorometano (180 ml) con agitación a 0°C . Se agitó la mezcla durante 1 hora, y luego se añadió además a la misma 3,4-dihidro(2H)pirano (0,8 g, 9,3 mmol). Después de que se agitase la mezcla durante 40 minutos, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), luego se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (250 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10) para dar el compuesto del título (12,07 g, rendimiento del 88%) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.52-1.91 (12H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.47 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=13$ Hz), 4.69 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.77 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.81 (1H, d, $J=13$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=1$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2947, 1608, 1562, 1388, 1345, 1075, 1032, 973, 906.

Espectro de masas m/z (FAB): 385, 387 ($\text{M}^+ + 1$).

(3) Ácido 2,5-bis[(tetrahidropiran-2-il)oximetil]benzoico

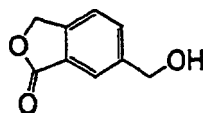
Se añadió n-butilitio (disolución de hexano 1,57 M; 8,33 ml, 13,1 mmol) gota a gota a una disolución de 2-bromo-1,4-bis[(tetrahidropiran-2-il)oximetil]benceno (3,55 g, 9,22 mmol) obtenido del ejemplo 1-(2) en tetrahidrofurano (30 ml) con agitación a -78°C . Después de que la mezcla se agitase a la misma temperatura durante 20 minutos, se introdujo gas de dióxido de carbono a la misma durante 40 minutos. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 hora, y entonces se paró la reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se calentó la mezcla hasta 0°C , y entonces se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar el residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:3) para dar el compuesto del título (1,63 g, rendimiento del 50%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.92 (12H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.73 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.81 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.70 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=1$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2947, 1730, 1693, 1261, 1031, 908.

Espectro de masas m/z (FAB) : 351 ($\text{M}^+ + 1$).

(4) 6-(Hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona



Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (103,0 mg, 0,54 mmol) a una disolución de ácido 2,5-bis[(tetrahidropiran-2-il)oximetil]benzoico (1,62 g, 4,64 mmol) obtenido del ejemplo 1-(3) en metanol (30 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la disolución resultante a presión reducida para dar un residuo sólido. Se sometió este residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (587,5 mg, rendimiento del 77%) como un sólido incoloro (p.f. $107-108^\circ\text{C}$).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.91 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.83 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.33 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3461, 1735, 1048, 996, 771.

Espectro de masas m/z (EI) : 164 (M^+).

(5) 2,5-bis(Acetoximetil)benzoato de metilo

Se añadió acetato de sodio (10,4 g, 126,8 mmol) a una disolución de 2,5-bis(bromometil)benzoato de metilo (descrito en J. Am. Chem. Soc., 121, 1192 (1999); 12,65 g, 39,3 mmol) en dimetilsulfóxido (80 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se añadiese a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml), se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5 ~ 1:2) para dar el compuesto del título (7,72 g, rendimiento del 70%) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.49 (1H, d, J=8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.98 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 1737, 1255, 1037.

Espectro de masas m/z (FAB): 281 (M^+ +1).

(6) 6-(Hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona

Se añadió carbonato de potasio (380,7 mg, 2,7 mmol) a una disolución de 2,5-bis(acetoximetil)benzoato de metilo (7,72 g, 27,5 mmol) obtenido del ejemplo 1-(5) en metanol (100 ml), y después de que se agitase la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a la misma una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10 ml). Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se recrystalizó el residuo sólido obtenido en metanol para dar el compuesto del título (2,20 g) como un sólido incoloro. Además, se concentró el agua de cristalización a presión reducida para dar un residuo sólido. Se sometió este residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (1,05 g) como un sólido incoloro (cantidad total; 3,25 g, rendimiento del 76%). Los datos del espectro de este compuesto coincidieron con los descritos en el ejemplo 1-(4).

(7) 6-[(terc-Butildimetilsilil)oximetil]-1(3H)-isobenzofuranona

Se añadieron terc-butilclorodimetilsilano (647,3 mg, 4,30 mmol) e imidazol (292,3 mg, 4,30 mmol) a 6-(hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona (587,5 mg, 3,58 mmol) obtenida del ejemplo 1-(4) o del ejemplo 1-(6) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de que se agitase la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (20 ml) a la misma, y entonces se extrajo el producto con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano. Se lavó la fase orgánica con agua y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (940,1 mg, rendimiento del 94%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.83 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8 Hz), 7.88 (1H, s).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 2958, 1766, 1156, 840.

Espectro de masas m/z (FAB): 279 (M^+ +1).

(8) 2-(Acetoximetil)-5-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo

Se añadió una disolución acuosa (1,2 ml) de hidróxido de potasio (188,0 mg, 3,35 mmol) a una disolución de 6-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-1(3H)-isobenzofuranona (932,9 mg, 3,35 mmol) obtenida del ejemplo 1-(7) en tetrahydrofurano (3 ml). Después de que se agitase la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró la disolución a presión reducida, y se secó el residuo usando una bomba de vacío para dar un sólido amorfo. Se disolvió el sólido en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (577,3 mg, 3,69 mmol), y entonces se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Tras enfriar la mezcla, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar residuo aceitoso. Se disolvió el residuo en diclorometano (10 ml), y luego se añadieron al mismo 4-(N,N-dimetilamino)piridina (450,3 mg, 3,69 mmol) y cloruro de acetilo (289,4 mg, 3,69 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para parar la reacción. Se extrajo el producto con acetato de etilo, y se concentró el extracto para un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10 ~ 1:5) para dar el compuesto del título (905,6 mg, rendimiento del 59%) como un aceite incoloro.

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.08 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.08 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.43 (1H, d, J=7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=1 Hz).

5 Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2957, 2931, 2858, 1721, 1257, 909, 839.

Espectro de masas m/z (FAB): 457 (M⁺-1).

10 (9) 2-(Acetoximetil)-5-(hidroximetil)benzoato de 4-metoxibencilo

Se añadieron fluoruro de tetrabutilamonio (disolución de tetrahidrofurano 1 N; 9,9 ml, 9,9 mmol) y ácido acético (592,9 mg, 9,87 mmol) a una disolución de 2-(acetoximetil)-5-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo (905 mg, 1,97 mmol) obtenido del ejemplo 1-(8) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora y entonces se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (500,1 mg, rendimiento del 74%) como un sólido amorfo incoloro.

20 Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.09 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.47 (1H, d, J=8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.97 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 1737, 1714, 1519, 1253, 1039.

25 Espectro de masas m/z (FAB): 345 (M⁺+1).

(10) 2-(Acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo

Se enfrió una disolución de 2-(acetoximetil)-5-(hidroximetil)benzoato de 4-metoxibencilo (480,4 mg, 1,40 mmol) obtenido del ejemplo 1-(9) en diclorometano (10 ml) hasta 0°C, y entonces se añadieron a la misma tetrazol (195,4 mg, 2,79 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 444,9 mg, 1,82 mmol) con agitación, seguido por agitación de la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitase durante 1 hora, se añadió a la misma metanol (12 gotas). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y entonces se enfrió hasta 0°C, y se añadió a la misma hidropéroxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 0,54 g, 4,8 mmol), entonces se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadieron a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y se agitó la mezcla durante 10 minutos se dividió entre acetato de etilo y agua. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (598,3 mg, rendimiento del 85%) como un aceite incoloro.

45 Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.10 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.50-4.53 (4H, m), 5.08 (2H, d, J=8 Hz), 5.23 (2H, dd, J=11, 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.133 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.51 (2H, s), 5.90 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.98 (1H, d, J=2 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1721, 1516, 1256, 1031, 989.

50 Espectro de masas m/z (FAB): 505 (M⁺+1).

(11) Ácido 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoico

55 Se enfrió una mezcla de 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo (590,3 mg, 1,17 mmol) obtenido del ejemplo 1-(10) y anisol (600 mg, 5,55 mmol) hasta 0°C, y entonces se añadió a la misma ácido trifluoroacético (2 ml) con agitación. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla con tolueno y se concentró a presión reducida para eliminar los componentes volátiles (repetido tres veces), y se añadió a la misma una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, entonces se lavó la fase acuosa con acetato de etilo. A la fase acuosa se añadió cuidadosamente una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (10 ml), y se extrajo el ácido carboxílico liberado con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (477,5 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

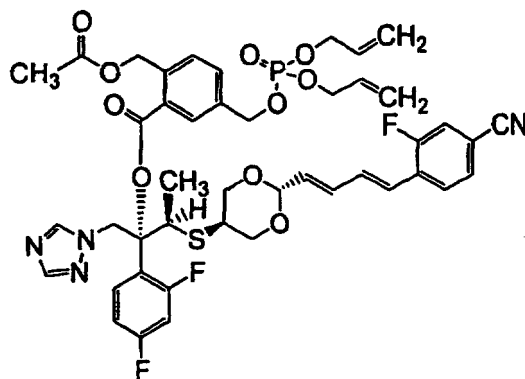
65 Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.17 (3H, s), 4.57 (4H, m), 5.15 (2H, d, J=8 Hz), 5.27 (2H, d, J=10 Hz), 5.36 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.57 (2H, s), 5.92 (2H, ddt, J=17, 10, 7 Hz), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.13 (1H, br s).

ES 2 314 028 T3

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1738, 1700, 1256, 1167, 1028, 989.

Espectro de masas m/z (FAB): 385 ($\text{M}^+ + 1$).

(12) 2-(Acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvió el ácido 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoico (475,5 mg, 1,24 mmol) obtenido del ejemplo 1-(11) en tetrahidrofurano (5 ml), y se enfrió la disolución hasta 0°C , entonces se añadieron a la misma cloruro de oxalilo (189,2 mg, 1,49 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μl) con agitación. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se agitó durante 40 minutos. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar el cloruro de 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoílo bruto.

A una mezcla de 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (544,6 mg, 1,00 mmol) descrito a continuación en el ejemplo 1 de referencia y tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 56,9 mg, 1,31 mmol), y se irradió la muestra con ondas ultrasónicas durante 30 minutos usando un limpiador ultrasónico disponible comercialmente. Se sacó la mezcla del limpiador ultrasónico y se enfrió hasta 0°C , y se añadió a la misma todo el cloruro de 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoílo bruto obtenido anteriormente con agitación. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 minutos. Tras enfriar, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro de amonio, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1) para dar el compuesto del título (368,3 mg, rendimiento del 41%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.15 (3H, s), 3.04 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.49-4.57 (4H, m), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.11 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J=10$, 5 Hz), 5.33 (2H, ddd, $J=17$, 6, 1 Hz), 5.43 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.47-5.55 (3H, m), 5.83-5.96 (3H, m), 6.56 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.85 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s).

Espectro IR v max film líquido cm^{-1} : 2232, 1731, 1504, 1276, 1258, 1026, 733.

Espectro de masas m/z (FAB): 909 ($\text{M}^+ + 1$).

(13) 4-(Acetoximetil)-3-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilhidrogenofosfato de sodio (compuesto objetivo del título)

A una disolución de 2-(acetoximetil)-5-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (368,3 mg, 0,41 mmol) obtenido del ejemplo 1-(12) en diclorometano (5 ml) se añadieron bis(trifenilfosfina)dicloropalladio (14,7 mg, 0,02 mmol) e hidruro de tributilestano (240,1 mg, 0,83 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida, y al residuo se añadieron hexano (30 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), entonces se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metanol a la mezcla, y entonces se separó la fase de metanol acuosa y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo. Se añadió metanol (30 ml) al residuo para

ES 2 314 028 T3

lavar el sólido, y entonces se concentraron los lavados combinados para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (85,6 mg, rendimiento del 25%) como un sólido incoloro.

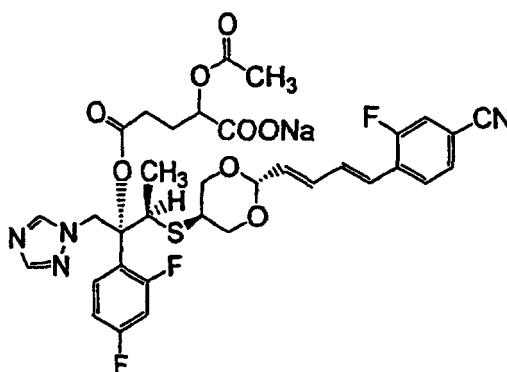
Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.12 (3H, s), 2.97 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.96 (2H, d, J=5 Hz), 5.03 (1H, d, J=5 Hz), 5.39 (1H, d, J=14 Hz), 5.48 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.61 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.66 (4H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.92 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=1 Hz), 8.28 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3433, 2231, 1733, 1503, 1384, 1141, 1120, 975, 543.

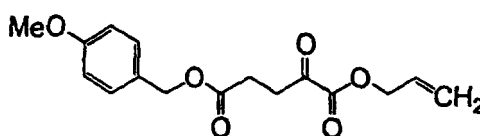
Espectro de masas m/z (FAB): 851 (M⁺+1).

Ejemplo 2

2-Acetoxi-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-5-oxopentanoato de sodio (sal de sodio de número de ejemplo 4-20)



(1) 5-[(4-Metoxibencil)oxi]-2,5-dioxopentanoato de alilo



Se disolvieron ácido 2-oxoglutarico (2,92 g, 20,0 mmol), diciclohexilamina (3,63 g, 20,0 mmol), y yoduro de alilo (2,01 ml, 22,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), y se calentó la mezcla hasta 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron a la misma diciclohexilamina (3,63 g, 20,0 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (3,13 g, 20,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras enfriar, se dividió la mezcla entre agua y acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (85 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5 ~ 9:25) para dar el compuesto del título (1,48 g, rendimiento del 24%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.70 (2H, t, J=7 Hz), 3.17 (2H, t, J=7 Hz), 3.81 (3H, s), 4.75 (2H, dd, J=6, 1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.41 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.95 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.28 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1732, 1516, 1252, 1173, 1080, 1036.

Espectro de masas m/z (EI) : 306 (M⁺).

ES 2 314 028 T3

(2) 2-Hidroxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]-5-oxopentanoato de alilo

Se añadió cloruro de zinc (disolución de dietil éter 1,0 M; 8,8 ml, 8,8 mmol) a tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió al mismo borohidruro de sodio (605,3 mg, 16,0 mmol) con agitación a 0°C. Se irradió la mezcla con ondas ultrasónicas durante 10 minutos usando un limpiador ultrasónico disponible comercialmente. Se sacó la mezcla del limpiador ultrasónico y se enfrió hasta -5°C, y se añadió a la misma una disolución de 5-[(4-metoxibencil)oxi]-2,5-dioxopentanoato de alilo (1,84 g, 6,0 mmol) obtenido del ejemplo 2-(1) en tetrahidrofurano (5 ml) durante un periodo de 10 minutos. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, y entonces se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para parar la reacción seguido por la extracción del producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (65 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:10 ~ 2:5) para dar el compuesto del título (1,26 g, rendimiento del 68%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.91-2.05 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.43-3.58 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.23-4.27 (1H, m), 4.67 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (1H, dt, J=10, 1 Hz), 5.34 (1H, dq, J=18, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 3322, 1743, 1252, 1171.

Espectro de masas m/z (FAB): 309 (M⁺+1).

(3) 2-Acetoxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]-5-oxopentanoato de alilo

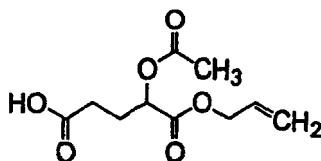
Se disolvió 2-hidroxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]-5-oxopentanoato de alilo (1,26 g, 4,09 mmol) obtenido del ejemplo 2-(2) en piridina (15 ml) a 0°C, y se añadió al mismo cloruro de acetilo (481,2 mg, 6,13 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, y entonces, tras enfriar hasta 0°C, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio seguido por la extracción del producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa diluida de ácido clorhídrico y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (1,36 g, rendimiento del 95%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.11 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 2.41-2.52 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=6 Hz), 5.04-5.07 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.25 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.33 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5.89 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1742, 1614, 1516, 1252, 1170, 1036.

Espectro de masas m/z (FAB): 351 (M⁺+1).

(4) Ácido 4-acetoxi-5-aliloxi-5-oxopentanoico



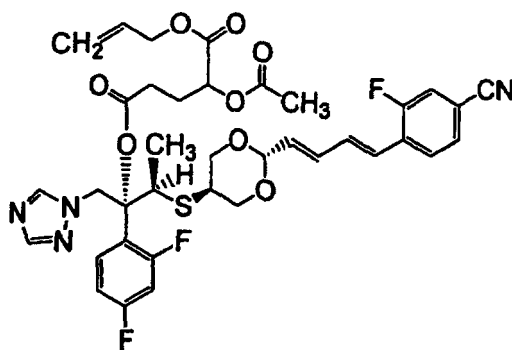
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(11), se hicieron reaccionar 2-acetoxi-5-[(4-metoxibencil)oxi]-5-oxopentanoato de alilo (1,36 g, 3,88 mmol) obtenido del ejemplo 2-(3), anisol (1,50 g, 13,87 mmol), y ácido trifluoroacético (3 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto del título (1,04 g, rendimiento cuantitativo).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.15 (3H, s), 2.18 (1H, ddd, J=16, 8, 1 Hz), 2.23-2.30 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 4.65 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.09 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 5.27 (1H, dt, J=17, 1 Hz), 5.35 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1746, 1714, 1375, 1276, 1248, 1184, 1077.

Espectro de masas m/z (FAB): 231 (M⁺+1).

(5) 2-Acetoxi-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-5-oxopentanoato de alilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar el ácido 4-acetoxi-5-aliloxi-5-oxopentanoico (345,3 mg, 1,50 mmol) obtenido del ejemplo 2-(4) y cloruro de oxalilo (209,4 mg, 1,65 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar cloruro de 4-acetoxi-5-aliloxi-5-oxopentanoílo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (7 ml) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (542,6 mg, 1,00 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% aceite mineral; 96,0 mg, 2,20 mmol), y el cloruro de 4-acetoxi-5-aliloxi-5-oxopentanoílo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar una mezcla (567,4 mg, correspondientes a 283 mg del compuesto del título) del compuesto del título y el material de partida 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo.

(6) 2-Acetoxi-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-5-oxopentanoato de sodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar la mezcla de 2-acetoxi-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-5-oxopentanoato de alilo y 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (toda la cantidad obtenida del ejemplo 2-(5)), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (12,9 mg, 0,018 mmol), e hidruro de tributilestano (116,4 mg, 0,40 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6, 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (86,0 mg, rendimiento total del 12% a partir del ejemplo 2-(5)) como un sólido incoloro.

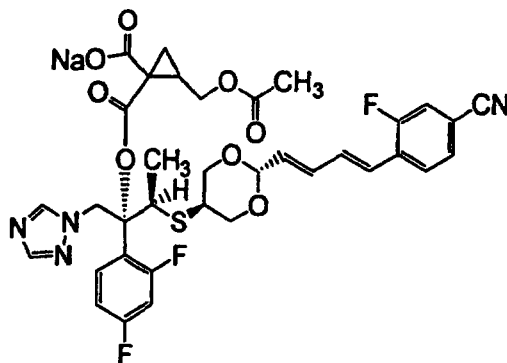
Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.31 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.11 (3H, s), 2.04-2.27 (2H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.82 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.84 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=4 Hz), 5.41 (1H, d, J=15 Hz), 5.46 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 ((1/2)H, s), 7.99 ((1/2)H, s), 8.31 ((1/2)H, s), 8.33 ((1/2)H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3436, 2231, 1734, 1615, 1417, 1385, 1257, 1142, 1051.

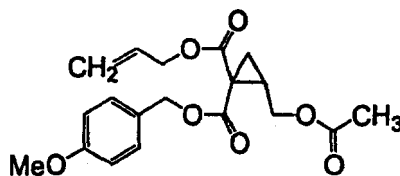
Espectro de masas m/z (FAB): 737 (M⁺+1).

Ejemplo 3

[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E, 3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-
 [(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propil]trans-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de sodio (sal de sodio de
 número de ejemplo 6-2)



(1) 4-metoxibencil-cis-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo



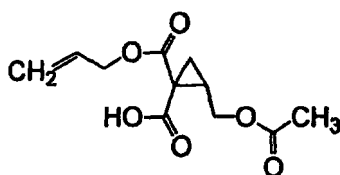
Se disolvió 2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de alilo (descrito en J. Org. Chem., 54, 5684 (1989);
 644,2 mg, 3,54 mmol) en alcohol alílico, y se añadió al mismo hidróxido de potasio (178,6 mg, 3,18 mmol) seguido
 por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separó por destilación el disolvente a
 presión reducida, y se secó el residuo usando una bomba de vacío para dar un sólido amorfo. Se disolvió el sólido en
 N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (664,0 mg, 4,11 mmol) seguido por
 agitación de la mezcla a 80°C durante 20 minutos. Tras enfriar la mezcla, se añadió a la misma una disolución acuosa
 saturada de cloruro de amonio, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y con una
 disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar
 un residuo aceitoso. Se disolvió el residuo en diclorometano (10 ml), y se añadieron al mismo 4-(N,N-dimetilamino)
 piridina (432,0 mg, 3,54 mmol) y cloruro de acetilo (277,6 mg, 3,54 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a la
 misma temperatura durante 1 hora, y entonces se añadió agua a la misma para parar la reacción. Se extrajo el producto
 de reacción con diclorometano, y se concentró el extracto a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió
 el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (35 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4 ~ 1:2) para
 dar el compuesto del título (521,9 mg, rendimiento del 41%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (1H, dd, J=9, 5Hz), 1.57 (1H, dd, J=8, 5Hz), 1.95 (3H, s), 2.25-
 2.32 (1H, m), 3.81, 3H, s), 3.93 (1H, dd, J=12, 8Hz), 4.19 (1H, dd, J=12, 6 Hz), 4.55-4.66 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=12
 Hz), 5.15 (1H, d, J=12 Hz), 5.21 (1H, d, J=11 Hz), 5.29 (1H, dt, J=17, 1 Hz), 5.83 (1H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.88 (2H,
 d, J=8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1730, 1516, 1321, 1255, 1132, 1035, 909.

Espectro de masas m/z (FAB): 363 (M⁺+1).

(2) hidrogeno-trans-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo



ES 2 314 028 T3

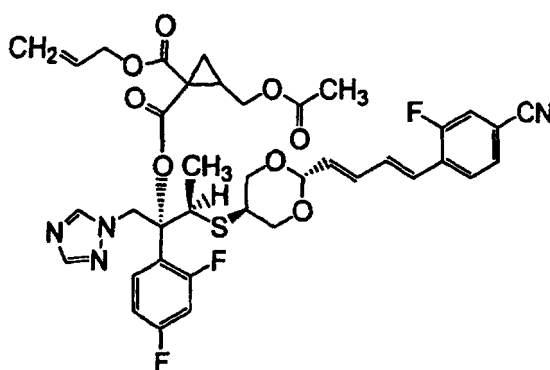
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(11), se hicieron reaccionar 4-metoxibencil-cis-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo (521,9 mg, 1,44 mmol) obtenido del ejemplo 3-(1), anisol (600 mg, 5,55 mmol), y ácido trifluoroacético (3 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto del título (340,1 mg, rendimiento del 97%).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.99 (1H, dd, J=9, 4 Hz), 2.02 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 2.05 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12, 9 Hz), 4.58 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 4.64-4.75 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=10 Hz), 5.35 (1H, d, J=17 Hz), 5.88 (1H, ddt, J=17, 10, 5 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1758, 1679, 1410, 1373, 1153, 1036.

Espectro de masas m/z (FAB): 243 ($\text{M}^+ + 1$).

(3) (1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propil-cis-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar hidrogeno-trans-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo (333,8 mg, 1,38 mmol) obtenido del ejemplo 3-(2) y cloruro de oxalilo (159,5 mg, 1,26 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de cis-2-(acetoximetil)-1-[(aliloxi)carbonil]ciclopropanocarbonilo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (547,0 mg, 1,01 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 57,2 mg, 1,31 mmol), y el cloruro de cis-2-(acetoximetil)-1-[(aliloxi)carbonil]ciclopropanocarbonilo bruto (toda la cantidad obtenida anteriormente) en tetrahidrofurano (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar una mezcla (669,3 mg, correspondientes a 270,5 mg del compuesto del título) del compuesto del título y 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo.

(4) [(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propil]trans-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de sodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar la mezcla de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propil]cis-2-(acetoximetil)-1,1-ciclopropanodicarboxilato de alilo y 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (toda la cantidad obtenida del ejemplo 3-(3)), bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (12,4 mg, 0,018 mmol), e hidruro de tributilestano (112,9 mg, 0,39 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 50 g) (eluyente; agua:metanol = 1:1 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (100,1 mg, rendimiento del 38%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.06 ((1/2)H, dd, J=6, 4 Hz), 1.27-1.31 ((1/2)H, solapado), 1.29 ((3/2)H, dd, J=7, 2 Hz), 1.32 ((3/2)H, J=7, 1 Hz), 1.43 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1.44 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1.86-1.94 ((1/2)H, m), 1.97-2.04 ((1/2)H, m), 2.03 ((3/2)H, s), 2.05 ((3/2)H, s), 2.99 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3.09 ((1/2)H, tt, J=11,

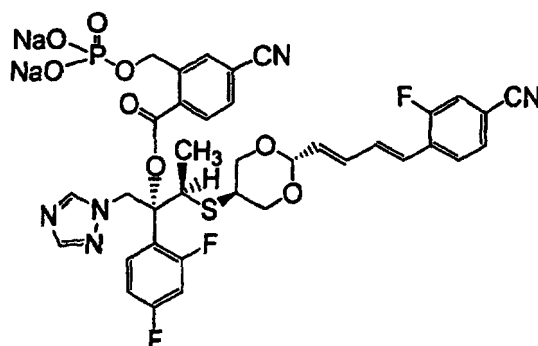
5 Hz), 3.51 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.53 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.54 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.55 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.68 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.73 (d/2)H, q, J=7 Hz), 4.04-4.30 (4H, m), 5.02 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.04 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.35 (d/2)H, d, J=15 Hz), 5.41 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.48 ((1/2)H, dd, J=15, 2 Hz), 5.53 (d/2)H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.76 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (d/2)H, s), 7.93 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 7.97 (d/2)H, s), 8.39 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 8.58 ((1/2)H, s), 8.68 ((1/2)H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3430, 2231, 1733, 1612, 1504, 1370, 1243, 1140, 1051, 972.

Espectro de masas m/z (FAB): 749 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 4

5-Ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-17)



(1) 2,4-bis(Acetoximetil)benzoato de metilo

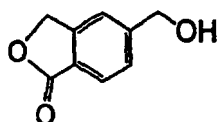
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(5), se hicieron reaccionar 2,4-bis(bromometil)benzoato de metilo (descrito en Chem. Ber., 127, 2081 (1994); 13,3 g, 41,3 mmol) y acetato de sodio (16,4 g, 200 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:17 ~ 3:5) para dar el compuesto del título (6,35 g, rendimiento del 55%) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.37 (1H, d, J=8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1737, 1255, 1056.

Espectro de masas m/z (FAB): 281 ($\text{M}^+ + 1$).

(2) 5-(Hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(6), se hicieron reaccionar 2,4-bis(acetoximetil)benzoato de metilo (6,35 g, 22,7 mmol) obtenido del ejemplo 4-(1) y carbonato de potasio (373,2 mg, 2,7 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un producto bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 0:1 ~ 1:10) para dar el compuesto del título (2,94 g, rendimiento del 79%) como un sólido incoloro (mp. 126°C).

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.87 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=8$ Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3422, 1738, 1138, 1076, 768.

Espectro de masas m/z (EI): 164 (M^+).

(3) 1-Oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbaldehído

Se disolvió 5-(hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona (2,94 g, 17,9 mmol) obtenida del ejemplo 4-(2) en tetrahydrofurano (100 ml), y se añadió a la misma dióxido de manganeso activado (31 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió a la misma una cantidad adicional de dióxido de manganeso activado (3 g). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos adicionales y entonces se filtró. Se lavó el sólido separado por filtración con tetrahydrofurano, y se combinaron los lavados con el filtrado anterior, entonces se concentró a presión reducida la disolución combinada para dar un residuo sólido. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (150 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 0:1, 1:10). Se concentró el eluato a presión reducida para dar un compuesto sólido, que se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano (1:2) para dar el compuesto del título (2,01 g, rendimiento del 69%) como un sólido. (mp. 160°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.43 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=8$ Hz), 10.18 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 1758, 1699, 1355, 1323, 1049, 993.

Espectro de masas m/z (EI): 162 (M^+).

(4) 1-Oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo

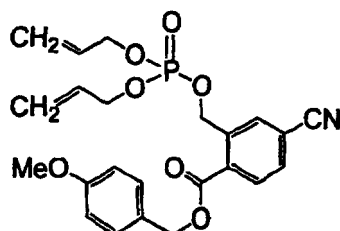
Se suspendió 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbaldehído (2,01 g, 12,4 mmol) obtenido del ejemplo 4-(3) en tetrahydrofurano (50 ml), y tras la suspensión se enfrió hasta 0°C , se añadió al mismo clorhidrato de hidroxilamina (1,04 g, 14,9 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N; 14,8 ml, 14,8 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se concentró hasta un tercio del volumen a presión reducida. A la disolución concentrada se añadió agua, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar la oxima del 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbaldehído bruta como un sólido. Se disolvió el producto bruto en tetrahydrofurano (50 ml), y se enfrió la disolución hasta 0°C , entonces se añadió a la misma trietilamina (3,04 g, 30 mmol) y ácido trifluoroacético anhidro (3,13 g, 14,9 mmol). Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos, y entonces se calentó hasta temperatura ambiente seguido por agitación durante 30 minutos más. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo hasta 0°C , y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo el producto de reacción con acetato de etilo, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se concentró el extracto a presión reducida para dar un residuo sólido. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (150 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 0:1 ~ 1:10) para dar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento del 79%) como un sólido (p.f. $200-201^\circ\text{C}$).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.40 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=9$ Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 1760, 1055, 1003, 681.

Espectro de masas m/z (EI): 159 (M^+).

(5) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato de 4-metoxibencilo



Se suspendió 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo (1,56 g, 9,78 mmol) obtenido del ejemplo 4-(4) en tetrahydrofurano (15 ml), y se añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 9,70 ml, 9,78 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo usando una bomba de vacío para dar un sólido amorfo. Se disolvió el sólido en N,N-dimetilformamida (30 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (1,53 g, 9,78 mmol), y entonces se agitó la mezcla a 80°C durante 5 minutos. Después de que se enfriase la mezcla hasta 0°C, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar residuo aceitoso. Se disolvió el residuo en diclorometano (50 ml), y se añadieron al mismo tetrazol (1,40 g, 20 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,43 g, 14 mmol) a 0°C, y entonces se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 5 minutos. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos, y entonces se añadió a la misma metanol (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se enfrió hasta 0°C, y se añadió a la misma hidróperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y entonces se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente seguido por 20 minutos de agitación. Se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se combinaron las fases orgánicas y se separó por destilación el disolvente a presión reducida para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (120 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3) para dar una mezcla de un sólido y un material aceitoso. Se lavó la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, y se concentraron los lavados para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3) para dar el compuesto del título (1,18 g, rendimiento del 26%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.58-4.62 (4H, m), 5.29 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.39 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.53 (2H, d, J=7 Hz), 5.96 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d, J=9 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2237, 1721, 1613, 1516, 1266, 1031, 990.

Espectro de masas m/z (FAB): 458 (M⁺+1).

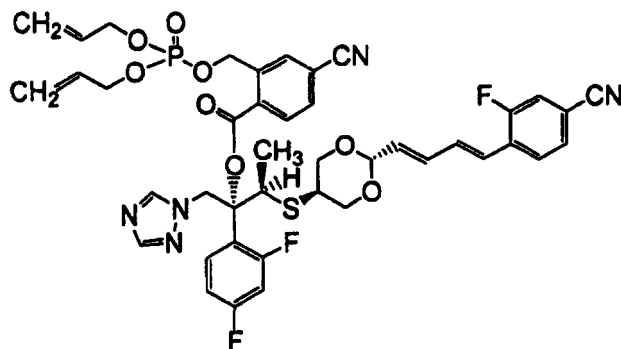
(6) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propil

35

40

45

50



Se enfrió una mezcla de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato de 4-metoxibencilo (949,1 mg, 2,07 mmol) obtenido del ejemplo 4-(5) y anisol (1,0 g, 9,2 mmol) hasta 0°C, y se añadió a la misma ácido trifluoroacético (5 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 15 minutos, se diluyó con tolueno, y se concentró a presión reducida para eliminar los componentes volátiles (repetido tres veces.). Se añadió hexano al residuo, y entonces se eliminó la disolución sobrenadante para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoico bruto. Se disolvió este producto bruto en diclorometano (20 ml), y se añadieron al mismo cloruro de oxalilo (1,27 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 µl) a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con tolueno, y se concentró la disolución a presión reducida para eliminar los componentes volátiles (repetido tres veces), y se obtuvo el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (759,6 mg, 1,40 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 73,3 mg, 1,68 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato bruto

ES 2 314 028 T3

obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (8 ml) y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 5 : 1) para dar el compuesto del título (656,9 mg, rendimiento del 54%) como un sólido amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.01 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.56-4.62 (4H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.29 (2H, d, $J=11$ Hz), 5.38 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.45-5.50 (4H, m), 5.83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.95 (2H, ddt, $J=17$, 11, 5 Hz), 6.56 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.75 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=16$, 10 Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.82 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 3422, 2232, 1731, 1615, 1503, 1276, 1257, 1140, 1053, 977.

Espectro de masas m/z (FAB): 862 ($M^+ + 1$).

(7) 5-Ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (643,1 mg, 0,75 mmol) obtenido del ejemplo 4-(6), bis (trifenilfosfina)dichloropaladio (26,2 mg, 0,037 mmol), e hidruro de tributilestaño (534 mg, 1,83 mmol), y se trató la mezcla de reacción para el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 25 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (488,3 mg, rendimiento del 79%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.40 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 3.02 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.02 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.16 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=17$, 5 Hz), 5.36 (1H, dd, $J=17$, 6 Hz), 5-55 (2H, s), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.80 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.80 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s).

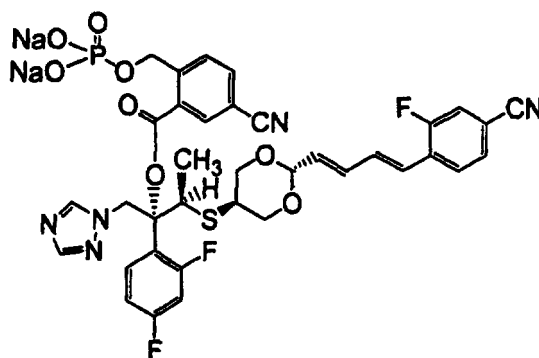
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3422, 2232, 1731, 1615, 1503, 1276, 1257, 1140, 1053, 977.

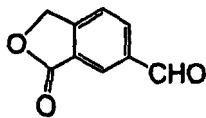
Espectro de masas m/z (FAB): 826 ($M^+ + 1$).

Rotación específica $[\alpha]_D^{25} +31.7^\circ$ ($c=0.97$. MeOH).

Ejemplo 5

4-ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-16)



(1) *1-Oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-6-carbaldehído*

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(3), se hicieron reaccionar 6-(hidroximetil)-1(3H)-isobenzofuranona (3,25 g, 20,8 mmol) obtenida del ejemplo 1-(4) o el ejemplo 1-(6) y dióxido de manganeso activado (33 g), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un sólido bruto. Se sometió el sólido bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,45 g, rendimiento del 76%) como un sólido. (mp. 134°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.42 (2H, s), 7.69 (1H, d, J=8 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.42 (1H, s), 10.14 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 1764, 1707, 1154, 1120, 1000, 770.

Espectro de masas m/z (EI): 162 (M^+).

(2) *1-Oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-6-carbonitrilo*

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(4), se hicieron reaccionar 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-6-carbaldehído (2,42 g, 14,9 mmol) obtenido del ejemplo 5-(1), clorhidrato de hidroxilamina (1,35 g, 19,4 mmol), y una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 N; 19,3 ml, 19,3 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar la oxima del 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-6-carbaldehído como un sólido bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(4), se hicieron reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente, trietilamina (3,92 g, 39 mmol), y ácido trifluoroacético anhidro (4,08 g, 19,4 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción y concentración, un residuo sólido. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 0:1 ~ 1:10) para dar el compuesto del título (1,67 g, rendimiento del 70%) como un sólido. (mp. 195-196°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.42 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.24 (1H, br s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2238, 1765, 1464, 1134, 1056, 1006, 771.

Espectro de masas m/z (EI): 159 (M^+).

(3) *2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoato de 4-metoxibencilo*

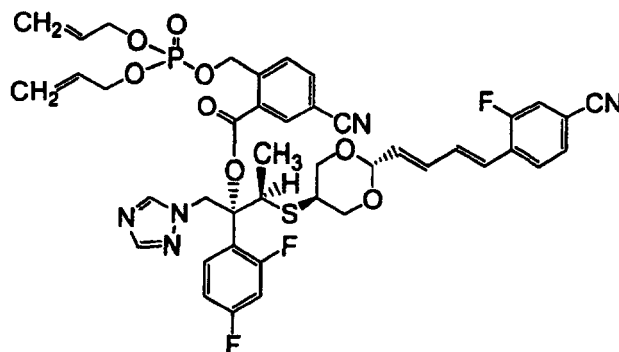
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-6-carbonitrilo (1,66 g, 10,5 mmol) obtenido del ejemplo 5-(2) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10,38 ml, 10,46 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,64 g, 10,5 mmol), tetrazol (1,47 g, 20,9 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,68 g, 15 mmol), e hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo como una mezcla de un sólido (material de partida) y un aceite. Se lavó el residuo con un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, y se concentraron los lavados para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1, 3:2) para dar una mezcla de un sólido y un material aceitoso. Se lavó la mezcla adicionalmente con un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano, y se concentraron los lavados para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3) para dar el compuesto del título (737,9 mg, rendimiento del 15%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.83 (3H, s), 4.57-4.61 (4H, m), 5.27 (2H, dd, J=11, 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.37 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.58 (2H, d, J=7 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.94 (2H, d, J=9 Hz), 7.38 (2H, d, J=9 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.87 (1H, d, J=8 Hz), 8.30 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2236, 1722, 1516, 1255, 1175, 1031.

Espectro de masas m/z (FAB): 458 ($\text{M}^+ + 1$).

(4) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hicieron reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoato de 4-metoxibencilo (737 mg, 1,61 mmol) obtenido del ejemplo 5-(3), anisol (1,0 g, 9,2 mmol), y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hicieron reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente, cloruro de oxalilo (1,27 g, 10 mmol), y N,N-dimetilformamida (15 μ l), y se trató la mezcla de reacción para dar cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoilo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (8 ml) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (651,1 mg, 1,20 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 62,8 mg, 1,44 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoilo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (237,5 mg, rendimiento del 23%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.02 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=12 Hz), 3.55 (1H, t, J=12 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 4.58-4.61 (4H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.26 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.36 (2H, d, J=17 Hz), 5.47 (2H, s), 5.52 (2H, d, J=7 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.88-7.92 (4H, m), 8.18 (1H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2232, 1731, 1615, 1504, 1276, 1142, 1027.

Espectro de masas m/z (FAB): 862 ($\text{M}^+ + 1$).

(5) 4-Ciano-2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (230,5 mg, 0,27 mmol) obtenido del ejemplo 5-(4), bis (trifenilfosfina)dichloropaladio (9,4 mg, 0,013 mmol), e hidruro de tributilestano (155,4 mg, 0,53 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 25 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (86,0 mg, rendimiento del 39%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.39 (1H, dd, J=18, 5 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.01 (2H, s), 8.31 (1H, d, J=8 Hz), 8.40 (1H, s).

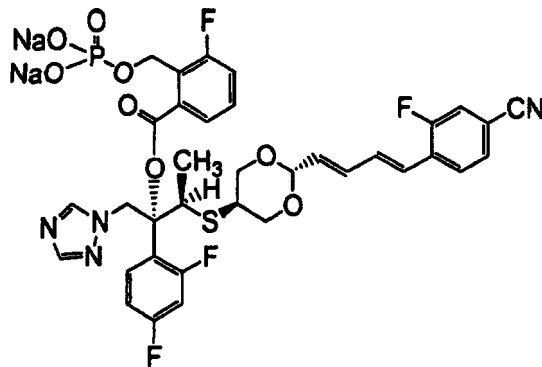
Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 3423, 2232, 1729, 1615, 1504, 1141, 1054, 976.

Espectro de masas m/z (FAB): 826 ($\text{M}^+ + 1$).

Rotación específica $[\alpha]_D^{25} +31.2^\circ$ (c=0.73, MeOH).

Ejemplo 6

2-[[*(1R,2R)*-2-[[*trans*-2-[[*(1E,3E)*-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-fluorobencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-22)



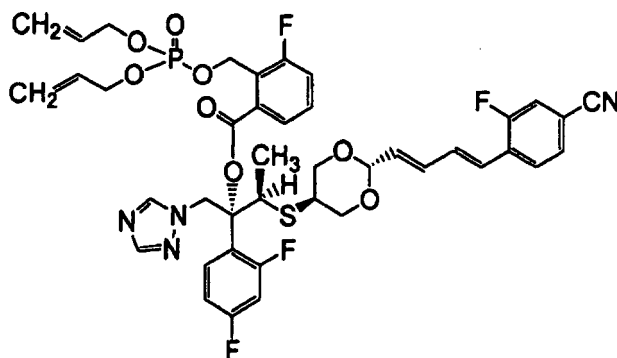
(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 4-fluoro-1(3*H*)-isobenzofurona (descrita en Tetrahedron, 54, 7485 (1998); 1,52 g, 10 mmol) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,43 g, 14 mmol), e hidropéroxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3) para dar una mezcla aceitosa. Se sometió la mezcla adicionalmente a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar el compuesto del título (1,40 g, rendimiento del 31%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.49-4.53 (4H, m), 5.22 (2H, d, J=10, 1 Hz), 5.31 (2H, s), 5.33 (2H, d, J=17, 1 Hz), 5.52 (2H, dd, J=7, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8 Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.72 (1H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1724, 1516, 1462, 1272, 1171, 1029.

Espectro de masas m/z (FAB): 451 (M⁺+1).

(2) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzoato de (1*R*,2*R*)-2-[[*trans*-2-[[*(1E,3E)*-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo (1,40 g, 3,12 mmol) obtenido en el ejemplo 6-(1) con anisol (1,4 g, 12,9 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hicieron reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente, cloruro de oxalilo (1,98 g, 15,6 mmol), y N,N-dimetilformamida (15 μ l), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzoílo como un producto bruto.

ES 2 314 028 T3

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahydrofurano (10 ml) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,09 g, 2,0 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 104,7 mg, 2,4 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzofilo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (876,0 mg, rendimiento del 51%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=12 Hz), 3.51 (1H, t, J=12 Hz), 3.99 (1H, q, J=7 Hz), 4.09 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4.44-4.56 (4H, m), 4.97 (1H, d, J=4 Hz), 5.21 (2H, d, J=10 Hz), 5.31 (2H, d, J=17 Hz), 5.43-5.54 (4H, m), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.89 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.39-7.49 (4H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1732, 1504, 1462, 1276, 1141, 1023, 991.

Espectro de masas m/z (FAB) : 855 (M⁺+1).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-fluorobencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-fluorobenzofilo de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi (860 mg, 1,0 mmol) obtenido del ejemplo 6-(2) con bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (35,1 mg, 0,05 mmol), e hidruro de tributilestano (786,2 mg, 2,70 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (614,2 mg, rendimiento del 75%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.43 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 5.32 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.34 (1H, t, J=9 Hz), 7.42 (1H, td, J=8, 5 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.70(1H, s).

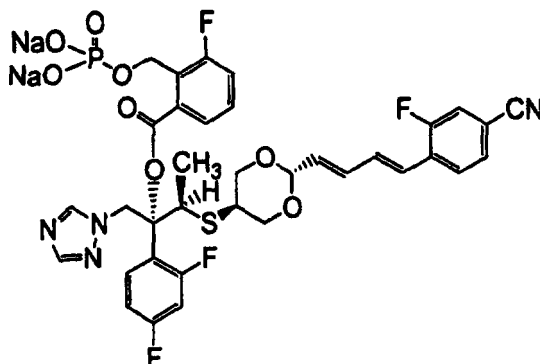
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1731, 1614, 1504, 1275, 1142, 1048, 975.

Espectro de masas m/z CFAB): 819 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ +5.4° (c=0.91, MeOH).

Ejemplo 7

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-5-fluorobencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-21)



ES 2 314 028 T3

(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo

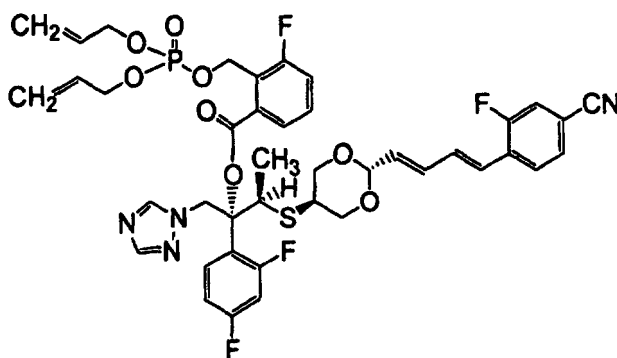
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 5-fluoro-1(3H)-isobenzofurona (descrita en Tetrahedron, 44, 4591 (1988); 1,52 g, 10 mmol) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,05 g, 12,4 mmol), e hidróperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar una mezcla aceitosa. Se sometió adicionalmente la mezcla a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4 ~ 1:2) para dar el compuesto del título (2,07 g, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.58-4.61 (4H, m), 5.26 (2H, s), 5.26 (2H, dq, J=11, 1 Hz), 5.38 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.54 (2H, d, J=7 Hz), 5.95 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (1H, td, J=9.2 Hz), 7.37 (2H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, dd, J=10, 2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9, 6 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1714, 1613, 1590, 1516, 1261, 1120, 1031.

Espectro de masas m/z (FAB): 451 ($\text{M}^+ + 1$).

(2) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tiol-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo (1,41 g, 3,12 mmol) obtenido del ejemplo 7-(1) con anisol (2 g, 18,5 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente con cloruro de oxalilo (1,98 g, 15,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μl), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoílo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (10 ml) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[1,3-difluorofenil]-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,09 g, 2,0 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 104,7 mg, 2,4 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoílo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (948,1 mg, rendimiento del 55%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.03 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.57-5.61 (4H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.26 (2H, dt, J=10, 1 Hz), 5.37 (2H, dt, J=17, 1 Hz), 5.41-5.52 (4H, m), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.06 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7.26-7.41 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8, 6 Hz), 7.89 (1H, s), 7.89 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2232, 1721, 1614, 1590, 1504, 1275, 1140, 1028.

Espectro de masas m/z (FAB): 855 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 314 028 T3

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-5-fluorobencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-4-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (940 mg, 1,1 mmol) obtenido del ejemplo 7-(2) con bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (38,6 mg, 0,055 mmol) e hidruro de tributilestano (640,1 mg, 2,20 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 75 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (574,5 mg, rendimiento del 64%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11.4 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5.03 (1H, d, J=5 Hz), 5.20 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.34 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.50 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=15 Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.31 (1H, s).

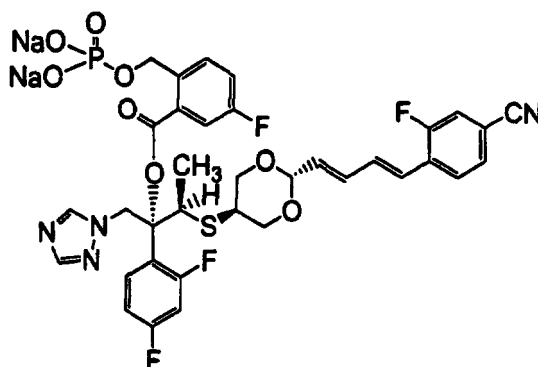
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1724, 1613, 1503, 1256, 1140, 1117, 1051, 977.

Espectro de masas m/z (FAB): 819 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ +28.3° (c=0.86, MeOH).

Ejemplo 8

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-4-fluorobencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-20)



(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo

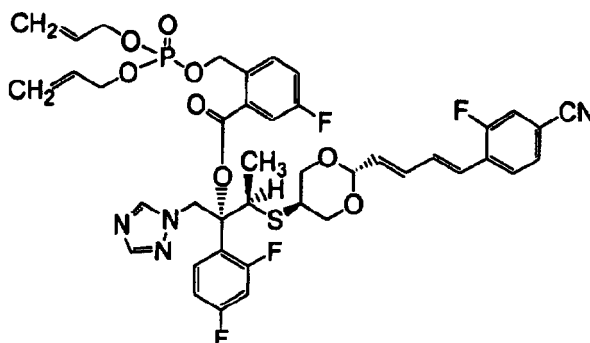
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 6-fluoro-1(3H)-isobenzofurona (descrita en Tetrahedron, 44, 4591 (1988); 1,52 g, 10 mmol) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,0 g, 12,2 mmol), e hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de terc-butilo al 80%); Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (90 g) (acetato de etilo:hexano = 1:4 ~ 1:2) para dar una mezcla aceitosa. Se sometió adicionalmente la mezcla a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4 ~ 1:2) para dar el compuesto del título (1,22 g, rendimiento del 27%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.53-4.58 (4H, m), 5.25 (2H, dq, J=10, 1 Hz), 5.28 (2H, s), 5.35 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.49 (2H, d, J=7 Hz), 5.93 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 7.69 (1H, dd, J=9, 3 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1719, 1516, 1272, 1031, 989.

Espectro de masas m/z (FAB): 451 (M⁺+1).

(2) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo (1,19 g, 2,64 mmol) obtenido del ejemplo 8-(1) con anisol (1,5 g, 13,9 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente con cloruro de oxalilo (1,68 g, 13,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 µl), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoílo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (10 ml) 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (955,7 mg, 1,76 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 84,5 mg, 1,94 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoílo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 4:1) para dar el compuesto del título (839,7 mg, rendimiento del 56%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.03 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.20 (2H, m), 4.54-4.58 (4H, m), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.24 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.35 (2H, dd, J=18, 1 Hz), 5.40-5.49 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.92 (2H, ddt, J=18, 10, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.53-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1728, 1615, 1504, 1276, 1139, 1025.

Espectro de masas m/z (FAB): 855 (M⁺+1).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-4-fluorobencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (805,1 mg, 0,94 mmol) obtenido del ejemplo 8-(2) con bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (19,8 mg, 0,028 mmol) e hidruro de tributilestano (903,1 mg, 3,10 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (103,1 mg, rendimiento del 13%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.02 (1H, d, J=5 Hz), 5.18 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.30 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.51 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.59 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 7.03-7.13 (3H, m), 7.33 (1H, td, J=9, 3 Hz), 7.43 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 8.36 (1H, s).

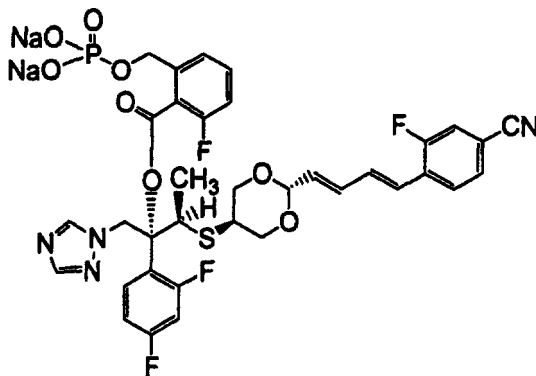
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1727, 1614, 1503, 1275, 1199, 1140, 1052, 975.

Espectro de masas m/z (FAB): 819 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ +22.8° (c=0.94, MeOH).

Ejemplo 9

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-fluorobencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-19)



(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo

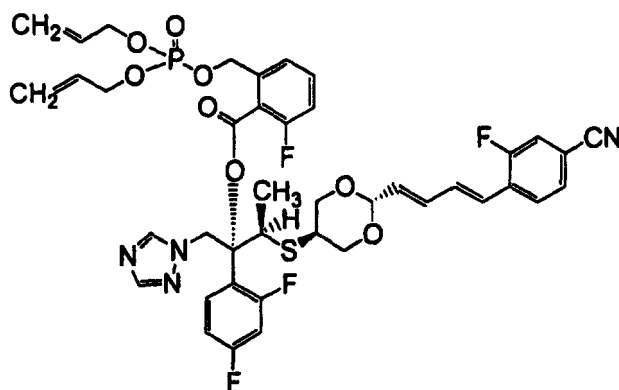
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 7-fluoro-1(3H)-isobenzofurona (descrita en Tetrahedron, 54, 7485 (1998); 1,67 g, 11 mmol) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10,9 ml, 11 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,1 g, 12,6 mmol), e hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3) para dar una mezcla de un sólido y un material aceitoso. Se lavó la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano, se concentraron los lavados a presión reducida para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4 ~ 1:2) para dar el compuesto del título (1,08 g, rendimiento del 24%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.81 (3H, s), 4.49-4.54 (4H, m), 5.22-5.35 (6H, m), 5.33 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.90 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.10 (1H, t, J=8 Hz), 7.32 (1H, d, J=8 Hz), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.43 (1H, td, J=8.6 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1727, 1614, 1516, 1465, 1268, 1114, 1034.

Espectro de masas m/z (FAB): 451 (M⁺+1).

(2) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoato de 4-metoxibencilo (1,07 g, 2,39 mmol) obtenido del ejemplo 9-(1) con anisol (1,8 g, 16,6 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoico como un producto bruto.

ES 2 314 028 T3

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente con cloruro de oxalilo (1,52 g, 11,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μ l), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoílo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (8 ml) 4-[(1E, 3E)-4-[trans-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (864,1 mg, 1,59 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 83,4 mg, 1,91 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoílo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el producto aceitoso bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (698,7 mg, rendimiento del 51%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.44 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.98 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.53-4.59 (4H, m), 4.96 (1H, d, J=4 Hz), 5.24 (2H, dt, J=10, 1 Hz), 5.31-5.40 (4H, m), 5.44 (1H, d, J=15 Hz), 5.56 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.93 (2H, ddt, J=16, 10, 6 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.11 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.48-7.59 (4H, m), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1727, 1614, 1504, 1277, 1140, 1034.

Espectro de masas m/z (FAB): 855 (M^+ +1).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-fluorobencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-6-fluorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (650 mg, 0,76 mmol) obtenido del ejemplo 9-(2), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (16,0 mg, 0,023 mmol), e hidruro de tributilestaño (786,7 mg, 2,70 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el compuesto bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (440,5 mg, rendimiento del 71%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.39 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.25 (1H, t, J=11 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.94 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.10 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.95 (1H, d, J=4 Hz), 5.03 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 5.27 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.62 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 6.99-7.15 (4H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.62 (1H, td, J=8, 6 Hz), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.33 (1H, s).

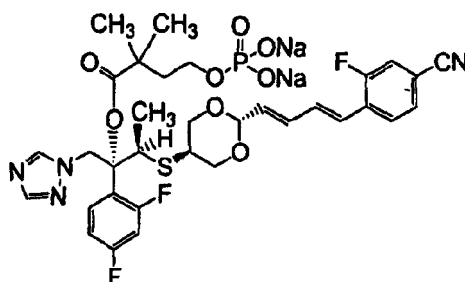
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1614, 1504, 1278, 1257, 1140, 1113, 1055, 975.

Espectro de masas m/z (FAB): 819 (M^+ +1).

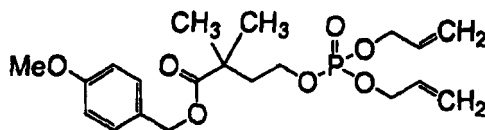
Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +56.4^\circ$ (c=1.02, MeOH).

Ejemplo 10

4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxo-3,3-dimetilbutilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 4-18)



(1) 4-[[bis(Aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutirato de 4-metoxibencilo



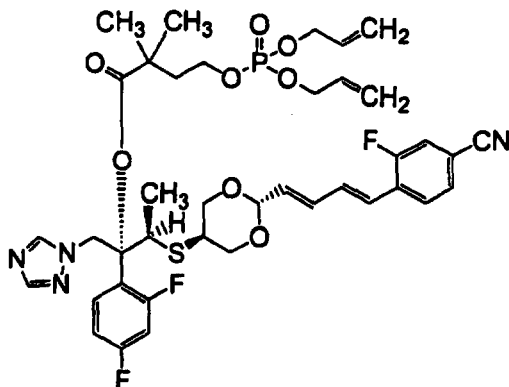
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se hizo reaccionar 2,2-dimetil-5-pentanolida (descrita en Tetrahedron, 22, 285 (1966); 1,14 g, 10 mmol) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino) fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,1 g, 12,6 mmol), e hidropéroxido de terc-butilo (disolución de peróxido de terc-butilo al 80%; Merck; 3,6 g, 32 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar una mezcla aceitosa. Se sometió la mezcla a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:3 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (1,86 g) como un aceite incoloro junto con algunas fracciones impuras. Se sometieron adicionalmente las fracciones impuras a cromatografía en una columna de gel de sílice (20 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (0,52 g, cantidad total 2,38 g, rendimiento del 58%).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, s), 1.97 (2H, t, J=7 Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, q, J=7 Hz), 4.50-4.53 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.24 (2H, dd, J=11, 1 Hz), 5.35 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.92 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.27 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1723, 1516, 1255, 1148, 1029, 990.

Espectro de masas m/z (FAB): 413 (M⁺+1).

(2) 4-[[bis(Aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutirato de 4-metoxibencilo (1,24 g, 3,0 mmol) obtenido del ejemplo 10-(1) con anisol (1,8 g, 16,6 mmol) y ácido trifluoroacético (5 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar el ácido 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutanoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se hizo reaccionar el producto bruto obtenido anteriormente con cloruro de oxalilo (1,98 g, 15,6 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μ l), y se trató la mezcla de reacción para dar el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutilo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (10 ml) 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,09 g, 2,0 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 104,7 mg, 2,4 mmol), y cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutilo y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el producto aceitoso bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (238,8 mg, rendimiento del 15%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.38 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.01 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.03 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.54 (2H, t, $J=11$ Hz), 4.04 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.12-4.24 (4H, m), 4.51-4.56 (4H, m), 5.02 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.30-5.40 (4H, m), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1734, 1504, 1275, 1139, 1027, 991.

Espectro de masas m/z (FAB): 817 ($M^+ + 1$).

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxo-3,3-dimetilbutilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-2,2-dimetilbutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (230,7 mg, 0,28 mmol) obtenido del ejemplo 10-(2) con bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (6,0 mg, 0,0085 mmol) e hidruro de tributilestano (280,9 mg, 0,97 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 50 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (84,0 mg, rendimiento del 38%) como un sólido incoloro.

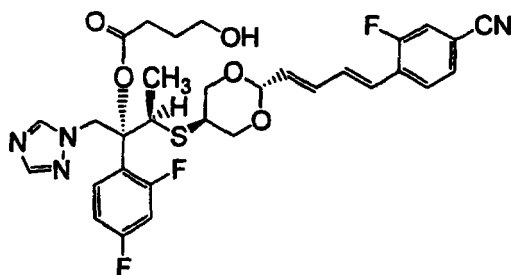
Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.37 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 1.97 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.00 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.55 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.56 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.92-3.98 (2H, m), 4.08 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 5.06 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.44 (2H, s), 5.88 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.80 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, s) 8.25 (1H, s).

Espectro de masas m/z (FAB): 781 ($M^+ + 1$).

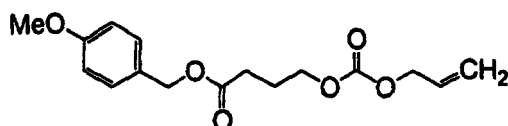
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2231, 1731, -1615, 1503, 1276, 1140, 1049, 974.

Ejemplo 11

4-Hidroxibutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 4-1)



(1) 4-(Aliloxycarboniloxi)butirato de 4-metoxibencilo



A una suspensión de 4-hidroxibutirato de sodio (10,3 g, 81,7 mmol) disponible comercialmente en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (12,8 g, 81,7 mmol), y se calentó la mezcla a 100°C durante 1 hora. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó la disolución resultante tres veces con agua y una vez con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso, incoloro. Se disolvió el residuo en diclorometano (150 ml), y se añadieron al mismo 4-(N,N-dimetilamino)piridina (11,0 g, 90 mmol) y clorofornio de alilo (9,85 g,

81,7 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, después se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (600 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 4:1 ~ 2:1) para dar el compuesto del título (15,61 g, rendimiento del 62%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.95-2.05 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7 Hz), 3.81 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=6 Hz), 4.61 (2H, dt, J=6, 2 Hz), 5.06 (2H, s), 5.27 (1H, dt, J=10, 2 Hz), 5.36 (1H, dt, J=18, 2 Hz), 5.93 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=9 Hz), 7.22 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR ν max neat cm⁻¹: 1745, 1614, 151.6, 1463, 1255.

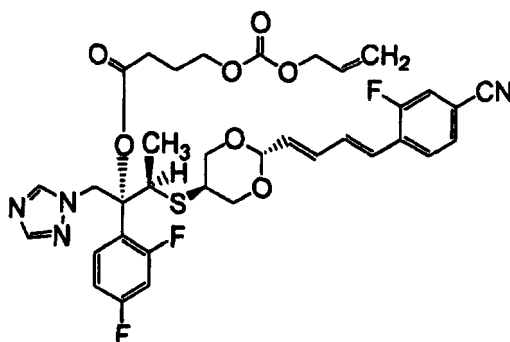
Espectro de masas m/z (FAB) : 308 (M⁺).

(2) Cloruro de 4-(aliloxicarboniloxi)butirilo

Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 4-(aliloxicarboniloxi)butirato de 4-metoxibencilo (5,61 g, 18,2 mmol) obtenido del ejemplo 11-(1) y anisol (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con tolueno, y se concentró la disolución resultante a presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en tolueno, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo aceitoso obtenido en una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se lavó la suspensión con hexano. A la suspensión acuosa se añadió lentamente una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico para ajustar el pH de la disolución hasta aproximadamente 2, y se extrajo el ácido carboxílico liberado tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el aceite incoloro obtenido (3,50 g) en diclorometano (17 ml), y se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (3 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se concentró la disolución resultante a presión reducida. Se purificó el residuo mediante destilación simple a presión reducida para dar el compuesto del título (2,90 g, rendimiento del 77%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.08 (2H, m), 3.04 (2H, t, J=7 Hz), 4-20 (2H, t, J=6 Hz), 4.64 (2H, dt, J=6, 2 Hz), 5-29 (1H, dt, J=10, 2 Hz), 5.37 (1H, dt, J=18, 2 Hz), 5-94 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz).

(3) 4-(Aliloxicarboniloxi)butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvió 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[1R, 2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (570 mg, 1,05 mmol) obtenido del ejemplo 1 de referencia en N,N-dimetilformamida (3 ml), y se añadió al mismo hidruro de sodio (aproximadamente 30 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora, después se añadió a la misma el cloruro de 4-(aliloxicarboniloxi)butirilo (250 mg, 1,21 mmol) obtenido del ejemplo 11-(2), y se agitó la mezcla adicionalmente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se vertió en la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (562 mg; rendimiento del 75%) como un sólido amorfo incoloro.

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.04 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.65 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.95 (1H, ddt, $J=18$, 10, 6 Hz), 6.59 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2233, 1743, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 713 ($M^+ + 1$).

(4) 4-Hidroxibutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (3 ml) el 4-(aliloxicarboniloxi)butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (352 mg, $4,94 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 11-(3) y bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (2 mg). Se añadió lentamente a la mezcla hidruro de tributilestano (215 mg, $7,39 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales, se añadió hexano a la mezcla de reacción. Se separó el material aceitoso liberado insoluble eliminando el líquido sobrenadante lentamente. Se lavo adicionalmente el residuo insoluble dos veces con hexano. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (15 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:1 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (289 mg, rendimiento del 93%) como un sólido amorfo incoloro.

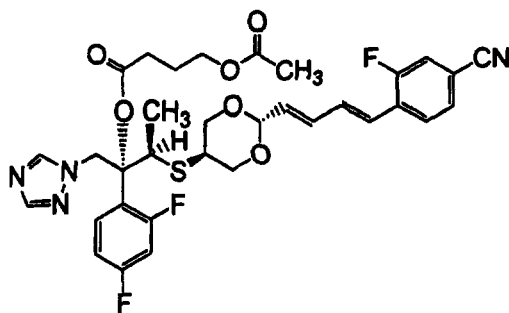
Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 1.75-1.90 (2H, ra), 1.90 (1H, t, $J=6$ Hz), 2.50 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.10 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.68 (2H, m), 3.96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.85 (1H, dd, $J=16$, 4-Hz), 6.58 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3403, 2231, 1741, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 629 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 12

4-Acetoxibutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 4-2)



(1) Acetato de 4-cloro-4-oxobutilo

Se disolvió el ácido 4-acetoxibutanoico (Tetrahedron, 45, 7783 (1989); 2,00 g, 13,7 mmol) en diclorometano (10 ml), y se añadió al mismo N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (2,5 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se concentró la disolución resultante a presión reducida. Se purificó el residuo mediante destilación simple a presión reducida para dar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento del 70%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.05 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=6$ Hz).

(2) 4-Acetoxibutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

Se disolvió 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,10 g, 2,03 mmol) obtenido del ejemplo 1 de referencia en N,N-dimetilformamida (5 ml), y después se añadió al mismo hidruro de sodio (aproximadamente 50 mg, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después se añadió a la misma acetato de 4-cloro-oxobutilo (330 mg, 2,0 mmol) obtenido del ejemplo 12-(1), y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se vertió en la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con una disolución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto obtenido mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (662 mg, rendimiento del 49%) como un sólido amorfo incoloro.

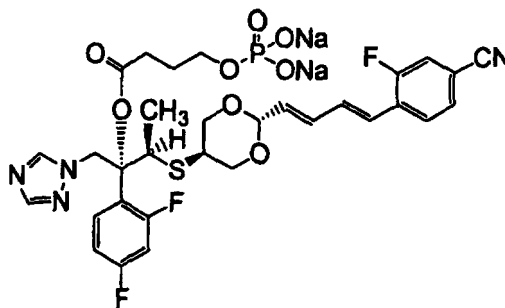
Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.93 (1H, q, J=7 Hz), 4.12 (2H, t, J=7 Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.36 (2H, s), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1739, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 671 (M⁺+1).

Ejemplo 13

4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutyl]fosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 4-16)



(1) 4-[[bis(Aliloxi)fosforil]oxi]butirato de 4-metoxibencilo

A una suspensión de un 4-hidroxibutirato de sodio (630 mg, 5,00 mmol) disponible comercialmente en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (783 mg, 5,00 mmol), y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó la mezcla diluida dos veces de manera sucesiva con agua y dos veces con una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso incoloro. Se disolvió el residuo en diclorometano (5 ml), y tetrazol (700 mg, 10 mmol) y se añadieron bis(aliloxi)(diisopropilamino) fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 1,5 g, 6,1 mmol) a 0°C, después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 5 minutos. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, después se agitó durante 30 minutos, y se añadió metanol (0,1 ml) a la misma. Se agitó la mezcla durante 5 minutos adicionales, y se añadió a la misma hidropéroxido de terc-butilo (disolución de nonano de aproximadamente 5 M, 1,5 ml, aproximadamente 7,5 mmol) a 0°C seguido por agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, y se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una disolución acuosa de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:3 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (1,55 g, rendimiento del 81%) como un aceite incoloro.

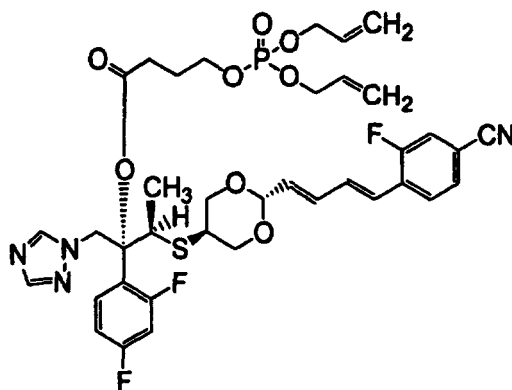
ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.01 (2H, quint, $J=7$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.50-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.25 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.36 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.93 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz).

Espectro IR v max neat cm^{-1} : 1731, 1613, 1516, 1464, 1254.

Espectro de masas m/z (FAB): 385 ($\text{M}^+ + 1$).

(2) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutylfosfato de dialilo



A una mezcla de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]butirato de 4-metoxibencilo (700 mg, 1,82 mmol) obtenido del ejemplo 13-(1) y anisol (0,7 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el ácido 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]butanoico bruto como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.03 (2H, quint, $J=7$ Hz), 2.51 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.55-4.60 (4H, m), 5.29 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.39 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 11.29 (1H, br s).

Se disolvió el ácido 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]butanoico bruto obtenido en diclorometano (3,5 ml), y se añadió al mismo N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (350 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se concentró la disolución resultante a presión reducida para dar el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]butililo bruto.

Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (936 mg, 1,73 mmol) obtenido del ejemplo 1 de referencia, y se añadió al mismo hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 80 mg, 1,83 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se enfrió la mezcla suspendida obtenida hasta 0°C , y se añadió a la misma el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]butililo bruto obtenido anteriormente con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enfriar, se dividió la mezcla entre acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro de amonio, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 1:0 ~ 10:1) para dar el compuesto del título (862 mg, rendimiento del 63%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.46 (1H, dt, $J=17, 7$ Hz), 2.57 (1H, dt, $J=17, 7$ Hz), 3.04 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.27 (2H, d, $J=11$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.38 (2H, d, $J=17$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.90-6.00 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2233, 1741, 1615, 1600, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 789 ($\text{M}^+ + 1$).

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (3 ml) el 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutilfosfato de dialilo (350 mg, $4,53 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 13-(2), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 mg), y trifenilfosfina (5 mg). A la mezcla se añadió pirrolidina (644 mg, $9,06 \times 10^{-3}$ mol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, después se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 15 g) (eluyente; agua:metanol = 1:0 ~ 4:6). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se sometió el residuo a una resina de intercambio catiónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na preparada usando una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio; 5 ml) (eluyente; agua). Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida y se liofilizaron para dar el compuesto objetivo del título (233 mg, rendimiento del 64%) como un sólido incoloro amorfo.

Espectro RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm; 1.13 (3H, d, J=7 Hz), 1.68 (2H, quint, J=7 Hz), 2.35-2.50 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.43 (1H, t, J=12 Hz), 3.46 (1H, t, J=12 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=4 Hz), 5.13 (1H, d, J=15 Hz), 5.26 (1H, d, J=15 Hz), 5.65 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.42 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.64 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.90 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.13 (1H, s) Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3432, 2231, 1740, 1615, 1599, 1503, 1418, 1387, 1276, 1257, 1142.

Espectro de masas m/z (FAB): 753 (M⁺+1).

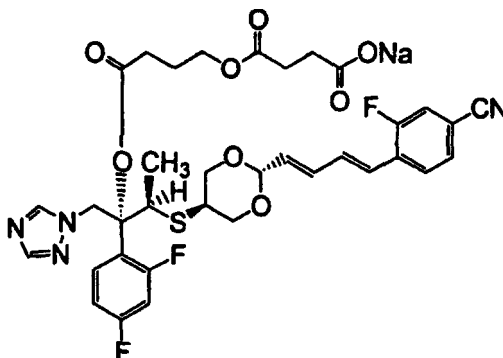
Análisis elemental para C₃₁H₃₀F₃N₄O₈PSNa₂·3H₂O:

Calculado: C: 46.16; H: 4.50; N: 6.95; Na: 5.70

Encontrado: C: 46.41; H: 4.83; N: 7.04; Na: 5.37

Ejemplo 14

4-[(1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E, 3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutilsuccinato de sodio (sal de sodio del número de ejemplo 4-6)



(1) 4-Cloro-4-oxobutirato de alilo

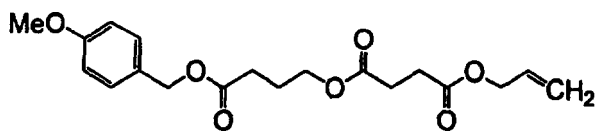
A una disolución de anhídrido succínico (2,00 g, 20,0 mmol) disponible comercialmente en diclorometano (10 ml) se añadieron alcohol alílico (1,75 g, 30,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,88 g, 30,1 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (10 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora, después se añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma, y se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar hidrogenosuccinato de alilo bruto.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.65-2.75 (4H, m), 4.61 (2H, d, J=6 Hz), 5.24 (1H, dd, J=10, 2 Hz), 5.33 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 11.05 (1H, br s).

Se disolvió el hidrogenosuccinato de alilo bruto obtenido en diclorometano (10 ml), y se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (3,8 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió tolueno a la misma, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante destilación simple a presión reducida para dar el compuesto del título (2,89 g, rendimiento del 82%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.72 (2H, t, J=7 Hz), 3.23 (2H, t, J=7 Hz), 4.62 (2H, d, J=5 Hz), 5.26 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.33 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.90 (1H, ddt, J=17, 10, 5 Hz).

(2) 4-[(4-Metoxibencil)oxi]-4-oxobutylsuccinato de alilo



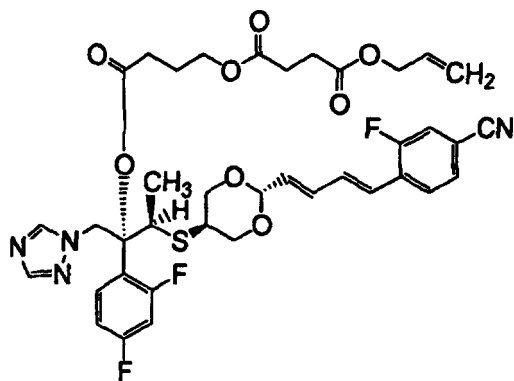
A una suspensión de 4-hidroxibutirato de sodio (756 mg, 6,00 mmol) disponible comercialmente en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (987 mg, 6,30 mmol), y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, y se añadieron a la misma a 0°C 4-cloro-4-oxobutirato de alilo (1,06 g, 6,02 mmol) obtenido del ejemplo 14-(1), trietilamina (920 μ l, 6,60 mmol), y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (10 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, y se diluyó la mezcla obtenida con acetato de etilo, después se lavó la disolución resultante sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1 ~ 2:1) para dar el compuesto del título (1,52 g, rendimiento del 70%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (2H, quint, J=7 Hz), 2.42 (2H, t, J=7 Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7 Hz), 4.59 (2H, dt, J=6, 2 Hz), 5.06 (2H, s), 5.23 (1H, br d, J=11 Hz), 5.30 (1H, br d, J=18, 2 Hz), 5.39 (1H, ddt, J=18, 11, 6 Hz), 6.89 (2H, d, J=8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max neat cm^{-1} : 1735, 1614, 1516, 1249 1163.

Espectro de masas m/z (EI) : 364 (M^+).

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutylsuccinato de alilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2), se trató el 4-[(4-metoxibencil)oxi]-4-oxobutylsuccinato de alilo (546 mg, 1,50 mmol) obtenido del ejemplo 14-(4) con anisol (0,50 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml), para dar ácido 4-[4-(aliloxi)-4-oxobutiriloxi]butírico, y después se trató con cloruro de oxalilo (290 mg) para dar el 4-cloro-4-oxobutylsuccinato de alilo bruto.

Se trató el 4-cloro-4-oxobutylsuccinato de alilo bruto con 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (814 mg, 1,50 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia e hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 70 mg, 1,6 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2). Se purificó el compuesto del título bruto obtenido mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (459 mg, rendimiento del 40%) como un material viscoso incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.05 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.60 (2H, br d, J=6 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.23 (1H, br d, J=11 Hz), 5.31 (1H, br d, J=17 Hz), 5.35 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.90 (1H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, fc, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, S).

Espectro IR v max CHCl_3 : 2233, 1737, 1616, 1598, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 769 ($\text{M}^+ + 1$).

ES 2 314 028 T3

(4) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutylsuccinato de sodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hicieron reaccionar 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil] propoxi]-4-oxobutylsuccinato de alilo (180 mg, $2,35 \times 10^{-4}$ mmol) obtenido del ejemplo 14-(3), bis(trifenilfosfina)dichloropalladio (3 mg) e hidruro de tributilestaño (100 mg, $3,44 \times 10^{-4}$ mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (64 mg, rendimiento del 36%) como un sólido incoloro.

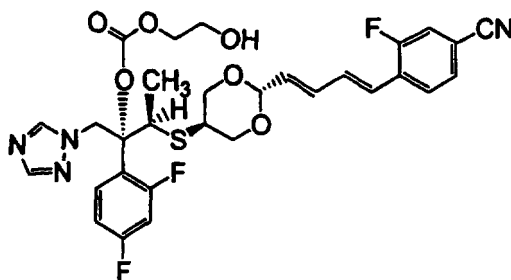
Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,31 (3H, dd, $t_f=7$, 2 Hz), 1,90-2,00 (2H, m), 2,40-2,65 (6H, m), 3,03 (1H, tt, J=12, S Hz), 3,52 (2H, t, J=11 Hz), 3,85 (1H, q, J=7 Hz.), 4,05-4,25 (4H, m), 5,04 (1H, d, J=5 Hz), 5,44 (2H, m), 5-85 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,59 (1H, dd, J=3, S, 10 Hz), 6,80 (1H, d, J=15 Hz) 6,95-7,05 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7,45-7,55 (3H, m), 7,80 (1H, t, J=8 Hz), 8,00 (1H, S), 8,32 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃: 3438, 2231, 1737, 1614, 1595, 1504, 1419.

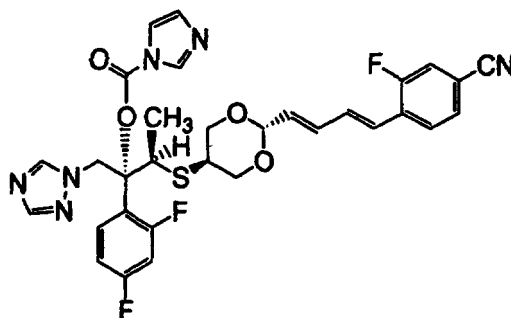
Espectro de masas m/z (FAB): 751 (M⁺+1).

Ejemplo 15

(2-Hidroxietil)carbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 4-31)



(1) Imidazol-1-carboxilato de (1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E, 3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvieron 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (4,90 g, 9,03 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia y 1,1'-carbonildiimidazol (1,53 g, 9,44 mmol) en diclorometano (20 ml). A la mezcla se añadió hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 10 mg, $2,3 \times 10^{-4}$ mol), y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas con agitación. Tras enfriar, se añadió a la misma una disolución de tampón fosfato (pH 7,4), y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (120 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (4,00 g, rendimiento del 70%) como un sólido amorfo incoloro.

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.01 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=12$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.48 (2H, s), 5.85 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, br s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.11 (1H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2230, 1763, 1615, 1504, 1418, 1390.

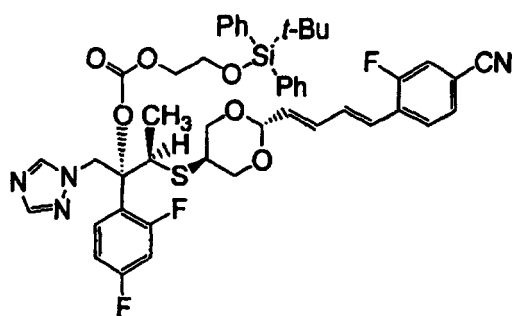
Espectro de masas m/z (FAB): 637 ($M^+ + 1$).

(2) 2-[(*tert*-Butildifenilsilil)oxi]etanol

Se disolvieron en diclorometano (20 ml) 2-hidroxiacetato de etilo (3,12 g, 30,0 mmol), trietilamina (4,6 ml, 33 mmol), y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (100 mg) disponibles comercialmente, después se añadió a los mismos *tert*-butilclorodifenilsilano (8,65 g, 31,5 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 20 horas. Se diluyó la disolución obtenida con un disolvente mixto de hexano-acetato de etilo (1:1), y después se lavó la disolución resultante con agua y con una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol (100 ml), y se añadió al mismo metóxido de sodio al 28% en metanol (3 ml) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 2 horas. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y se dividió el residuo entre acetato de etilo y una disolución de tampón fosfato (pH 7), después se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (5,18 g, rendimiento bruto del 57%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.07 (9H, s), 2.11 (1H, t, $J=6$ Hz), 3.65-3.70 (2H, m), 3.77 (2H, t, $J=5$ Hz), 7.35-7.50 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m).

(3) 2-[(*tert*-Butildifenilsilil)oxi]etilcarbonato de (1*R*,2*R*)-2-[[*trans*-2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvieron en diclorometano (3 ml) el imidazol-1-carboxilato de (1*R*,2*R*)-2-[[*trans*-2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (637 mg, 1,00 mmol) obtenido del ejemplo 15-(1) y el 2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]etanol (315 mg, aproximadamente 1,05 mmol) bruto obtenido del ejemplo 15-(2), y se añadió a los mismos *tert*-butoxido de potasio (5 mg). Se calentó la mezcla a reflujo durante 15 minutos con agitación. Tras enfriar, se vertió en la mezcla una disolución de tampón fosfato (pH 7), y se extrajo el producto de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (631,4 mg, rendimiento del 73%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.07 (9H, s), 1.35 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.04 (1H, tt, $J=11$ Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.94 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5.41 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.71 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.75-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (9H, m), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.65-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2230, 1750, 1615, 1503.

Espectro de masas m/z (FAB): 869 ($M^+ + 1$).

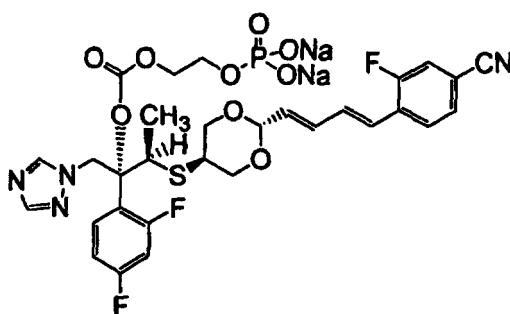
(4) (2-Hidroxietil)carbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

A una disolución de 2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etilcarbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (470 mg, $5,41 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 15-(3) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadieron sucesivamente ácido acético (33 mg, $5,5 \times 10^{-4}$ mol) y fluoruro de tetrabutilamonio (disolución 1 M en tetrahidrofurano; 0,55 ml, $5,5 \times 10^{-4}$ mol). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora, después se vertieron en la misma acetato de etilo y una disolución de tampón fosfato (pH 7), y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (186 mg, rendimiento del 55%) como un sólido amorfo incoloro.

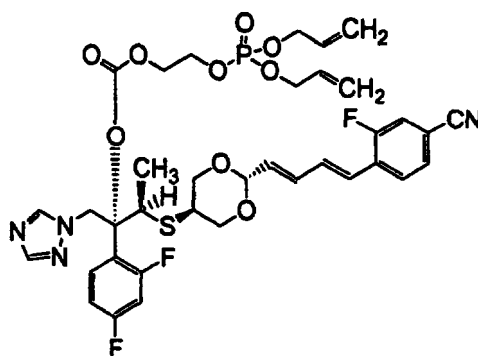
Espectro IR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, dd, J=7, 3 Hz), 1.90 (1H, br s), 2.95-3.10 (1H, m), 3-49 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.80-3.90 (3H, m), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.25-4.40 (3H, m), 4.94 (1H, d, J=5 Hz), 5-39 (2H, m), 5-8S (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.45 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s).

Ejemplo 16

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carboniloxi]etilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 4-45)



(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oxi]etilcarbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



A una disolución de (2-hidroxietil)carbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (180 mg, $2,85 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 15 en diclorometano (2 ml) se añadieron tetrazol (40 mg, $5,7 \times 10^{-4}$ mol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 105 mg, $4,28 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla alcohol alílico (0,1 ml) a la misma temperatura, y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos más. Se enfrió la mezcla hasta 0°C , y se añadió a la misma hidropéroxido de terc-butilo (disolución de nonano aproximadamente 5 M; 1,5 ml, aproximadamente 7,5 mmol), después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, después se agitó la mezcla

resultante durante 10 minutos y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (124 mg, rendimiento del 55%) como un material viscoso incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.01 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3.43 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.84 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=12$, 5, 2 Hz), 4.25-4.35 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 4.97 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (2H, dt, $J=12$, 1 Hz), 5.35-5.40 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.40 (1H, dd, 1 Hz), 7.46 (1H, td, $J=9$, 6 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1753, 1615, 1504, 1276, 1140.

Espectro de masas m/z (FAB): 791 ($M^+ + 1$).

(2) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carboniloxi]etilfosfato de sodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (1,2 ml) 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]etilcarbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (120 mg, $1,52 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 16-(1) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2 mg), A la mezcla se añadió pirrolidina (215 mg, 3,04 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó la disolución durante 1 hora. Y después según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(3), se obtuvo el compuesto objetivo del título (87,5 mg, rendimiento del 76%) como un sólido amarillo pálido amorfo.

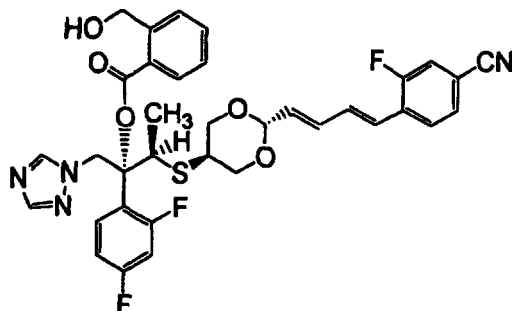
Espectro RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1-18 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.81 (1H, m), 3.43 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3.46 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3.59 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.97 (1H, br d, $J=4$ Hz), 5.21 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.34 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.65 (1H, br dd, $J=15$, 5 Hz), 6.41 (1H, m), 6.63 (1H, br d, $J=16$ Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.2S-7.60 (4H, m), 7.88 (1H, s), 8.26 (1H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 3418, 2231, 1749, 1615, 1600, 1504, 1418, 1385, 1276, 1257, 1141.

Espectro de masas m/z (FAB): 755 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 17

2-(Hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5-1)



(1) 2-[(Aliloxicarbonil)oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo

Se suspendieron 1(3H)-isobenzofuranona (740 mg, 5,52 mmol) e hidróxido de potasio (310 mg, 5,52 mmol) disponibles comercialmente en un disolvente mixto (10 ml) de metanol-agua (2:1) seguido por agitación durante 3 horas calentando la suspensión a 70°C. Tras enfriar, se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se secó el residuo usando una bomba de vacío calentando el residuo a 40°C. Se suspendió el sólido obtenido en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (865 mg, 5,52 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla, después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó la mezcla resultante con agua y después con una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso incoloro. Se disolvió el residuo en diclorome-

ES 2 314 028 T3

tano (10 ml), después se añadieron al mismo a 0°C 4-(N,N-dimetilamino)piridina (673 mg, 5,51 mmol) y cloroformiato de alilo (644 mg, 5,51 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y después se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; hexano: acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título (905 mg, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.66 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.28 (1H, br d, J=10 Hz), 5.29 (2H, s), 5.38 (1H, br d, J=18 Hz), 5.61 (2H, s), 5.95 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7 Hz).

Espectro IR v max neat cm⁻¹: 1750, 1716, 1614, 1516, 1248.

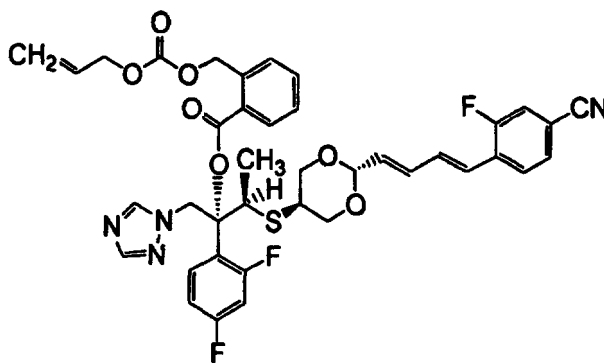
Espectro de masas m/z (FAB): 356 (M⁺).

(2) Ácido 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]benzoico

Se disolvió una mezcla de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]benzoato de 4-metoxibencilo (6,80 g, 19,1 mmol) obtenido del ejemplo 17-(1) y anisol (5 g) en ácido trifluoracético (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después se diluyó con tolueno y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se lavó el residuo con hexano para dar el compuesto del título bruto (3,87 g, 86%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.68 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.29 (1H, br d, J=10 Hz), 5.39 (1H, br d, J=17 Hz), 5.67 (2H, s), 5.94 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=8 Hz), 11.5 (1H, br s).

(3) 2-[(Aliloxicarbonil)oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tiol-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvió en diclorometano (5 ml) el ácido 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]benzoico (850 mg, 3,60 mmol) obtenido del ejemplo 17-(2), y se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y cloruro de oxalilo (570 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió a la misma tolueno, y se concentró la disolución a presión reducida para dar el cloruro de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]benzoílo bruto.

Se llevó a cabo una reacción química según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2) usando 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,63 g, 3,00 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 144 mg, 3,3 mmol) y el cloruro de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]benzoílo bruto obtenido anteriormente. Se sometió el producto bruto obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1, 4:1) para dar el compuesto del título (1,68 g, rendimiento del 74%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=4 Hz), 5.28 (1H, br d, J=10 Hz), 5.37 (1H, br d, J=18 Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.94 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=9 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, t, J=7 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1748, 1728, 1615, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 761 (M⁺+1).

(4) 2-(Hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

Se llevó a cabo una reacción química según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11-(4) usando 2-[(aliloxycarbonil)oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,52 g, 2,00 mmol), bis(trifenilfosfina) dicloropaladio (5 mg), e hidruro de tributilestaño (620 mg, 2,13 mmol). Se sometió el producto bruto obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1, 1:0) para dar el compuesto del título (1,096 g, rendimiento del 81%) como un sólido amorfo incoloro.

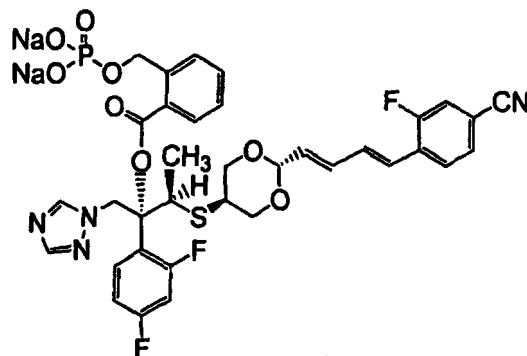
Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.06 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3.31 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.04 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.73 (1H, dd, $J=13$, 7 Hz), 4.80 (1H, dd, $J=13$, 7 Hz), 4.98 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.52 (2H, m), 5.84 (1H, dd, $J=16$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.94 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3402, 2231, 1722, 1616, 1504.

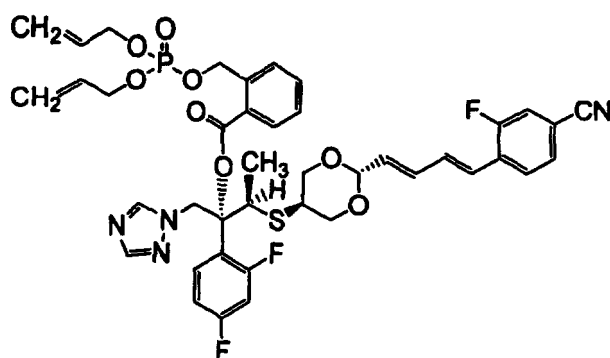
Espectro de masas m/z (FAB): 677 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 18

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato (sal de disodio de número de ejemplo 5-15)



(1) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvió el 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (540 mg, $7,89 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 17-(4) en un disolvente mixto (3 ml) de diclorometano-acetonitrilo (1:1). Se añadieron al mismo tetrazol (112 mg, 1,6 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 250 mg, $1,0 \times 10^{-3}$ mol) a 0°C , y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 5 minutos. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, después se agitó durante 30 minutos, y se añadió a la misma alcohol alílico (0,1 ml). Se agitó la mezcla durante otros 5 minutos, después se añadió a la misma a 0°C hidropéroxido de terc-butilo (disolución de nonano aproximada-

mente 5 M, 1,5 ml, aproximadamente 7,5 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la misma una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, después se agitó la mezcla durante 10 minutos y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo cromatografía en una columna de gel de sílice (15 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 1:0), y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (363 mg, rendimiento del 54%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50-4.60 (4H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.24 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.34 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.40-5.55 (4H, m), 5.71 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, td, $J=7$, 1 Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1615, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 837 ($M^+ + 1$).

(2)-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencil]fosfato de sodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (13 ml) el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,55 g, 1,85 mmol) obtenido del ejemplo 18-(1) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg). A la mezcla se añadió pirrolidina (2,63 g, 37,0 mmol) seguido por agitación durante 0,5 horas. Se obtuvo el compuesto del título (1,22 g, rendimiento del 76%) como un sólido incoloro amorfo según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(3).

Espectro RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1.27 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.40 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.79 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.93 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.90 (1H, dd, $J=16$, 7 Hz), 4.95 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J=16$, 7 Hz), 5.35 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.44 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.67 (1H, m), 6.34 (1H, m), 6.68 (1H, br d, $J=15$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.23 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3414, 2231, 1722, 1615, 1503, 1418, 1387, 1275, 1257, 1205, 1139.

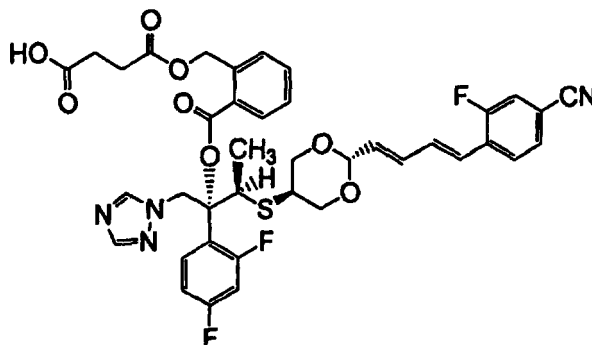
Espectro de masas m/z (FAB): 801 ($M^+ + 1$).

Elemental analysis for $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{PSNa}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$:

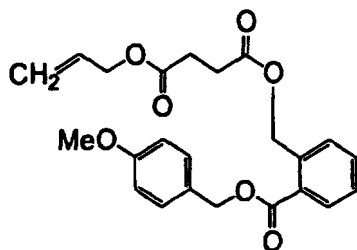
Calculado: C:48.17; H:4.39; N:6.24; Na:5.27
Encontrado: C:47.94; H:4.31; N:6.39; Na:5.07.

Ejemplo 19

Hidrogenosuccinato de 2-(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo (número de ejemplo 5-5)



(1) [2-(Metoxibenciloxi)carbonil]bencilsuccinato de alilo



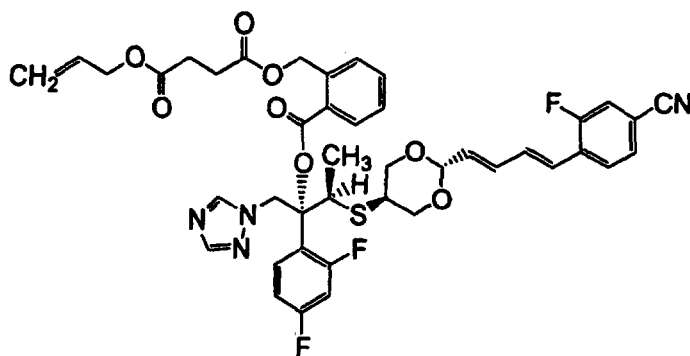
Se suspendieron 1(3H)-isobenzofuranona (805 mg, 6,00 mmol) e hidróxido de potasio (0,34 g, 5,9 mmol) disponibles comercialmente en un disolvente mixto de metanol-agua (2:1), y se agitó la suspensión a 70°C durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se secó el residuo usando una bomba de vacío calentando el residuo a 40°C. Se suspendió el sólido obtenido en N,N-dimetilformamida (10 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (987 mg, 6,30 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla obtenida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y después con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso incoloro. Se disolvió el residuo en diclorometano (10 ml), y se añadieron sucesivamente al mismo a 0°C trietilamina (976 μ l, 7,00 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (10 mg), y 4-cloro-4-oxobutirato de alilo (1,06 g, 6,00 mmol) obtenido del ejemplo 14-(1), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, después se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio, y se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1, 3:1) para dar el compuesto del título (1,00 g, rendimiento del 40%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.68 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.59 (2H, br d, J=6 Hz), 5.23 (1H, br d, J=10 Hz), 5.28 (2H, s), 5.31 (1H, br d, J=18 Hz), 5.54 (2H, s), 5.90 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J=8, 1 Hz).

Espectro IR v max neat cm^{-1} : 1737, 1614, 1516, 1249.

Espectro de masas m/z (FAB): 413 (M^+ +1).

(2) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilsuccinato de alilo



Se disolvieron en ácido trifluoroacético el [2-(4-metoxibenciloxi)carbonil]bencilsuccinato de alilo (620 mg, 1,50 mmol) obtenido del ejemplo 19-(1) y anisol (600 mg) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en diclorometano (3 ml), y se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,02 ml) y cloruro de oxalilo (300 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el 2-(clorocarbonil)bencilsuccinato de alilo bruto.

ES 2 314 028 T3

Se llevó a cabo una reacción química según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2) usando 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (814 mg, 1,50 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 74 mg, 1,7 mmol), y el 2-(clorocarbonil)bencilsuccinato de alilo bruto obtenido anteriormente. Se sometió el producto bruto obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (35 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1, 4:1) para dar el compuesto del título (368 mg, rendimiento del 30%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=6 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.23 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.31 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.90 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=9 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1734, 1615, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 817 (M⁺+1).

(3) *Hidrogenosuccinato de 2-[[[(1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo (compuesto objetivo del título)*

Se disolvieron en diclorometano (1,5 ml) el 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilsuccinato de alilo (150 mg, 1,84 x 10⁻⁴ mol) obtenido del ejemplo 19-(2) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (2 mg). A la mezcla se añadió agua (0,1 ml), y se añadió lentamente a la misma hidruro de tributilestano (80 mg, 2,7 x 10⁻⁴ mol) durante un periodo de 5 minutos a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos más, y después se añadió hexano a la misma. Se separó el material insoluble aceitoso liberado eliminando el líquido sobrenadante lentamente. Adicionalmente, se lavó el residuo insoluble dos veces con hexano. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (8 g) (eluyente; acetato de etilo), y después se purificó mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (123,9 mg, rendimiento del 87%) como un sólido amorfo incoloro.

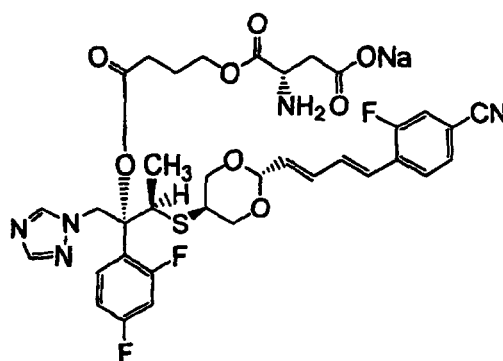
Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.65-2.75 (4H, m), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.43 (1H, d, J=13 Hz), 5.49 (1H, br dd, J=15, 3 Hz), 5.56 (1H, d, J=15 Hz), 5.59 (1H, d, J=13 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=10, 1 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 7.89 (1H, t, J=7 Hz), 7.90 (1H, s), 8.09 (1H, s).

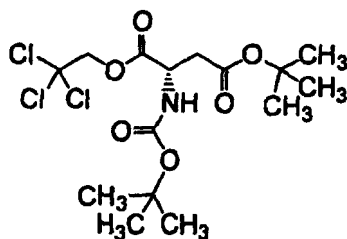
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2232, 1729, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 777 (M⁺+1).

Ejemplo 20

(S)-3-Amino-4-[4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutoxi]-4-oxobutirato de sodio (sal de sodio de número de ejemplo 4-12)



(1) (S)-3-[(*tert*-Butil)oxycarbonilamino]-4-oxo-4-(2,2,2-tricloroetoxi)butirato de *tert*-butilo

Se sometió la sal de dicitlohexilamonio del éster β -*t*-bútilico del ácido N-(*t*-butoxicarbonil)-L-aspartico (1,00 g, 2,12 mmol) disponible comercialmente a cromatografía en columna usando una resina de intercambio iónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na preparada usando una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio; 5 ml) (eluyente; metanol). Se concentraron las fracciones recogidas a presión reducida, y se disolvió el residuo en agua (50 ml). A la disolución acuosa se añadió una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (22 ml) para ajustar el pH de la disolución hasta aproximadamente 4, y se extrajo el ácido carboxílico liberado con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el aceite incoloro obtenido en diclorometano (10 ml), y se añadieron al mismo trietilamina (420 μ l, 3,0 mmol) y formiato de 2,2,2-tricloroetilo (466 mg, 2,20 mmol) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida, después se disolvió el residuo obtenido en acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, una disolución acuosa de cloruro de amonio y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la disolución sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (15 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (627 mg, rendimiento del 73%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.79 (1H, dd, $J=17$, 4 Hz), 3.01 (1H, dd, $J=17$, 5 Hz), 4.68 (1H, m), 4.86 (2H, s), 5.54. (1H, br d, $J=9$ Hz).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 3439, 2982, 2934, 1769, 1717, 1498.

Espectro de masas m/z (FAB): 420 ($M^+ + 1$).

(2) (S)-3-(Aliloxycarbonilamino)-4-oxo-4-(2,2,2-tricloroetoxi)butirato de alilo

Se disolvió en ácido trifluoracético (2,5 ml) el (S)-3-[(*tert*-butil)oxycarbonilamino]-4-oxo-4-(2,2,2-tricloroetoxi)butirato de *tert*-butilo (605 mg, 1,48 mmol) obtenido del ejemplo 20-(1) seguido por agitación durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se suspendió el polvo blanco obtenido en diclorometano (5 ml), y se añadieron al mismo cloroformiato de alilo (624 mg, 5,18 mmol) y diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora, después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título (384 mg, rendimiento del 67%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.95 (1H, dd, $J=18$, 4 Hz), 3.16 (1H, dd, $J=18$, 4 Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.73 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.79 (1H, m), 4.82 (1H, d, $J=12$ Hz), 5.23 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.26 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.32 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.77 (1H, br d, $J=9$ Hz), 5.85-6.00 (2H, m).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 3356, 1767, 1732, 1512.

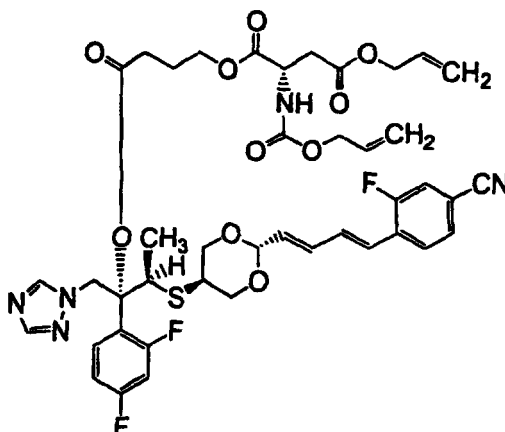
Espectro de masas m/z (FAB): 388 ($M^+ + 1$).

(3) Ácido (S)-4-aliloxi-2-(aliloxycarbonilamino)-4-oxobutírico

Se disolvió en ácido acético (1,8 ml) el (S)-3-(aliloxycarbonilamino)-4-oxo-4-(2,2,2-tricloroetoxi)butirato de alilo (350 mg, $9,02 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 20-(2), después se añadió al mismo polvo de zinc (350 mg), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por filtración el material insoluble y se lavó con acetato de etilo. Se combinaron los filtrados, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó la disolución sucesivamente con una disolución acuosa 0,2 N de ácido clorhídrico y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la disolución resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (180 mg, rendimiento del 78%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.91 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 3.10 (1H, dd, J=17, 4 Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 5.27 (1H, d, J=10 Hz), 5.32 (2H, br d, J=17 Hz), 5.79 (1H, br d, J=9 Hz), 5.85-6.00 (2H, m).

(4) *(S)*-3-(Aliloxicarbonilamino)-4-[4-(1*R*,2*R*)-2-[[*trans*-2-[(1*E*,3*E*)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutoxi]-4-oxobutirato de alilo



Se disolvieron en diclorometano (2 ml) el ácido (S)-4-aliloxi-2-(aliloxycarbonilamino)-4-oxobutírico (180 mg, $7,0 \times 10^{-4}$ mol) bruto obtenido del ejemplo 20-(3), el 4-hidroxibutirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (364 mg, $5,79 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 11, y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (183 mg, $1,50 \times 10^{-3}$ mol), y se añadió a los mismos cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (118 mg, $6,98 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, después se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (10 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (386 mg, rendimiento del 77%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.25 (4H, m), 4.55-4.65 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.20-5.35 (6H, m), 5.80-5.95 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J-8, 1 Hz), 7.57 (1H, t, J-8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 3359, 2231, 1737, 1615, 1503.

Espectro de masas m/z (FAB): 868 (M^++1).

(5) (S)-3-Amino-4-[4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutoxi]-4-oxobutirato de sodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (1 ml) el (S)-3-(aliloxicarbonilamino)-4-[4-(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutoxi]-4-oxobutirato de alilo (200 mg, $2,30 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 20-(4) y bis(trifenilfosfina) dicloropaladio (5 mg). A la mezcla se añadieron pirrolidina (65 mg, $9,4 \times 10^{-4}$ mol) e hidruro de tributilestaño (67 mg, $2,3 \times 10^{-4}$ mol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla con tolueno y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se suspendió el residuo en un disolvente mixto de metanol-agua (3:1), y se sometió la suspensión a una resina de intercambio catiónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na preparada usando una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio; 10 ml) (eluyente; agua). Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida, y se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C¹⁸-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 10 g) (eluyente; agua:metanol = 1:1, 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (96,3 mg, rendimiento del 55%) como un sólido incoloro amorfo.

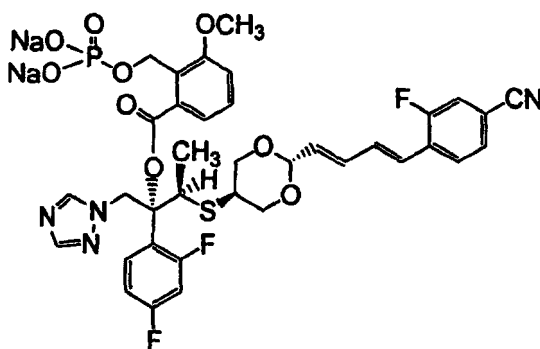
ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz), 1.82 (2H, quint, $J=7$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J=15$, 8 Hz), 2.22 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 2.30-2.50 (2H, m), 2.98 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.40-3.50 (3H, m), 3.59 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.00-4.10 (4H, m), 5.06 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.24 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.40 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.83 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.84 (1H, dd, $J=11$, 1 Hz), 7.89 (1H, t, $J=7$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s).

Espectro de masas m/z (FAB): 766 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 21

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metoxibencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-24)



(1) 3-Metoxi-1,2-bencenodimetanol

A una disolución de 4-metoxi-1-(3H)-isobenzofuranona (descrita en J. Org. Chem., 52, 129 (1987); 1,64 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió borohidruro de litio (652,2 mg, 30 mmol) con agitación a 0°C, y se calentó la mezcla a reflujo durante 2,5 horas con agitación. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (20 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo sólido. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 4:1) para dar el compuesto del título (1,31 g, rendimiento del 78%) como un sólido incoloro (mp. 95°C).

Espectro RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.6 (2H, br), 3.87 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=8$ Hz).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 3275, 1588, 1262, 1043, 1010, 787.

Espectro de masas m/z (EI): 168 (M^+).

(2) Alcohol 2-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-6-metoxibencílico

Se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) el 3-metoxi-1,2-bencenodimetanol (1,30 g, 7,73 mmol) obtenido del ejemplo 21-(1), y se añadieron al mismo imidazol (526,2 mg, 7,73 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (1,165 g, 7,73 mmol) a 0°C con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió agua a la misma, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (1,156 g, rendimiento del 53%) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.11 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.03 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8$ Hz).

Espectro IR ν max $CHCl_3$ cm^{-1} : 2957, 2931, 1588, 1472, 1463, 1264.

Espectro de masas m/z (FAB): 283 ($M^+ + 1$).

ES 2 314 028 T3

(3) 2-[(*terc*-Butildimetilsilil)oximetil]-6-metoxibencilfosfato de dialilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(10), se hicieron reaccionar el alcohol 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oximetil]-6-metoxibencilico (1,13 g, 4,00 mmol) obtenido del ejemplo 21-(2), tetrazol (672,3 mg, 9,6 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 1,37 g, 5,6 mmol), e hidropéroxido de *terc*-butilo (disolución de peróxido de di-*terc*-butilo al 80%; Merck; 0,9 g, 8 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (60 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:6, 1:2) para dar el compuesto del título (1,07 g, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.49-4.52 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.22 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.25 (2H, d, J=6 Hz), 5.33 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.83 (1H, d, J=B Hz), 7.12 (1H, d, J=8 Hz), 7.33 (1H, t, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2956, 2931, 1591, 1472, 1270, 1015.

Espectro de masas m/z (FAB): 443 (M⁺+1).

(4) 2-(Hidroximetil)-6-metoxibencilfosfato de dialilo

A una disolución de 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oximetil]-6-metoxibencilfosfato de dialilo (1,03 g, 2,33 mmol) obtenido del ejemplo 21(3) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución de tetrahidrofurano 1 N; 2,5 ml, 2,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, después se extrajo el producto con acetato de etilo, y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:1, 1:0) para dar el compuesto del título (715,0 mg, rendimiento del 93%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.3 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.42-4.50 (4H, m), 4.75 (2H, s), 5.22 (2H, parecido a d, J=10 Hz), 5.32 (2H, parecido a d, J=17 Hz), 5.34 (2H, d, J=10 Hz), 5.89 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.88 (1H, d, J=8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8 Hz), 7.35 (1H, t, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 3385, 1473, 1463, 1271, 1021, 989.

Espectro de masas m/z (FAB): 329 (M⁺+1).

(5) Ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoico

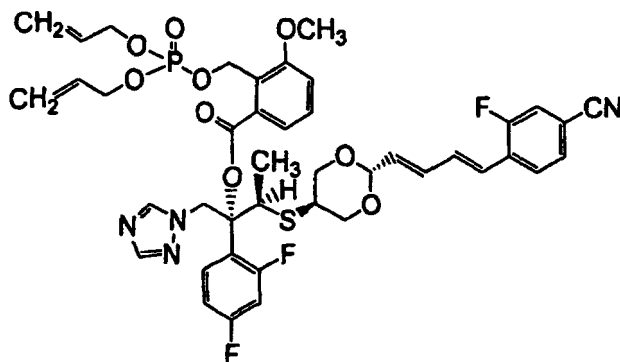
Se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml) el 2-(hidroximetil)-6-metoxibencilfosfato de dialilo (715,0 mg, 2,18 mmol) obtenido del ejemplo 21-(4), y se añadió al mismo dicromato de piridinio (2,87 g, 7,63 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió agua (60 ml) a la misma, y se extrajo el producto con dietil éter. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua, una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se disolvió el residuo en acetona (5 ml), y se añadió al mismo reactivo de Jones (una mezcla de anhídrido crómico (5,34 g, 4 mmol) y ácido sulfúrico concentrado ((4,6 ml) diluido con agua hasta un volumen total de 20 ml; 1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se añadió a la misma 2-propanol (1 ml) para parar la reacción. Se separó por filtración el material insoluble, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se secó el residuo usando una bomba de vacío, y después se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 1:1) para dar el compuesto del título (447,0 mg, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.89 (3H, s), 4.47-4.57 (4H, m), 5.21 (2H, parecido a d, J=10 Hz), 5.32 (2H, parecido a d, J=17 Hz), 5.53 (2H, d, J=8 Hz), 5.90 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.07 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.41 (1H, t, J=8 Hz), 7.48 (1H, d, J=8 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1725, 1587, 1461, 1272, 1021, 989.

Espectro de masas m/z (FAB): 343 (M⁺+1).

(6) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoico (440 mg, 1,29 mmol) obtenido de 21-(5) y cloruro de oxalilo (815,8 mg, 6,4 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoílo como un producto bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (7 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (542,6 mg, 1,00 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 52,4 mg, 1,20 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoílo bruto, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1, 4:1) para dar el compuesto del título (425,5 mg, rendimiento del 49%).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.04 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.45 (1H, t, J=12 Hz), 3.51 (1H, t, J=12 Hz), 3.89 (3H, s), 3.98 (1H, q, J=7 Hz), 4.09 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4.43-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d, J=4 Hz), 5.19 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.31 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.43-5.55 (4H, m), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.84-5.94 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7.39 (2H, t, J=8 Hz), 7.48 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1731, 1504, 1462, 1277, 1141, 1059, 1018, 991.

Espectro de masas m/z (FAB): 867 ($\text{M}^+ + 1$).

(7) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metoxibencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metoxibenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (400 mg, 0,46 mmol) obtenido del ejemplo 21-(6) con bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (16,2 mg, 0,023 mmol) e hidruro de tributilestano (308,9 mg, 1,06 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (93,5 mg, rendimiento del 24%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.88 (3H, s), 4.01-4.77 (2H, m), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.28 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.32 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.58 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.68 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=11, 15 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=15; 11 Hz), 7.21 (1H, d, J=7 Hz), 7.30 (1H, d, J=7 Hz), 7.36 (1H, t, J=8 Hz), 7.51 (1H, t, J=8 Hz), 7.52 (1H, t, J=8 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.62 (1H, s).

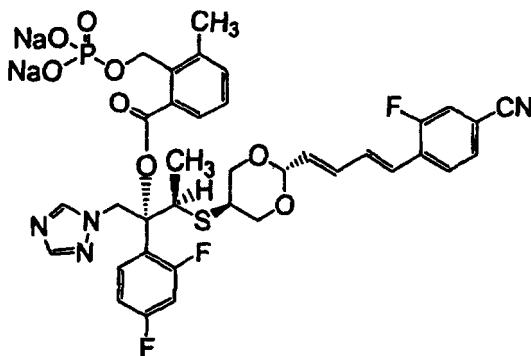
Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2231, 1730, 1615, 1503, 1278, 1142, 1054.

Espectro de masas m/z (FAB): 831 ($\text{M}^+ + 1$).

Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +15.4^\circ$ ($c=0.84$, MeOH).

Ejemplo 22

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metilbencilfosfato de sodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-23)



(1) 3-Metil-1,2-bencenodimetanol

A una disolución de 2,6-dimetilbenzoato de metilo (descrito en J. Am. Chem. Soc., 99, 6405 (1977); 23,4 g, 143 mmol) en dicloroetano (200 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (25,46 g, 143 mmol) y α,α' -azobisisobutironitrilo (234,8 mg, 1,43 mmol), y se irradió la mezcla con luz visible (lámpara de tungsteno, 375 W) durante 1 hora. Tras enfriar la mezcla de reacción, se separó por filtración el material precipitado, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10) para dar una mezcla aceitosa que contiene aproximadamente un 50% de 2-(bromometil)-6-metilbenzoato de metilo. Se disolvió la mezcla en dimetilsulfóxido (150 ml), y se añadió a la misma acetato de sodio (16,4 g, 0,2 mol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10 ~ 1:3) para dar 2-(acetoximetil)-6-metilbenzoato de metilo (8,09 g, contenido superior al 80%) como un aceite incoloro. Se usó el 2-(acetoximetil)-6-metilbenzoato de metilo obtenido durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.07 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.99-7.12 (3H, m).

Se disolvió en metanol (80 ml) el 2-(acetoximetil)-6-metilbenzoato de metilo obtenido anteriormente, y se añadió al mismo carbonato de potasio (251,5 mg, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió a la misma una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (3 ml), y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo sólido obtenido en acetato de etilo, y se lavó la disolución con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo sólido a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar 7-metil-1(3H)-isobenzofuranona (5,18 g, contenido superior al 80%). Se usó la 7-metil-1(3H)-isobenzofuranona obtenida durante la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.71 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz).

Se enfrió una disolución de la 7-metil-1(3H)-isobenzofuranona obtenida anteriormente en tetrahidrofurano (80 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma borohidruro de litio (1,90 g, 87,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas, después se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (50 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo, y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1, 1:0) para dar el compuesto del título (4,17 g, rendimiento total del 19% de 2,6-dimetilbenzoato de metilo) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.45 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.17-7.22 (3H, m).

Espectro IR ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3605, 1469, 1380, 1002.

Espectro de masas m/z (EI): 152 (M^+).

ES 2 314 028 T3

(2) Alcohol 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oximetil]-6-metilbencílico

Se enfrió una disolución de 3-metil-1,2-bencenodimetanol (4,16 g, 27,3 mmol) obtenido del ejemplo 22-(1) en tetrahidrofurano (50 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma imidazol (1,86 g, 27,3 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (4,12 g, 27,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, y después de añadir agua, se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (120 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (4,93 g, rendimiento del 68%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.13 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.04 (1H, t, J=6 Hz), 4.72 (2H, d, J=6 Hz), 4.80 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J=6, 2 Hz), 7.15-7.19 (2H, m).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 3459, 1732, 1599, 1471, 1257, 1061, 1038, 1005, 840.

Espectro de masas m/z (FAB): 267 (M⁺+1).

(3) 2-[(*terc*-Butildimetilsilil)oximetil]-6-metilbencilfosfato de dialilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(10), se hicieron reaccionar el alcohol 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oximetil]-6-metilbencílico (4,92 g, 18,5 mmol) obtenido del ejemplo 22-(2), tetrazol (3,23 g, 46,2 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 5,43 g, 22,2 mmol), e hidroperóxido de *terc*-butilo (disolución de peróxido de di-*terc*-butilo al 80%; Merck; 1,8 g, 16 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4, 2:3) para dar el compuesto del título (6,03 g, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.44 (3H, s), 4.45-4.51 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.20-5.25 (4H, m), 5.32 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.89 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.13 (1H, d, J=7 Hz), 7.25 (1H, t, J=7 Hz), 7.32 (1H, d, J=7 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1598, 1732, 1471, 1464, 1258, 1005.

Espectro de masas m/z (FAB) : 427 (M⁺+1).

(4) 2-(Hidroximetil)-6-metilbencilfosfato de dialilo

A una disolución de 2-[(*terc*-butildimetilsilil)oximetil]-6-metilbencilfosfato de dialilo (6,02 g, 14,1 mmol) obtenido del ejemplo 22-(3) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano; 17,6 ml, 17,6 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la misma, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:1) para dar el compuesto del título (3,84 g, rendimiento del 87%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.46 (3H, s), 3.33 (1H, t, J=6 Hz), 4.36-4.49 (4H, m), 4.75 (2H, d, J=6 Hz), 5.22 (2H, br d, J=11 Hz), 5.30 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.32 (2H, d, J=10 Hz), 5.86 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 7.18 (1H, t, J=4 Hz), 7.26-7.28 (2H, m).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 3607, 1732, 1598, 1466, 1266, 1006.

Espectro de masas m/z (FAB): 313 (M⁺+1).

(5) Ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoico

Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)-6-metilbencilfosfato de dialilo (1,22 g, 4,02 mmol) obtenido del ejemplo 22-(4) en acetona (25 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma reactivo de Jones (una mezcla de anhídrido crómico (5,34 g) y ácido sulfúrico concentrado (4,6 ml) diluido con agua hasta un volumen total de 20 ml; 6 ml, aproximadamente 16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se añadió a la misma 2-propanol (1 ml) para parar la reacción. Se separó por filtración el material insoluble, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se secó el residuo usando una bomba de vacío, y después se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 1:1) para dar el compuesto del título (905,3 mg, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro.

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.49 (3H, s), 4.43-4.55 (4H, m), 5.22 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.32 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5.53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.88 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7.34 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz).

5 Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2960, 1725, 1271, 1012.

Espectro de masas m/z (FAB): 327 ($M^+ + 1$).

10 (6) 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoato de (1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo

Se enfrió una disolución de ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoico (880 mg, 2,70 mmol) obtenido del ejemplo 22-(5) en diclorometano (15 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma N,N-dimetilformamida (15 μl) y cloruro de oxalilo (1,71 g, 13,5 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se obtuvo el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoílo según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12).

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (10 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (976,6 mg, 1,80 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 94,2 mg, 1,96 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoílo obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2 ~ 4:1) para dar el compuesto del título (1,0641 g, rendimiento del 69%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.51 (3H, s), 3.04 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.19 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.42-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.19 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.30 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.43-5.56 (4H, m), 5.83 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz), 5.82-5.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.86-6.99 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.48 (1H, td, $J=9$, 6 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1727, 1616, 1504, 1419, 1387, 1276, 1141, 1211.

Espectro de masas m/z (FAB): 851 ($M^+ + 1$).

40 (7) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metilbencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-metilbenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (592,2 mg, 0,70 mmol) obtenido del ejemplo 22-(6) con bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (24,4 mg, 0,035 mmol) e hidruro de tributilestano (706 mg, 2,43 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (323,2 mg, rendimiento del 57%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.41 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.58 (3H, s), 2.99 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.03 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.08 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.15 (1H, dd, $J=11$, 4 Hz), 5.30 (1H, dd, $J=11$, 4 Hz), 5.51 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.69 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.83 (1H, dd, $J=16$, 5 Hz), 6.55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.77 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.01-7.11 (3H, m), 7.27 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, td, $J=9$, 6 Hz), 7.77 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, s).

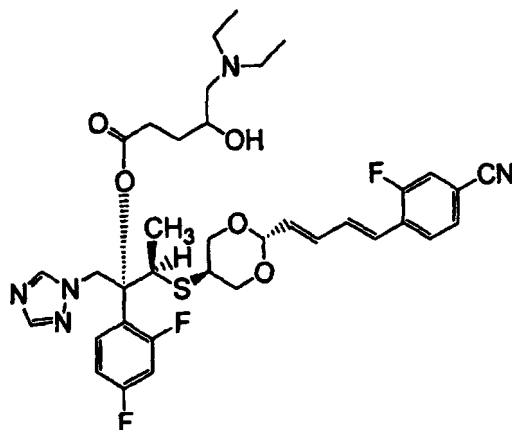
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2231, 1725, 1615, 1503, 1276, 1141, 1048, 974.

Espectro de masas m/z (FAB): 815 ($M^+ + 1$).

Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.3^\circ$ ($c=1.01$, MeOH).

Ejemplo 23

5-(N,N-Dietilamino)-4-hidroxivalerato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 4-48)



(1) 4-(Aliloxicarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerato de 4-metoxibencilo

Se disolvió 5-(N,N-dimetilaminometil)-tetrahidrofurano-2-ona (descrita en Bull. Soc. Chim. Fr., p. 401 (1953); 500 mg, 2,94 mmol) en una disolución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (3 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se secó la mezcla a presión reducida, y se obtuvo el residuo (670 mg) como un aceite incoloro. Se disolvió una parte del aceite obtenido (139 mg, $6,11 \times 10^{-4}$ mol) en dimetilformamida (0,8 ml), después se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (100 mg, $6,49 \times 10^{-4}$ mol) seguido por agitación a 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y después se añadieron a la misma cloroformiato de alilo (80 mg, $6,6 \times 10^{-4}$ mol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (5 mg). Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (5 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2) para dar el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 52%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.98 (6H, t, J=7 Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (1H, parecido a d, J=10 Hz), 5.34 (1H, parecido a d, J=18 Hz), 5.92 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR ν max neat cm^{-1} : 1743, 1614, 1516, 1257.

Espectro de masas m/z (FAB): 394 (M^+ +1).

(2) 4-(Aliloxicarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo]

A una mezcla de 4-(aliloxicarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerato de 4-metoxibencilo (120 mg, $3,05 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 23-(1) y anisol (0,1 ml) se añadió ácido trifluoracético (1,2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con tolueno y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (0,6 ml), y después se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,02 ml) y cloruro de oxalilo (100 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se concentró la disolución resultante a presión reducida para dar el cloruro de 4-(aliloxicarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerilo.

Se disolvió el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (346 mg, $6,38 \times 10^{-4}$ mol) descrito en el ejemplo 1 de referencia en N,N-dimetilformamida (2 ml), y se añadió al mismo hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 30 mg, $6,9 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de suspensión obtenida hasta 0°C, y después se añadió a la misma con agitación la cantidad total del cloruro de 4-(aliloxicarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerilo bruto obtenido anteriormente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enfriar, se dividió la mezcla entre acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro de amonio, y después se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (6 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 1:0 ~ 9:1) para dar el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 20%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.98 (3H, t, J=7 Hz), 0.99 (3H, t, J=7 Hz), 1.35 (3H, br d, J=7 Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (8H, m), 3.03 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.26 (1H, parecido a d, J=10 Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, parecido a d, J=18 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.94 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=7 Hz), 7.90 (1/2H, s), 7.906 (1/2H, s), 7.91 (1/2H, s), 7.92 (1/2H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2232, 1744, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 798 ($\text{M}^+ + 1$).

(3) 5-(N,N-Dietilamino)-4-hidroxicvalerato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (1,5 ml) el 4-(aliloxycarbonilo)-5-(N,N-dietilamino)valerato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (95 mg, $1,2 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 23-(2) y bis(trifenilfosfina)dicloropalladio (1 mg). A la mezcla se añadió lentamente hidruro de tributilestano (52 mg, $1,8 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos más, y se añadió hexano a la misma. Se separó el material insoluble aceitoso liberado eliminando el líquido sobrenadante lentamente. Se lavó el residuo insoluble dos veces con hexano. Se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (3 g) eluyente; acetato de etilo:metanol = 1:0 ~ 7:3, y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 92%) como un sólido amorfo incoloro.

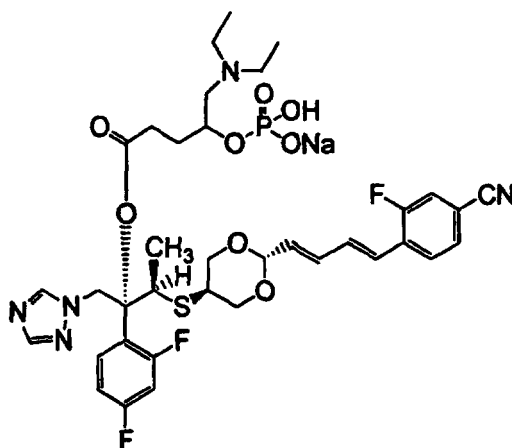
Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.03 (6H, t, J=7 Hz), 1.35 (3H, br d, J=7 Hz), 1.50-1.80 (2H, m), 2.25-2.70 (8H, m), 3.06 (1H, tt, J=12, 4 Hz), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52 (2H, t, J=12 Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.91-7.96 (2H, m).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 3430, 2232, 1742, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB): 714 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 24

4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-1-(N,N-dietilaminometil)-4-oxobutil-hidrogenofosfato de sodio (número de ejemplo 4-50)



ES 2 314 028 T3

(1) 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-5-(N,N-dietilamino)valerato de 4-metoxibencilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 23-(1), se disolvió 5-(N,N-dimetilaminometil)-tetrahydrofurano-2-ona (descrita en Bull. Soc. Chim. Fr., p. 401 (1953); 200 mg, 1,17 mmol) en una disolución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (1,17 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se secó la mezcla a presión reducida, después se disolvió el residuo aceitoso obtenido en dimetilformamida (1 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (200 mg, 1,28 mmol) seguido por agitación a 90°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y después se añadieron a la misma tetrazol (420 mg, 6,0 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino) fosfina (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 368 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente seguido por agitación durante 30 minutos. A la mezcla obtenida se añadió alcohol alílico (0,1 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora adicional, después se añadió a la misma hidropéroxido de terc-butilo (disolución de nonano aproximadamente 5 M, 0,4 ml, aproximadamente 2 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, y se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se dividió entre la fase orgánica y la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (6 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 1:0 ~ 9:1), y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (286 mg, rendimiento del 61%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.98 (6H, t, J=7 Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.40-2.55 (7H, m), 2.67 (1H, dd, J=13, 6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.40-4.60 (5H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 5.22 (2H, parecido a d, J=10 Hz), 5.34 (2H, parecido a d, J=18 Hz), 5.92 (2H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.29 (2H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1730, 1613, 1516, 1254.

Espectro de masas m/z (FAB): 470 (M⁺+1).

30

(2) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-1-(N,N-dietilaminometil)-4-oxobutilfosfato de dialilo

A una mezcla de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-5-(N,N-dietilamino)valerato de 4-metoxibencilo (275 mg, 5,75 x 10⁻⁴ mol) y anisol (0,2 ml) se añadió ácido trifluoracético (2,7 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 ml), y después se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,02 ml) y cloruro de oxalilo (200 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-5-(N,N-dietilamino)valerilo bruto.

Se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (624 mg, 1,15 mmol) obtenido del ejemplo 1 de referencia, después se añadió al mismo hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 52 mg, 1,2 mmol), y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de suspensión obtenida hasta 0°C, y se añadió a la misma con agitación todo el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oxi]-5-(N,N-dietilamino)valerilo bruto obtenido anteriormente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras enfriar, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro de amonio, después se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (12 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 1:0 ~ 9:1), y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 21%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.99 (3H, t, J=7 Hz), 1.00 (3H, t, J=7 Hz), 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.75-1.95 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.75 (8H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.65 (4H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.26 (2H, parecido a d, J=10 Hz), 5.25-5.45 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (2H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=7 Hz), 7.90-7.92 (2H, m).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1742, 1616, 1504.

Espectro de masas m/z (FAB) : 874 <M⁺+1).

65

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-1-(N,N-dietilaminometil)-4-oxobutil-hidrogenofosfato de sodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvieron en diclorometano (2 ml) el 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-1-(N,N-dietilaminometil)-4-oxobutilfosfato de dialilo (175 mg, $2,00 \times 10^{-4}$ mol) obtenido del ejemplo 24-(2) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (2 mg). Se añadió lentamente a la mezcla hidruro de tributilestano (145 mg, $5,0 \times 10^{-4}$ mol) a temperatura ambiente durante un periodo de 15 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante otros 10 minutos, se añadió hexano a la mezcla de reacción. Se separó el material aceitoso liberado insoluble eliminando el líquido sobrenadante lentamente. Adicionalmente, se lavó el residuo insoluble dos veces con hexano. Se disolvió el residuo aceitoso en metanol (2 ml), después se añadió al mismo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (0,5 ml), y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla homogénea resultante a presión reducida. Se disolvió el residuo en metanol, y se eliminó el material insoluble. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 10 g) (eluyente; agua:metanol = 1:1 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (80,2 mg, rendimiento del 46%) como un sólido incoloro.

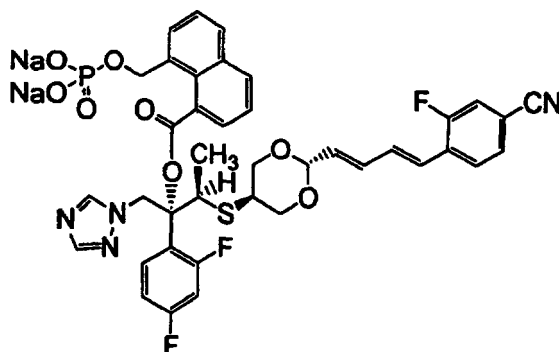
Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.95-1.20 (9H, m), 1.50-1.70. (2H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.50-3.45 (9H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.80-4.05 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 4.95-5.50 (4H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.20-6.35 (1H, m), 6.50-6.90 (3H, m), 7.05-7.50 (4H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.15 (1, m).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3411, 2232, 1741, 1616, 1504.

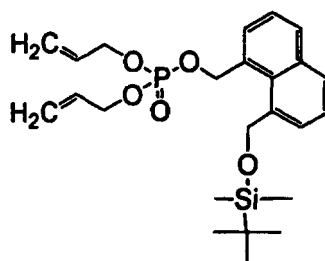
Espectro de masas m/z (FAB): 816 (M⁺+1).

Ejemplo 25

[8-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-1-naftil]metilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-41)



(1) [8-[(terc-Butildimetilsilil)oximetil]-1-naftil]metilfosfato de dialilo



Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(10), se hicieron reaccionar [8-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-1-naftil]metanol (descrito en Aust. J. Chem., 49, 793 (1996); 4,04 g, 13,4 mmol), tetrazol (2,34 g, 33,4 mmol), bis (aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,93 g, 16,0 mmol), e hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 1,8 g, 16 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (120 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5 ~ 1:2) para dar el compuesto del título (5,02 g, rendimiento del 81%) como un aceite incoloro.

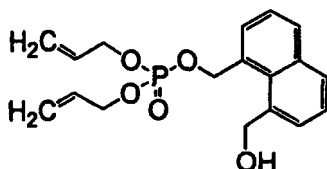
ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 4.37-4.45 (4H, m), 5.16 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.24 (2H, dq, $J=18$, 1 Hz), 5.25 (2H, s), 5.80 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.77-5.86 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 7.69 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 7.84 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.89 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1732, 1471, 1464, 1259, 1027, 999.

Espectro de masas m/z (FAB): 463 ($M^+ + 1$).

(2) [8-(Hidroximetil)-1-naftil]metilo fosfato de dialilo



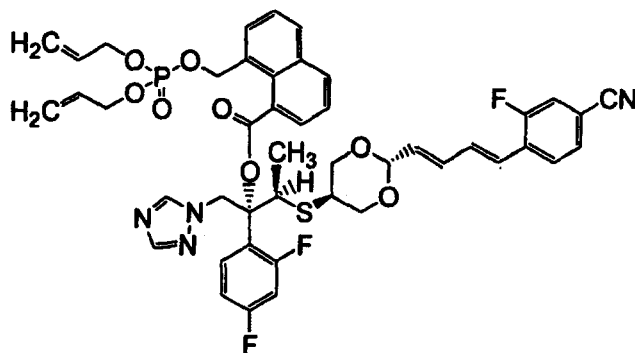
A una disolución de [8-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-1-naftil]metilfosfato de dialilo (5,01 g, 10,8 mmol) obtenido del ejemplo 25-(1) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano; 13,5 ml, 13,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (75 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:1 ~ 4:1) para dar el compuesto del título (2,22 g, rendimiento del 59%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.41-4.46 (4H, m), 5.18 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.26 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.82 (2H, d, $J=9$ Hz), 5.84 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7.47 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.49 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 7.71 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 7.88 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=7$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 3603, 1732, 1270, 1028, 990.

Espectro de masas m/z (FAB): 349 ($M^+ + 1$).

(3) 8-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-1-naftoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



A una disolución de [8-(hidroximetil)-1-naftil]metilfosfato de dialilo (1,1492 g, 3,30 mmol) en acetona (20 ml) obtenido del ejemplo 25-(2) se añadió reactivo de Jones (una mezcla de anhídrido crómico (5,34 g) y ácido sulfúrico concentrado (4,6 ml) diluido con agua hasta un volumen total de 20 ml; 5 ml, aproximadamente 13,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se enfrió hasta 0°C , y después se añadió a la misma 2-propanol (0,5 ml) para parar la reacción. Se separó por filtración el material insoluble, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se secó el residuo usando una bomba de vacío, y después se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 1:10 ~ 3:10) para dar el ácido 8-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-1-naftoico bruto como un aceite. Se disolvió el producto en diclorometano (10 ml), y después se añadieron al mismo cloruro de oxalilo (1 g, 7,88 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 μl). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se obtuvo el cloruro de 8-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-1-naftoilo bruto según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12). Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (5 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (542,7 mg, 1,0 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia,

10

15

Espectro de masas m/z (FAB): 887 ($M^+ + 1$).

20

25

35

40

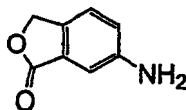
Rotación específica $[\alpha]_D^{25} + 63.0^\circ$ ($c=0.61$, MeOH).

45 Ejemplo 26

50



(1) 6-Amino-1(3H)-isobenzofuranona



5

10 Se disolvió 6-nitro-1(3H)-isobenzofuranona (9,9 g, 55 mmol) disponible comercialmente en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (60 ml), después se añadió a la misma un catalizador de paladio sobre carbono al 5% (1,5 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavó el sólido sucesivamente con acetato de etilo y metanol. Se combinaron los filtrados y lavados, y se concentró la disolución resultante a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,21 g) como un sólido cristalino. Se concentraron los lavados, y se cristalizó el residuo en un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano para dar una cantidad adicional del compuesto del título (0,95 g, rendimiento total del 87%).

15

20 Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.225 (2H, s), 7.060 (1H, parecido a d, J=2 Hz), 7.071 (1H, parecido a dd, J=9, 2 Hz), 7.288 (1H, d, J=9 Hz).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3473, 3372, 3278, 1735, 1631, 1504, 1330, 1059, 992.

25 (2) 6-Bromo-1(3H)-isobenzofuranona

Se disolvió 6-amino-1(3H)-isobenzofuranona (3,0 g, 20 mmol) obtenida del ejemplo 26-(1) en una mezcla de una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 47% (15 ml) y agua (15 ml), después se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadió lentamente a la misma una disolución de nitrito de sodio (1,45 g, 21 mmol) en agua (7 ml). Además, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de bromuro de cobre (I) (3,6 g, 25 mmol) disuelta en una disolución acuosa de ácido bromhídrico al 47% (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a 80°C durante 20 minutos. Tras enfriar la mezcla, se recogió el producto liberado por filtración y después se lavó con agua. Se disolvió el sólido marrón pálido obtenido en acetato de etilo, después se eliminó el material insoluble por filtración, y se lavó el filtrado sucesivamente con una disolución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado para dar el compuesto del título (3,57 g, rendimiento del 84%) como un sólido cristalino.

30

35

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.289 (2H, s), 7.391 (1H, d, J=8 Hz), 7.808 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.068 (1H, d, J=2 Hz).

40

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 1778, 1458, 1359, 1191, 1046, 998, 768.

Espectro de masas m/z (EI): 214, 212 (M⁺), 185, 183, 157, 155.

45

(3) 6-Metil-1(3H)-isobenzofuranona

Se disolvieron en hexametildisfosforamida (0,6 ml) tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (30 mg, 0,033 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (40 mg, 0,13 mmol), y tetrametilestano (600 mg, 3,35 mmol), y se añadió a los mismos 6-bromo-1(3H)-isobenzofuranona (144 mg, 0,676 mmol) obtenida del ejemplo 26-(2), después se calentó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente dos veces con agua y dos veces con una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (5 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1). Se concentraron las fracciones que contenían el compuesto objetivo, y se recrystalizó el sólido obtenido para dar el compuesto del título (88,3 mg, rendimiento del 88%) como un sólido cristalino.

50

55

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.472 (3H, s), 5.284 (2H, s), 7.376 (1H, d, J=8 Hz), 7.497 (1H, d, J=8 Hz), 7.721 (1H, s).

60

(4) Ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoico

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(5), se trató sucesivamente 6-metil-1(3H)-isobenzofuranona (2,22 g, 14,98 mmol) obtenida del ejemplo 26-(3) con hidróxido de sodio (una disolución acuosa 1 N; 14 ml, 14 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (2,58 g, 16,5 mmol), tetrazol (2,10 g, 30 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino) fosfina (5,52 g, 22,5 mmol), e hidróperóxido de terc-butilo para dar, tras la purificación mediante cromatografía en columna (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2 ~ 2:1), 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoato de 4-me-

65

ES 2 314 028 T3

toxibencilo. Además, se trató el producto con ácido trifluoroacético según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6) para dar, tras lavar con hexano, el compuesto del título (2,37 g, rendimiento del 48%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.396 (3H, s), 4.69 (4H, parecido a dd, J=7, 6 Hz), 5.246 (2H, parecido a dd, J=10, 1.5 Hz), 5.364 (2H, parecido a dd, J=17, 1.5 Hz), 5.590 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.938 (2H, ddt, J=17, 10, 7 Hz), 7.391 (1H, d, J=8 Hz), 7.545 (1H, d, J=8 Hz), 7.803 (1H, brs).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1695, 1267, 1167, 1030.

Espectro de masas m/z (FAB): 327 (M⁺+1).

(5) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se trató 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoato de 4-metoxibencilo (690 mg, 1,54 mmol) con ácido trifluoroacético para dar el ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoico como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4-(6), se trató el producto anterior con cloruro de oxalilo y N,N-dimetilformamida para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoilo como un producto bruto. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se trató 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (670 mg, 1,23 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia con hidruro de sodio y después se hizo reaccionar con el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoilo bruto (la cantidad total) obtenido anteriormente para dar, tras la purificación mediante cromatografía en columna, el compuesto del título (448 mg, rendimiento del 43%) como un material similar al caramelo, amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.452 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.382 (3H, s), 3.092 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.481 (1H, t, J=11 Hz), 3.537 (1H, t, J=11 Hz), 4.016 (1H, q, J=7 Hz), 4.132 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.221 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.47-4.6 (4H, m), 4.981 (1H, d, J=4 Hz), 5.208 (2H, parecido a dq, J=11, 1 Hz), 5.26-5.46 (5H, m), 5.543 (1H, d, J=15 Hz), 5.836 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.912 (1H, ddt, J=16, 11, 5 Hz), 5.917 (1H, ddt, J=16, 11, 5 Hz), 6.559 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.728 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.335 (1H, dd, J=10, 1-5 Hz), 7.34-7.44 (1H, m), 7.402 (2H, d, J=8 Hz), 7.513 (1H, br s), 7.561 (1H, d, J=8 Hz), 7.571 (1H, t, J=10 Hz), 7.925 (1H, s), 7.932 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1764, 1721, 1616, 1504, 1276.

Espectro de masas m/z (FAB) : 851 (M⁺+1).

(6) 2-[[[1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-4-metilbencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Se trató el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-5-metilbenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (420 mg, 0,494 mmol) obtenido del ejemplo 26-(5) con tetrakis(trifenilfosfina)paladio, trifenilfosfina, y pirrolidina en diclorometano según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18-(2). Se trató la mezcla de reacción según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18-(2), y se sometió el residuo obtenido mediante extracción a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.) (eluyente; agua:metanol =1:0 ~ 7:3). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se sometió el residuo a una resina de intercambio catiónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na) (eluyente; agua). Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida y se liofilizaron para dar el compuesto objetivo del título (298 mg, rendimiento del 74%) como un sólido incoloro amorfo.

Espectro RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.404 (3H, d, J=7 Hz), 2.327 (3H, s), 3.150 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.446 (1H, t, J=11 Hz), 3.565 (1H, t, J=11 Hz), 4.06 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.120 (1H, q, J=7 Hz), 4.22 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.015 (1H, d, J=4 Hz), 5.100 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.302 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.45 (1H, dd, J=14, 2 Hz), 5.625 (1H, d, J=14 Hz), 5.850 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.565 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.788 (1H, d, J=15 Hz), 7.024 (2H, parecido a t, J=ca.9 Hz), 7.092 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.45-7.6 (3H, m), 7.785 (1H, t, J=8 Hz), 7.955 (1H, d, J=8 Hz), 8.028 (1H, s), 8.330 (1H, s).

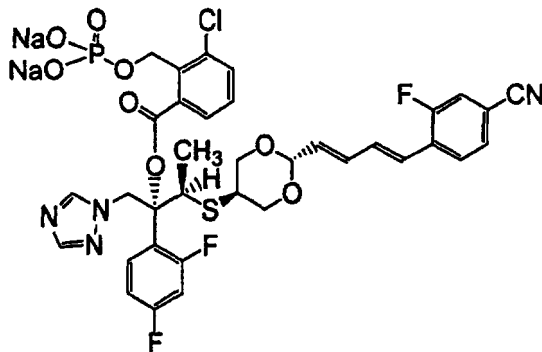
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3422, 2231, 1721, 1615, 1503, 1276, 1141, 1053, 975.

Espectro de masas m/z (FAB): 815 (M⁺+1).

Espectro de masas de alta resolución m/z (FAB): Calculado para C₃₆H₃₃F₃N₄O₈PSNa₂ (M⁺+1): 815.1504, Encontrado: 815.1506.

Ejemplo 27

2-Cloro-6-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5-45)



(1) Alcohol 2-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-6-clorobencílico

Se enfrió una disolución de 3-cloro-1,2-bencenodimetanol (descrito en J. Chem. Soc., p. 5050 (1952); 3,02 g, 17,5 mmol) en tetrahydrofurano (40 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma imidazol (1,19 g, 17,5 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (2,64 g, 17,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió agua a la misma, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5) para dar el compuesto del título (3,69 g, rendimiento del 73%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.13 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.93 (1H, t, J=7 Hz), 4.83 (2H, s), 4.86 (2H, d, J=7 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=8, 2 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2959, 2931, 1732, 1257, 1049, 839.

Espectro de masas m/z (FAB) : 287 (M⁺+1).

(2) 2-[(terc-Butildimetilsilil)oximetil]-6-clorobencilfosfato de dialilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(10), se hicieron reaccionar el alcohol 2-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-6-clorobencílico (3,66 g, 12,8 mmol) obtenido del ejemplo 27-(1), tetrazol (2,23 g, 31,9 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,91 g, 16,0 mmol), e hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo aproximadamente al 80%; Merck; 1,8 g, aproximadamente 16 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (200 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:5 ~ 2:3) para dar el compuesto del título (4,52 g, rendimiento del 79%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.51-4.55 (4H, m), 4.88 (2H, s), 5.23 (2H, br d, J=10 Hz), 5.30 (2H, d, J=7 Hz), 5.34 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=7 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2956, 2931, 1259, 1018, 989, 839.

Espectro de masas m/z (FAB): 447 (M⁺+1).

(3) 2-Cloro-6-(hidroximetil)bencilfosfato de dialilo

A una disolución de 2-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-6-clorobencilfosfato de dialilo (4,41 g, 9,87 mmol) obtenido del ejemplo 27-(2) en tetrahydrofurano (50 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (disolución de tetrahydrofurano 1 N; 10 ml, 10 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla, después se extrajo el producto con acetato de etilo, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 3:1) para dar el compuesto del título (2,71 g, rendimiento del 83%) como un aceite incoloro.

ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.49 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.47-4.51 (4H, m), 4.78 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.33 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.40 (2H, d, $J=9$ Hz), 5.89 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.37-7.40 (2H, m).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 3608, 1732, 1268, 1028, 987.

Espectro de masas m/z (FAB): 333 ($M^+ + 1$).

(4) Ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoico

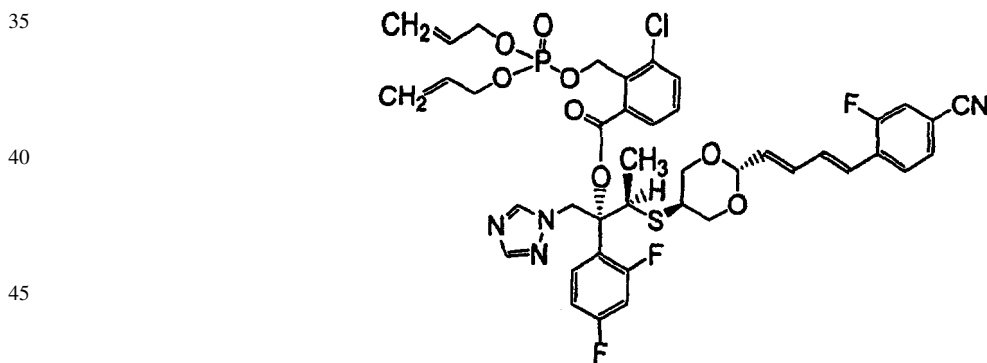
Se enfrió una disolución de 2-cloro-6-(hidroximetil)benzocilfosfato de dialilo (2,62 g, 7,88 mmol) obtenido del ejemplo 27-(3) en acetona (25 ml) hasta 0°C , y se añadió a la misma reactivo de Jones (una mezcla de anhídrido crómico (5,34 g) y ácido sulfúrico concentrado (4,6 ml) diluido con agua hasta un volumen total de 20 ml; 12 ml, aproximadamente 32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió a la misma 2-propanol (1 ml) para parar la reacción. Se separó por filtración el material insoluble, y después se concentró el filtrado a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se secó minuciosamente el residuo usando una bomba de vacío, y después se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 1:10 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (2,065 g, rendimiento del 76%) como un aceite marrón pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.50-4.62 (4H, m), 5.23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.34 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.64 (2H, dd, $J=7, 2$ Hz), 5.91 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2951, 1727, 1267, 1025.

Espectro de masas m/z (FAB): 347 ($M^+ + 1$).

(5) 2-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se enfrió una disolución del ácido 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoico (936,1 mg, 2,7 mmol) obtenido del ejemplo 27-(4) en diclorometano (15 ml) hasta 0°C , y después se añadieron a la misma N,N-dimetilformamida (15 μl) y cloruro de oxalilo (1,71 g, 13,5 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se trató según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12) para dar el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoílo bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(12), se hicieron reaccionar en tetrahidrofurano (10 ml) el 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (976,7 mg, 1,80 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 78,5 mg, 1,8 mmol), y el cloruro de 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoílo bruto obtenido anteriormente, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 5:1) para dar el compuesto del título (1136 mg, rendimiento del 72%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.02 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.07 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.18 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.45-4.58 (4H, m), 4.96 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.20 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.31 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J=15, 3$ Hz), 5.51 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=10, 6$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J=10, 6$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.85-5.94 (2H,

m), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.95 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.87-7.03 (2H, m), 7.32-7.50 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1732, 1504, 1276, 1140, 1019, 991.

Espectro de masas m/z (FAB): 871 ($\text{M}^+ + 1$).

(6) 6-Cloro-2-[[[(1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13), se hizo reaccionar el 2-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-clorobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (598,8 mg, 0,69 mmol) obtenido del ejemplo 27-(5) con bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (24,1 mg, 0,034 mmol) e hidruro de tributilestano (429,9 mg, 1,51 mmol), y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto objetivo del título como un aceite bruto. Se sometió el aceite bruto a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (174,8 mg, rendimiento del 30%) como un sólido incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.35 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.42 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.53 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.67 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, t, J=8 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.63 (1H, s).

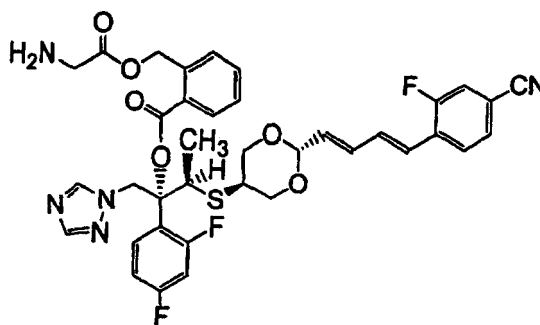
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2231, 1732, 1615, 1503, 1275, 1257, 1142, 1105, 1048, 974.

Espectro de masas m/z (FAB): 835 ($\text{M}^+ + 1$).

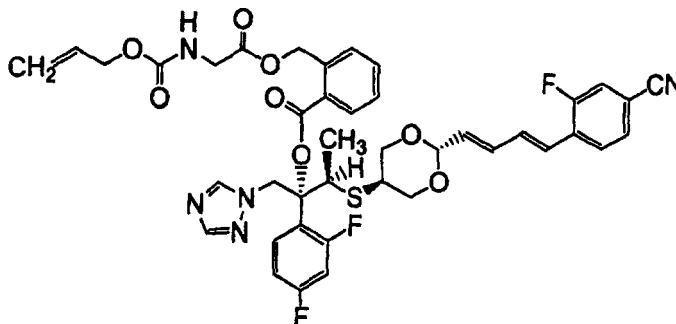
Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7.7^\circ$ (c=1.20, MeOH).

Ejemplo 28

2-[[2-(Aliloxicarbonilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5-2)



(1) 2-[[2-(Aliloxicarbonilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



ES 2 314 028 T3

Se enfrió una disolución de N-(aliloxicarbonil)glicina (descrita en Chem. Pharm. Bull., 48, 716 (2000); 600 mg, 3,77 mmol) en diclorometano (15 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma N,N-dimetilformamida (0,03 ml) y cloruro de oxalilo (0,6 g, 4,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió tolueno a la misma, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el cloruro de 2-(aliloxicarbonilamino) acetilo bruto.

Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (800 mg, 1,18 mmol) obtenido del ejemplo 17-(4) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino) piridina (366,5 mg, 3 mmol) y el cloruro de 2-(aliloxicarbonilamino)acetilo bruto obtenido anteriormente. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, y después se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2) para dar el compuesto del título (777,0 mg, rendimiento del 80%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.03-4.10 (3H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=5 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.21 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.30 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5.46-5.56 (3H, m), 5.60 (1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1724, 1504, 1274, 1258, 1140, 1051.

Espectro de masas m/z (ESI): 818 (M⁺+1).

(2) 2-[(2-Aminoacetoxi)metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

A una disolución de 2-[(2-(aliloxicarbonilamino)acetoxi)metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (366,9 mg, 0,449 mmol) obtenido del ejemplo 28-(1) en diclorometano (10 ml) se añadió bis(trifenilfosfina)dicloropalladio (15,7 mg, 0,022 mmol) a temperatura ambiente, y después se añadió gota a gota a la misma hidruro de tributilestano (156,8 mg, 0,54 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, y después se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (10 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar el compuesto objetivo del título (282,5 mg, rendimiento del 86%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (2H, s), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.47-5.57 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=10 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.53-7.59 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s)

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 734 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ -5.2° (c=1.11, CHCl₃).

A una disolución de 2-[(2-aminoacetoxi)metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (219,0 mg, 0,299 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 67 μ l, 0,27 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar la sal del ácido clorhídrico del compuesto objetivo del título (230 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, d, J=7 Hz), 3.03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=12 Hz), 3.52 (1H, t, J=12 Hz), 3.93 (2H, s), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.38 (1H, d, J=14 Hz), 5.42 (1H, d, J=14 Hz), 5.51 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.72 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.37-7.43 (3H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7 Hz), 8.09 (1H, s).

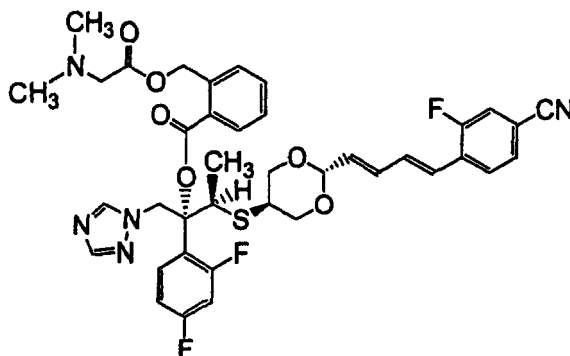
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1724, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (FAB): 734 [M⁺(base libre)+1].

Rotación específica [α]_D²⁵ -16.1° (c=1.13, CHCl₃).

Ejemplo 29

2-[[2-(N,N-Dimetilamino)acetoximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5A-2)



Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (640,7 mg, 0,95 mmol) obtenido del ejemplo 17-(4) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (254,5 mg, 2,1 mmol), N,N-dimetilglicina (117,2 mg, 1,14 mmol), y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (256,1 mg, 1,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo, y después se lavó la fase orgánica sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y después se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 100:3) para dar una mezcla del compuesto del título y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (368,1 mg, rendimiento del 51%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.79 (6H, s), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.27 (2H, s), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=5 Hz), 5.48 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.51 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.44 (1H, td, J=9, 7 Hz), 7.52-7.61 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1052, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 762 (M⁺+1).

A una disolución de 2-[[2-(N,N-dimetilamino)acetoximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (215,0 mg, 0,28 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 66 µl, 0,27 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida y se secó el residuo a vacío para dar la sal del ácido clorhídrico del compuesto objetivo del título (230 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.60 (6H, s), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48-3.57 (4H, m), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.22 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.45-5.53 (3H, m), 5.58 (1H, d, J=14 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=9 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s).

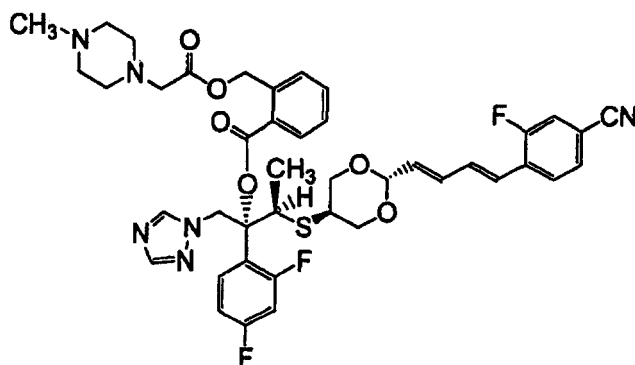
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 762 (M⁺(base libre)+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ -1.1° (c=1.07, CHCl₃).

Ejemplo 30

2-[[2-(4-Metil-1-piperazinil)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5A-9)



Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,104 g, 1,63 mmol) obtenido del ejemplo 17-(4) en diclorometano (25 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (299,1 mg, 2,45 mmol), ácido 2-(4-metil-1-piperazinil)acético (descrito en J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 387,3 mg, 2,45 mmol), y 1-etil-3-[3-(N,N-dimetilamino)propil]carbodiimida (625,5 mg, 3,26 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con diclorometano, y después se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar una mezcla del compuesto objetivo del título y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (865,2 mg, rendimiento del 65%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.29 (3H, s), 2.4-2.5 (4H, br s), 2.6-2.7 (4H, br s), 3.05 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.31 (2H, s), 3.50 (1H, t, J=12 Hz), 3.53 (1H, t, J=12 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7.27-7.46 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1051, 1140, 973.

Espectro de masas m/z (FAB): 817 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ +0.4° (c=0.99, CHCl₃).

Se enfrió una disolución de 2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (280 mg, 0,343 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 95 µl, 0,38 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo a vacío para dar la sal del monoácido clorhídrico del compuesto del título (298 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.43 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.87 (3H, s), 2.8-3.4 (8H, br), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (2H, s), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.06 (1H, q, J=7 Hz), 4.04-4.08 (2H, m), 4.17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.20 (1H, d, J=4 Hz), 5.46 (1H, d, J=14 Hz), 5.53 (1H, d, J=14 Hz), 5.58 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.46 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7.50-7.61 (3H, m), 7.63 (1H, qd, J=7, 1 Hz), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.34 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1050, 973.

Espectro de masas m/z (FAB): 817 [M⁺(base libre)+1].

Rotación específica [α]_D²⁵ -1.9° (c=0.97, CHCl₃).

ES 2 314 028 T3

Se enfrió una disolución de 2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (338,5 mg, 0,41 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 207 μ l, 0,83 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo a vacío para dar la sal del bisácido clorhídrico del compuesto del título (354 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

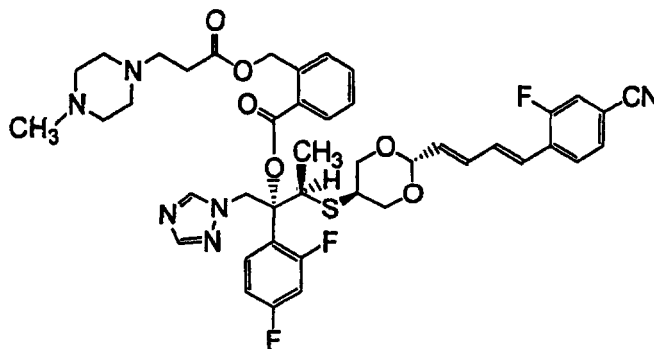
Espectro RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.76 (3H, s), 2.82-2.92 (2H, br), 2.99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.06-3.16 (4H, br), 3.41 (2H, br d, J=15 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.65-3.75 (2H, br), 3.79 (1H, q, J=7 Hz), 3.96 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.07 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.39 (1H, d, J=13 Hz), 5.40 (1H, d, J=14 Hz), 5.49 (1H, d, J=13 Hz), 5.56 (1H, d, J=14 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.82 (1H, d, J=16 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.55 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.60 (1H, d, J=7 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 7.84-7.89 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, s).

Espectro de masas m/z (FAB): 817 [M^+ (base libre)+1].

Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ -3.1° (c=1.87, $CHCl_3$).

Ejemplo 31

2-[[3-(4-Metil-1-piperazinil)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (número de ejemplo 5A-19)



Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (993,3 mg, 1,47 mmol) obtenido del ejemplo 17-(4) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (358,7 mg, 2,94 mmol), ácido 3-(4-metil-1-piperazinil)propiónico (descrito en J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 454,8 mg, 2,64 mmol), y 1-etil-3-[3-(N,N-dimetilamino)propil]carbodiimida (619,0 mg, 3,23 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con diclorometano, y después se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar una mezcla del compuesto objetivo del título y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Se sometió la mezcla a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar el compuesto objetivo del título (576,1 mg, rendimiento del 47%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.3-2.5 (4H, br), 2.28 (3H, s), 2.4-2.6 (4H, br), 2.61 (2H, t, J=7 Hz), 2.75 (2H, t, J=7 Hz), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.04-4.20 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=4 Hz), 5.43-5.56 (4H, m), 5.64 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.32-7.46 (4H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.94 (1H, s).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1615, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (ESI) : 831 (M^+ +1).

Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ -1.4° (c=0.91, $CHCl_3$).

ES 2 314 028 T3

Se enfrió una disolución de 2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (288,9 mg, 0,35 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 87 µl, 0,35 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo a vacío para dar la sal del monoácido clorhídrico del compuesto del título (289,5 mg, rendimiento del 95%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.68 (6H, br), 2.90 (9H, br), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.44-5.57 (4H, m), 5.84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1614, 1503, 1273, 1257, 1139, 1050, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 831 [M⁺(base libre)+1].

Rotación específica [α]_D²⁵ -4.2° (c=1.08, CHCl₃).

Se enfrió una disolución de 2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (260 mg, 0,31 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 156 µl, 0,63 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo a vacío para dar la sal del bisácido clorhídrico del compuesto del título (277 mg, rendimiento del 98%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.76 (4H, br), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.38 (12H, br), 3.43 (1H, t, J=11 Hz), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.80 (1H, q, J=7 Hz), 3.95 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.37 (1H, d, J=15 Hz), 5.40 (1H, d, J=14 Hz), 5.46 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.82 (1H, d, J=16 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 7.83-7.89 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, s).

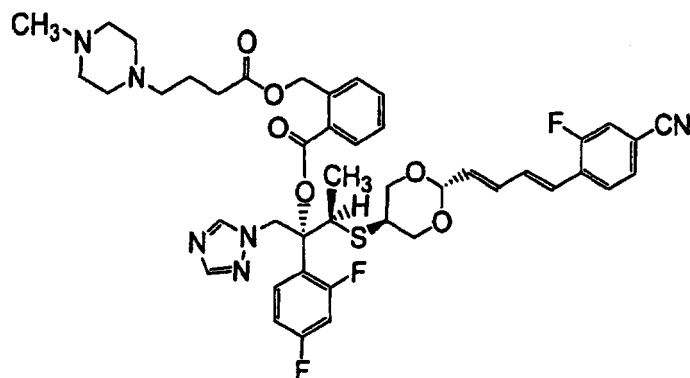
Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1615, 1503, 1273, 1257, 1139, 1050, 972.

Espectro de masas m/z (ESI): 831 [M(base libre)+1].

Rotación específica [α]_D²⁵ -5.3° (c=1.07, CHCl₃).

Ejemplo 32

2-[[4-(4-Metil-1-piperazinil)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (número de ejemplo 5A-29)



Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,07 g, 1,58 mmol) obtenido del ejemplo 17-(4) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (386,1 mg, 3,16 mmol), ácido 4-(4-metil-1-piperazinil)butanoico (descrito en J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 529,5 mg, 2,84 mmol), y 1-etil-3-[3-(N,N-dimetilamino)propil]carbodiimida (666,8 mg, 3,48 mmol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con diclorometano, y después se lavó la fase

orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar una mezcla del compuesto objetivo del título y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (901,1 mg, rendimiento del 67%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 1.85 (2H, quint., $J=7$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.3-2.6 (8H, br), 2.37 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.45 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30-5.56 (4H, m), 5.85 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6-7.3 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1503, 1357, 1257, 1139, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 845 ($\text{M}^+ + 1$).

Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.8° ($c=1.06$, CHCl_3).

Se enfrió una disolución de 2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (290,5 mg, 0,34 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C , y se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 86 μl , 0,35 mmol), y después se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar la sal del mono-ácido clorhídrico del compuesto del título (305,1 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 1.90 (2H, br), 2.47 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.6-2.8 (13H, br d), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.15 (1H, m), 4.18 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.46-5.53 (2H, m), 5.55 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.40-7.47 (3H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, s).

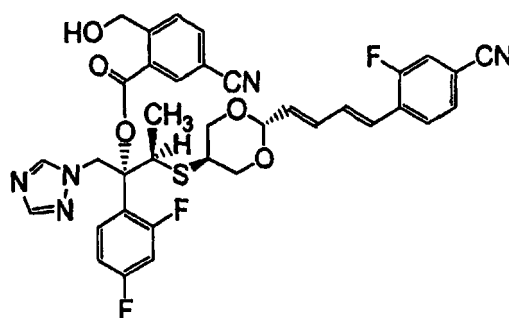
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1503, 1274, 1256, 1139, 1051, 973.

Espectro de masas m/z (ESI): 845 [$\text{M}(\text{base libre})^+ + 1$].

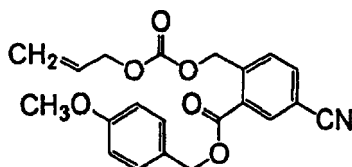
Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -4.5° ($c=0.89$, CHCl_3).

Ejemplo 33

5-Ciano-2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (número de ejemplo 5A-75)



(1) 2-[(Aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoato de 4-metoxibencilo



ES 2 314 028 T3

Se disolvió 1-oxo-1,3-dihidroisobenzofurano-6-carbonitrilo (3,01 g, 18,9 mmol) obtenido del ejemplo 5-(2) en un disolvente mixto (200 ml) de tetrahidrofurano-metanol (3:1), y se añadió al mismo una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,004 N; 17,4 ml, 17,4 mmol) durante un periodo de 10 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se secó el residuo resultante usando una bomba de vacío. Se disolvió el sólido obtenido en N,N-dimetilformamida (40 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (2,96 g, 18,9 mmol). Se calentó la mezcla a 70-80°C durante 1 hora. Tras enfriar la mezcla hasta 0°C, se añadió a la misma diclorometano (40 ml), y se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (5,78 g, 47,3 mmol) y cloroformiato de alilo (4,56 g, 37,9 mmol), después se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se secó la mezcla resultante sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto del título (3,11 g, rendimiento del 43%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.83 (3H, s), 4.67 (2H, br d, J=6 Hz), 5.31 (2H, s), 5.31 (1H, d, J=10 Hz), 5.39 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.66 (2H, s), 5.96 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.70 (1H, d, J=8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.30 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2236, 1725, 1296, 1256.

Espectro de masas m/z (FAB): 381 (M⁺).

(2) Ácido 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoico

Se enfrió una mezcla de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoato de 4-metoxibencilo (3 g, 7,9 mmol) y anisol (3,5 g) hasta 0°C, y se añadió a la misma ácido trifluoracético (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (35 g) (eluyente; diclorometano:acetato de etilo = 1:1) para dar el compuesto del título (1,95 g, rendimiento del 95%) como un sólido incoloro (p.f. 81-83°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.70 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.32 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.41 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.71 (2H, s), 5.97 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.89 (1H, d, J=8 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.44 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2236, 1754, 1700, 1278, 1251.

Espectro de masas m/z (FAB): 262 (M⁺+1).

(3) 2-[(Aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo]

Se disolvió en diclorometano (40 ml) el ácido 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoico (1,6 g, 6,12 mmol) obtenido del ejemplo 33-(2), y N,N-dimetilformamida (0,05 ml) y se añadieron a los mismos cloruro de oxalilo (2 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el cloruro de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoílo bruto.

Se llevó a cabo una reacción según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2) usando 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (2,56 g, 4,7 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 246,7 mg, 5,65 mmol), y cloruro de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoílo obtenido anteriormente. Se sometió el producto bruto obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 4:1) para dar una mezcla (2,67 g) del compuesto del título y 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (material de partida). El porcentaje del compuesto del título era aproximadamente un 80%.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃, señales seleccionadas en relación al compuesto objetivo) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.19 (2H, m), 4.67 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.31 (1H, br d, J=10 Hz), 5.29 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.49 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=14 Hz), 5.62 (1H, d, J=14 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, d, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.90-6.96 (3H, m), 7.32-7.60 (3H, m), 7.77 (1H, t, J=9 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro de masas m/z (FAB): 786 (M⁺+1).

(4) 5-Ciano-2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (compuesto objetivo del título)

Se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 11-(4) usando una mezcla (583,2 mg, razón de componentes aproximadamente 8:2) de 2-[(aliloxicarbonil)oximetil]-5-cianobenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo y 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo obtenido del ejemplo 33-(3), bis(trifenilfosfina)dicloropalladio (13 mg), e hidruro de tributilestano (184 mg, 0,63 mmol). Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 4:0) para dar el compuesto objetivo del título (293,6 mg, rendimiento del 56%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.03 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3.09 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.55 (2H, t, $J=12$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.91 (2H, t, $J=7$ Hz), 5.01. (1H, d, $J=5$ Hz), 5.50 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.51 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 7.37 (1H, td, $J=9$, 6 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.86-7.88 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, s).

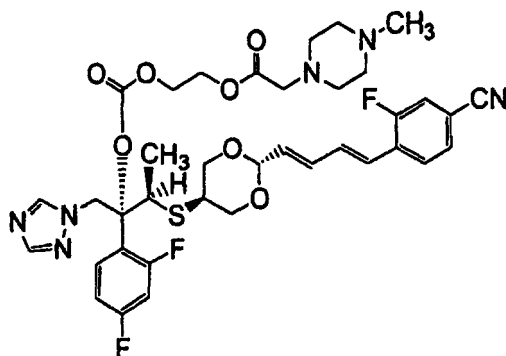
Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2232, 1730, 1504, 1276, 1142, 1049.

Espectro de masas m/z (FAB): 702 ($M^+ + 1$).

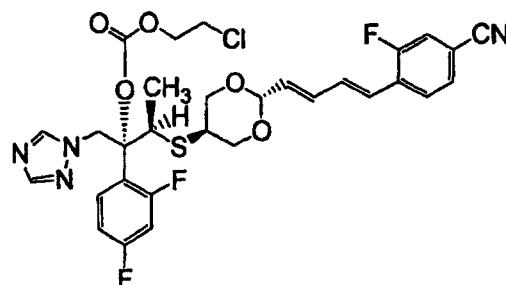
Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ -21.9° ($c=0.98$, CHCl_3).

Ejemplo 34

2-[(4-Metil-1-piperazinil)acetoxi]etilcarbonato de [1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (número de ejemplo 4A-13)



(1) 2-Cloroetilcarbonato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se enfrió una mezcla de hidruro de potasio (dispersión al 30% en aceite mineral; 739 mg, 5,53 mmol) y tetrahydrofurano (8 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (1,00 g, 1,84 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia con agitación, después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, y después se añadió a la misma una mezcla de cloroformiato de 2-cloroetilo (315 mg, 2,21 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml) con agitación. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente

durante 18 horas. Tras enfriar, se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua, y se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (1,06 g, rendimiento del 88%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.04 (1H, m), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.73 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.88 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.19 (1H, ddd, $J=11$, 4, 2 Hz), 4.32 (1H, ddd, $J=11$, 4, 2 Hz), 4.33-4.81 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.72 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.76-6.96 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=11$, 2 Hz), 7.39 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.97 (1H, s).

Espectro de masas m/z (FAB) : 649 ($M^+ + 1$).

Espectro de masas de alta resolución m/z (FAB; adición de una solución acuosa de yoduro de sodio): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_4\text{ClF}_3\text{SNa}$ ($M^+ + \text{Na}$): 671.1318, Encontrado : 671.1329.

(2) 2-(4-Metil-1-piperazinil)acetato de cesio

Se enfrió una disolución de ácido 2-(4-metil-1-piperazinil)acético (descrito en J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 2,5 g, 16 mmol) en agua (30 ml) hasta 0°C , y se añadió a la misma carbonato de cesio (2,6 g, 7,9 mmol) con agitación, después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto del título (4,49 g, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo pálido.

(3) 2-[(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]etilcarbonato de (1R,2R)-2-[(trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

Se enfrió una disolución de 2-(4-metil-1-piperazinil)acetato de cesio (939 mg, 6,0 mmol) obtenido del ejemplo 34-(2) en N,N-dimetilformamida (5 ml) hasta 0°C , y se añadieron a la misma una disolución de 2-cloroetilcarbonato de [1R,2R)-2-[(trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (700 mg, 1,1 mmol) obtenido del 34-(1) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y 18-corona-6 (910 mg, 3,2 mmol) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se calentó hasta 40°C y se agitó durante 3 horas. Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 34-(1), se trató la mezcla de reacción para dar un residuo aceitoso. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto del título (568 mg, rendimiento del 68%) como un aceite amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 3.02 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.27 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.49 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.85 (1H, q, $J=1$ Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.27-4.44 (5H, m), 4.97 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.39 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=17$ Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10$, 2 Hz), 7.39-7.48 (2H, m), 7.57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, s).

Espectro de masas m/z (FAB): 771 ($M^+ + 1$).

Espectro de masas de alta resolución m/z (FAB): Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_6\text{F}_3\text{S}$ ($M^+ + 1$): 771.2788, Encontrado: 771.2751.

Se disolvió el compuesto (565 mg, 0,73 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (12 ml), y se enfrió la disolución hasta 0°C , después se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (disolución de acetato de etilo 4 N; 183 μl , 0,73 mmol) con agitación. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se disolvió el residuo en agua (18 ml) a 0°C , y se liofilizó la disolución para dar la sal del ácido clorhídrico del compuesto objetivo del título (590 mg, rendimiento del 92%) como un sólido amarillo pálido.

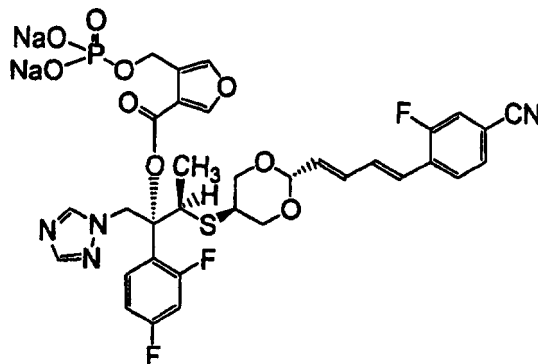
Espectro RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.25-3.20 (11H, m), 2.91 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.42 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.44 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.57 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.04 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.13 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.28 (2H, t, $J=3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J=3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.27 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.45 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.82 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, $J=13$, 6, 2 Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 7.84-7.90 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.71 (1H, bs).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 2230, 1751, 1615, 1504.

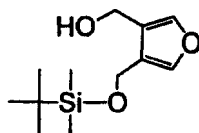
Espectro de masas m/z (FAB): 771 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 35

[4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-furil]metilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5C-18)



(1) [4-[(terc-Butildimetilsilil)oximetil]-3-furil]metanol



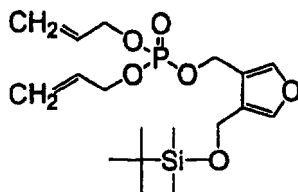
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21-(2), se hizo reaccionar 3,4-furanodimetanol (descrito en J. Org. Chem., 65, 6153 (2000); 3,4 g, 26,5 mmol) con imidazol (1,80 g, 26,4 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (4,00 g, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y se trató la mezcla de reacción para dar una mezcla del compuesto del título, 3,4-furanodimetanol y 3,4-bis[(terc-butildimetilsilil)oximetil]furano. Se sometió la mezcla a cromatografía en una columna de gel de sílice (50 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:17 ~ 4:16) para dar el compuesto del título (3,20 g, rendimiento del 50%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.125 (6H, s), 0.916 (9H, s), 3.177 (1H, t, J=6 Hz), 4.522 (2H, d, J=6 Hz), 4.640 (2H, s), 7.317 (1H, s), 7.371 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 3449, 2956, 2931, 2859, 1471, 1258, 1040.

Espectro de masas m/z (FAB): 243 (M^+ +1).

(2) [4-[(terc-Butildimetilsilil)oximetil]-3-furil]metilfosfato de dialilo



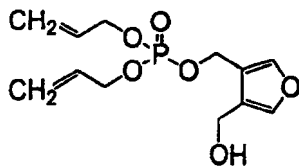
Se hizo reaccionar [4-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-3-furil]metanol (174 mg, 0,72 mmol) obtenido del ejemplo 35-(1) en diclorometano (3 ml) con tetrazol (61 mg, 0,87 mmol), bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (265 mg, 1,08 mmol), e hidróperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 135 mg, 1,2 mmol) según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(10). Se sometió el residuo aceitoso obtenido mediante extracción a cromatografía en una columna de gel de sílice (5 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (273 mg, rendimiento del 93%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.083 (6H, s), 0.908 (9H, s), 4.55-4.55 (4H, m), 4.627 (2H, s), 5.003 (2H, d, J=8, 2 Hz), 5.328 (2H, dd, J=10.4, 1.2 Hz), 5.340 (1H, dddd, J=17, 1.5, 1.5, 1.2 Hz), 5.912 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 7.328 (1H, s), 7.447 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 1258, 1010.

Espectro de masas m/z (FAB): 403 (M^+ +1).

(3) [4-[(Hidroximetil)-3-furil]metilfosfato de dialilo



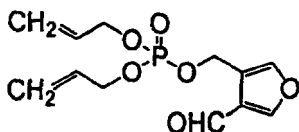
Se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) el [4-[(terc-butildimetilsilil)oximetil]-3-furil]metilfosfato de dialilo obtenido del ejemplo 35-(2), y se añadió al mismo una mezcla de fluoruro de tetrabutilamonio (disolución de tetrahidrofurano 1 N; 1,34 ml, 1,34 mmol) y ácido acético (48 mg, 0,80 mmol) con agitación en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se dividió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (5 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (148 mg, rendimiento del 76%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.168 (1H, parecido a t, J =ca. 6 Hz), 4.523 (4H, td, J =7, 1.2 Hz), 4.580 (2H, d, J =6 Hz), 5.050 (2H, d, J =9.5 Hz), 5.255 (2H, parecido a dd, J =10, ca. 1.2 Hz), 5.350 (2H, parecido a dt, J =17, ca. 1.2 Hz), 5.917 (2H, ddt, J = 17, 10, 6 Hz), 7.414 (1H, s), 7.483 (1H, s).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 3401, 1602, 1554, 1462, 1424, 1267, 1022.

Espectro de masas m/z (FAB): 289 ($\text{M}^+ + 1$).

(4) (4-Formil-3-furil)metilfosfato de dialilo



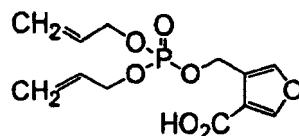
Se disolvió en diclorometano (2 ml) el [4-[(hidroximetil)-3-furil]metilfosfato de dialilo (113 mg, 0,39 mmol) obtenido del ejemplo 35-(3), y se añadió al mismo dióxido de manganeso activado (0,52 g, 6,0 mmol) enfriando con hielo, después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se dejó reposar la mezcla resultante durante la noche (14 horas), y después se añadió a la misma adicionalmente dióxido de manganeso activado (40 mg, 0,46 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró con succión para eliminar los sólidos. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se sometió el residuo obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (3 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2 ~ 1:0) para dar el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 90%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.569 (4H, parecido a dd, J =7, 6 Hz), 5.245 (2H, parecido a dd, J^* =6, 1 Hz), 5.259 (2H, parecido a dd, J =11, 1 Hz), 5.369 (2H, parecido a dd, J =17, 1 Hz), 5.943 (2H, d, J =17, 11, 6 Hz), 7.569 (1H, br s), 8.046 (1H, d, J =1.6 Hz), 9.971 (1H, s).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 1689, 1544, 1273, 1147, 1027.

Espectro de masas m/z (EI): 287 ($\text{M}^+ + 1$).

(5) Ácido 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoico



Se disolvieron en alcohol terc-butílico (2,70 ml) el (4-formil-3-furil)metilfosfato de dialilo (97 mg, 0,34 mmol) obtenido del ejemplo 35-(4) y 2-metil-2-butenol (1,18 g, 19,9 mmol), y después se añadieron al mismo una disolución de clorito sódico (122 mg, 1,35 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (1,034 g, 6,76 mmol) disuelto en

ES 2 314 028 T3

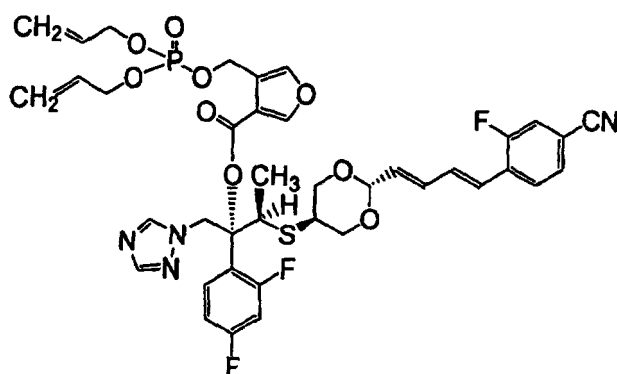
agua (1,2 ml) con agitación en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 2 horas calentando espontáneamente hasta temperatura ambiente, y se dividió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de cloruro de sodio, después se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (2 g) (eluyente; acetato de etilo) para dar el compuesto del título (74 mg, rendimiento del 72%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.572 (4H, parecido a dd, $J=7$, 6 Hz), 5.25 (4H, parecido a d, $J=9$ Hz), 5.367 (2H, parecido a dd, $J=17$, 1.4 Hz), 5.940 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7.533 (1H, d, $J=\text{ca. } 1.4$ Hz), 8.059 (1H, d, $J=\text{ca. } 1.7$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1736, 1697, 1549, 1269, 1149, 1029.

Espectro de masas m/z (EI): 303 ($M^+ + 1$).

(6) 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



Se disolvió en diclorometano (10 ml) el ácido 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoico (500 mg, 1,65 mmol) obtenido del ejemplo 35-(5), y se añadieron al mismo N,N-dimetilformamida (0,03 ml) y cloruro de oxalilo (0,7 g, 5,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió tolueno a la misma, después se separó el disolvente por destilación a presión reducida para dar el cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoilo bruto.

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 13-(2), se hicieron reaccionar 4-[(1E,3E)-4-[trans-2-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (690,5 mg, 1,27 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia, hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 66,5 mg, 1,52 mmol), y cloruro de 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoilo bruto, y se trató la mezcla de reacción para dar, tras la extracción, el compuesto del título como un aceite bruto. Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 2:1 ~ 9:1) para dar el compuesto del título (740,8 mg, rendimiento del 70%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, dd, $J=7$ 2 Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.53 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.22 (2H, m), 4.53 (4H, br t, $J=7$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.10-5.18 (2H, m), 5.25 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.35 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.40 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5.47 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, dd, 8, 1 Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.92 (2H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2230, 1727, 1615, 1504, 1276, 1258, 1143, 1051, 1021, 973.

Espectro de masas m/z (FAB): 827 ($M^+ + 1$).

(7) [4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-furil]metilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Se disolvió en diclorometano (20 ml) el 4-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-3-furoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (740 mg, 0,895 mmol) obtenido del ejemplo 35-(6), y, agitando, se añadieron al mismo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (31 mg, 0,027 mmol) y pirrolidina (1,27 g, 17,9 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se diluyó con tolueno, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil

ES 2 314 028 T3

75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluyente; agua:acetonitrilo = 3:1 ~ 7:3). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se sometió el residuo a una resina de intercambio catiónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na preparada usando una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio; 5 ml) (eluyente; agua). Se concentraron las fracciones recogidas a presión reducida y se liofilizaron para dar el compuesto objetivo del título (618,5 mg, rendimiento del 87%) como un sólido incoloro amorfo.

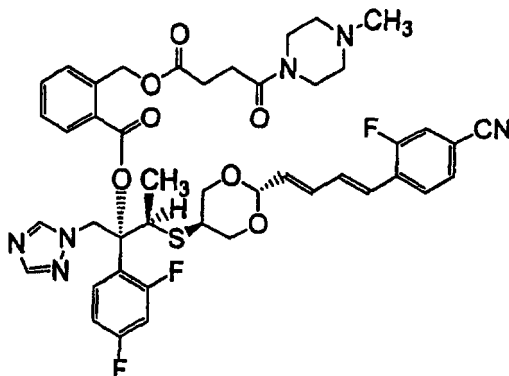
Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.38 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.07 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.16 (2H, dd, J=11, 5 Hz), 4.98 (1H, ddd, J=15, 6, 1 Hz), 5.03 (1H, ddd, J=15, 6, 1 Hz), 5.05 (1H, d, J=4 Hz), 5.51 (2H, s), 5.88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.69 (1H, q, J=2 Hz), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=1 Hz), 8.27 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1726, 1615, 1503, 1143, 1101, 1052, 975.

Espectro de masas m/z (ESI): 745 [M(parte no sódica)+1].

Ejemplo 36

2-[[4-(4-Metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5A-20)



Se enfrió una disolución de 2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,11 g, 1,64 mmol) obtenido del ejemplo 17 en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y después se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (400,7 mg, 3,28 mmol), ácido 4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutanoico (descrito en Bioorg. Med. Chem., 8, 2693 (2000); 590,4 mg, 2,95 mmol), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (691,8 mg, 3,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con diclorometano, y se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar una mezcla (aproximadamente 1,4 g) del compuesto objetivo del título y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Se purificó una parte (0,95 g) de la mezcla mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (796,0 mg, rendimiento del 55%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46. (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.31 (3H, s), 2.36 (2H, t, J=5 Hz), 2.40 (2H, t, J=5 Hz), 2.65-2.68 (2H, m), 2.76-2.78 (2H, m), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48-3.56 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=5 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.46 (1H, d, J=15 Hz), 5.47 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=8 Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.97 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1645, 1503, 1274, 1257, 1141, 1051.

Espectro de masas m/z (FAB): 859 (M⁺+1).

Se enfrió una disolución de 2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)

ES 2 314 028 T3

metil]propilo (288,6 mg, 0,34 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y se añadió al mismo cloruro de hidrógeno (4 mol/l de disolución acetato de etilo; 74 μ l, 0,30 mmol) seguido por agitación a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo a vacío para dar la sal del monoácido clorhídrico del compuesto del título (296,6 mg, rendimiento del 99%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

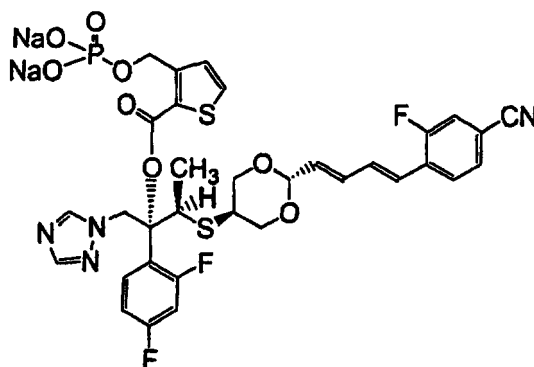
Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.6-3.1 (13H, br), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.9-4.0 (2H, br), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4:14-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.41 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.48 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5.55 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.84 (1H, dd, $J=16$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.86 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, s).

Espectro IR v max-KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1652, 1503, 1419, 1274, 1257, 1140, 1051, 974.

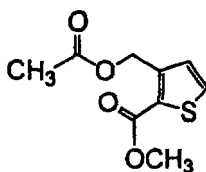
Espectro de masas m/z (FAB): 859 $[\text{M}^* (\text{base libre})+1]$.

Ejemplo 37

[2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-tienil]metilfosfato de disodio (sal de disodio de número de ejemplo 5C-48)



(1) 3-(Acetoximetil)-2-tenoato de metilo



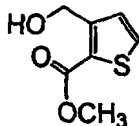
A una disolución de 3-(bromometil)-2-tenoato de metilo (descrito en Tetrahedron Lett., 22, 5097-5100, (1981); 6,80 g, 28,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se añadió acetato de sodio (7,12 g, 86,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución de tampón fosfato (pH 7, 100 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica tres veces con agua, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en una columna de gel de sílice (150 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:10 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (4,89 g, rendimiento del 79%) como un sólido incoloro (mp. 42-43°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.13 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=5$ Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 1742, 1707, 1439, 1416, 1353, 1261, 1249, 1229.

Espectro de masas m/z (EI): 214 (M^+).

(2) 3-(Hidroximetil)-2-tenoato de metilo



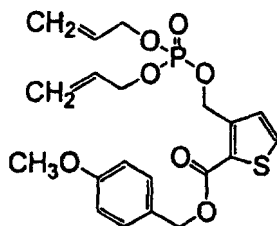
A una disolución de 3-(acetoximetil)-2-tenoato de metilo (4,89 g, 22,8 mmol) obtenido del ejemplo 37-(1) en metanol (60 ml) se añadió carbonato de potasio (157,7 mg, 1,14 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución de tampón fosfato (pH 7, 20 ml) y se evaporó el metanol a presión reducida. Se extrajo el producto con acetato de etilo, y después se evaporó el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (90 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar el compuesto del título (3,94 g, rendimiento cuantitativo) como cristales en forma de aguja (p.f. 35-36°C).

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.78 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.84 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=5$ Hz).

Espectro IR ν max KBr cm^{-1} : 1710, 1536, 1438, 1417, 1269, 1080.

Espectro de masas m/z (EI): 172 (M^+).

(3) 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoato de 4-metoxibencilo



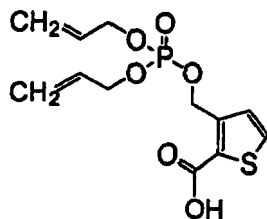
Se disolvió 3-(hidroximetil)-2-tenoato de metilo (3,03 g, 17,6 mmol) obtenido de 37-(2) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (5 ml), y se añadió al mismo hidróxido de sodio (disolución acuosa 1,004 N; 16,1 ml, 16,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó hasta 50°C, y se agitó durante 1 hora adicional. Se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un residuo sólido. Se disolvió el residuo en N,N-dimetilformamida (30 ml), y se añadió al mismo cloruro de 4-metoxibencilo (2,75 g, 17,6 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 1,5 horas, y después se enfrió hasta 0°C y se añadió a la misma diclorometano (30 ml). A la mezcla se añadieron tetrazol (3,08 g, 44,0 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 6,47 g, 26,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos, después se añadió metanol (0,5 ml) a la misma seguido por agitación durante otros 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió hidroperóxido de terc-butilo (disolución de peróxido de di-terc-butilo al 80%; Merck; 2,7 g, 24 mmol), y se agitó la mezcla durante 30 minutos, y después se añadieron a la misma una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio, después se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica tres veces con agua, y se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (100 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 1:2 ~ 3:2) para dar el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 36%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.81 (3H, s), 4.55 (4H, t, $J=7$ Hz), 5.23-5.28 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.33-5.40 (2H, m), 5.47 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=5$ Hz).

Espectro IR ν max CHCl_3 cm^{-1} : 1705, 1613, 1516, 1424, 1267, 1250, 1035, 989.

Espectro de masas m/z (FAB): 439 (M^++1).

(4) Ácido 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoico



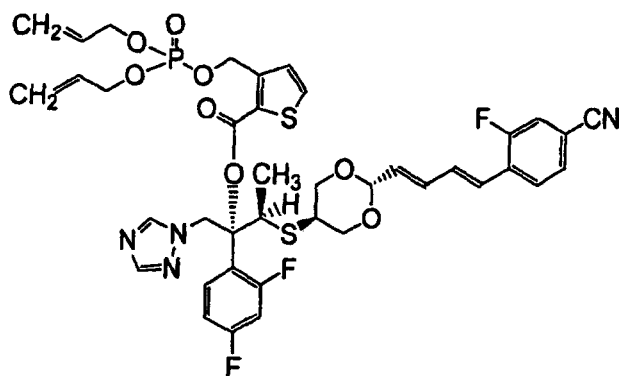
Se enfrió una mezcla de 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoato de 4-metoxibencilo (2,79 g, 6,36 mmol) obtenido del 37-(3) y anisol (4 g) hasta 0°C, y se añadió a la misma ácido trifluoroacético (10 ml). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 20 minutos, después se añadió tolueno a la misma seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en una columna de gel de sílice (25 g) (eluyente; acetato de etilo:diclorometano = 1:1) para dar el compuesto del título (1,57 g, rendimiento del 78%) como un aceite.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.59 (4H, m), 5.26 (2H, br d, J=10 Hz), 5.37 (2H, br d, J=17 Hz), 5.53 (2H, d, J=8 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.28 (1H, d, J=5 Hz), 7.54 (1H, d, J=5 Hz).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 1679, 1543, 1432, 1273, 1033, 989.

Espectro de masas m/z (FAB) : 319 (M⁺+1).

(5) 3-[[bis(Aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo



A una disolución de ácido 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoico (533 mg, 1,68 mmol) obtenido de 37-(4) en diclorometano (10 ml), se añadieron N,N-dimetilformamida (0,02 ml) y cloruro de oxalilo (0,7 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y tras la adición de tolueno, se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el cloruro de 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoílo bruto.

Se enfrió una disolución de 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (699,1 mg, 1,29 mmol) descrito en el ejemplo 1 de referencia en 1,2-dimetoxietano (10 ml) hasta 0°C, y se añadió a la misma hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 67,5 mg, 1,55 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se añadió una disolución del cloruro de 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoílo bruto obtenido anteriormente en 1,2-dimetoxietano (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se enfrió hasta 0°C, después se añadió a la mezcla de reacción una disolución de tampón fosfato (pH 7) para parar la reacción, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se sometió el producto bruto a cromatografía en una columna de gel de sílice (40 g) (eluyente; acetato de etilo:hexano = 3:2 ~ 5:1) para dar el compuesto del título (520,6 mg, rendimiento del 48%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.12 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.19-4.28 (2H, m), 4.55-4.59 (4H, m), 5.02 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.34-5.48 (6H, m), 5.87 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.33 (1H, d, J=15 Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=5 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1711, 1616, 1504, 1420, 1276, 1259, 1140, 1035, 991.

Espectro de masas m/z (FAB): 843 (M⁺+1).

(6) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-3-tienil]metilfosfato de disodio (compuesto objetivo del título)

Se enfrió una disolución de 3-[[bis(aliloxi)fosforil]oximetil]-2-tenoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (500 mg, 0,593 mmol) obtenido de 37-(5) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma tetrakis (trifenilfosfina)paladio (20,6 mg, 1,78 x 10⁻² mmol) y pirrolidina (0,84 g, 11,9 mmol) bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se añadió tolueno a la misma seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo aceitoso a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 35 g) (eluyente; agua:acetronitrilo = 3:1 ~ 7:3). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se sometió el residuo a una resina de intercambio catiónico (Dowex 50W-8X, de tipo Na preparada usando una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio; 8 ml) (eluyente; agua). Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida y se liofilizaron para dar el compuesto objetivo del título (335,6 mg, rendimiento del 70%) como un sólido incoloro amorfo.

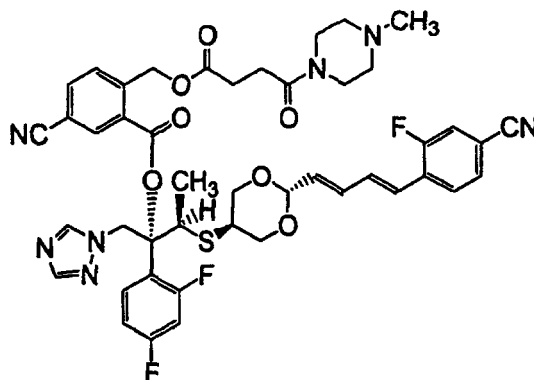
Espectro RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.41 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.13 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=12 Hz), 3.57 (1H, t, J=12 Hz), 3.99 (1H, q, J=7 Hz), 4.17-4.23 (2H, m), 5.05 (1H, d, J=4 Hz), 5.22 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.27 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.52 (1H, d, J=16 Hz), 5.56 (1H, d, J=16 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=16 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=5 Hz), 7.62 (1H, d, J=5 Hz), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1708, 1615, 1503, 1419, 1276, 1256, 1141, 1101, 1071, 1053, 975.

Espectro de masas m/z (FAB) : 807 (M⁺+1).

Ejemplo 38

5-Ciano-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5A-105)



Se enfrió una disolución de 5-ciano-2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (1,38 g, 1,97 mmol) obtenido del ejemplo 33 en diclorometano (40 ml) hasta 0°C, y se añadieron a la misma 4-(N,N-dimetilamino)piridina (481,3 mg, 3,94 mmol), ácido 4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutanoico (descrito en Bioorg. Med. Chem., 8, 2693 (2000); 708,0 mg, 3,54 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (830,8 mg, 4,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 2 horas y se diluyó con diclorometano, después se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se sometió el residuo obtenido a cromatografía en una columna de gel de sílice (30 g) (eluyente; acetato de etilo:metanol = 4:1) para dar una mezcla del compuesto del título y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (razón de componentes; 6:1, 1,33 g). Se separó una parte (790,8 mg) de la mezcla mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (763,0 mg, rendimiento del 44%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=5 Hz), 2.30 (2H, t, J=5 Hz), 2.67-2.71 (2H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.02 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.50 (2H, t, J=5 Hz), 3.54 (1H, t, J=12 Hz), 3.55 (1H, t, J=12 Hz), 3.63 (2H, t, J=5 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.46

ES 2 314 028 T3

(1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.51 (1H, d, J=15 Hz), 5.53 (1H, d, J=15 Hz), 5.60 (1H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-6.96 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2232, 1736, 1644, 1616, 1503, 1418, 1258, 1143.

Espectro de masas m/z (FAB): 884 ($\text{M}^+ + 1$).

Se enfrió una disolución de 5-ciano-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (264,3 mg, 0,30 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y después se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (4 mol/l de disolución de acetato de etilo; 68,8 μl , 0,27 mmol), después se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo seco en agua (5 ml), que se liofilizó para dar la sal del monoácido clorhídrico (238,3 mg, rendimiento del 87%) del compuesto objetivo del título como un sólido amorfo incoloro.

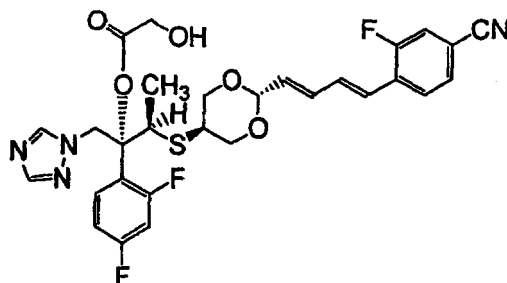
Espectro RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.79 (4H, s), 2.82 (3H, s), 3.01 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3.08-3.12 (2H, br), 3.16-3.20 (2H, br), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.76-3.86 (4H, br), 3.95 (1H, q, J=7 Hz), 4.02 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.16 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=5 Hz), 5.47 (1H, d, J=16 Hz), 5.58 (2H, s), 5.59 (2H, d, J=16 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=16 Hz), 7.08 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.77 (1H, t, J=8 Hz), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 7.97-7.99 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1 Hz), 8.44 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2232, 1734, 1653, 1503, 1419, 1275, 1256, 1144, 1051.

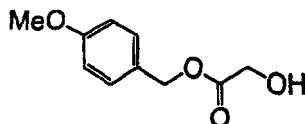
Espectro de masas m/z (FAB): 884 [M^+ (base libre)+1].

Ejemplo 39

2-Hidroxiacetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 4A-1)



(1) 2-Hidroxiacetato de 4-metoxibencilo



Se disolvió en agua (20 ml) ácido glicólico (15,21 g, 0,2 mmol), se añadió al mismo hidrogenocarbonato de sodio (16,8 g, 0,2 mmol) y se dejó reposar la mezcla resultante durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se secó el residuo para dar la sal de sodio bruta del ácido glicólico (19,62 g). A una disolución del glicolato de sodio (13,5 g, 0,138 mmol) bruto en N,N-dimetilformamida (70 ml) se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (21,6 g, 0,138 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente se añadió agua a la mezcla, y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (200 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 2:3), para dar el compuesto del título (16,17 g, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro.

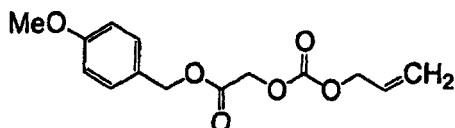
ES 2 314 028 T3

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.82 (3H, s), 4.17 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=9$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1738, 1613, 1516, 1253, 1175, 1085, 1035.

Espectro de masas m/z (EI): 196 (M^+).

(2) 2-(Aliloxicarboniloxi)acetato de 4-metoxibencilo



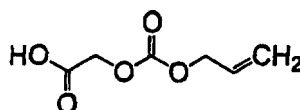
Se enfrió una disolución de hidroxiaacetato de 4-metoxibencilo (1,46 g, 7,4 mmol) obtenido del ejemplo 39-(1) en diclorometano (20 ml) hasta 0°C , y se añadieron a la disolución 4-(N,N -dimetilamino)piridina (1,00 g, 8,2 mmol) y cloroformiato de alilo (0,99 g, 8,2 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se finalizó la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo el producto con diclorometano y se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (40 g; eluyente, acetato de etilo:hexano =1:5), para dar el compuesto del título (1,80 g, rendimiento del 86%) como un aceite marrón pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.81 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.67 (2H, dd, $J=5$, 1 Hz), 5.15 (2H, s), 5.28 (1H, dt, $J=11$, 1 Hz), 5.38 (1H, dd, $J=18$, 1 Hz), 5.93 (1H, ddt, $J=18$, 11, 5 Hz), 6.89 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8$ Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1752, 1614, 1516, 1299, 1282, 1255, 1175.

Espectro de masas m/z (EI): 280 (M^+).

(3) Ácido 2-(aliloxicarboniloxi)acético



Se enfrió una mezcla de 2-(aliloxicarboniloxi)acetato de 4-metoxibencilo (1,77 g, 6,3 mmol) obtenido del ejemplo 39-(2) y anisol (2,0 g, 18,5 mmol) hasta 0°C , y a la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (9 ml). Se dejó reposar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Al final de este tiempo, se añadió tolueno (8 ml) a la mezcla. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para eliminar los componentes volátiles. A la mezcla se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se lavó la fase acuosa con hexano dos veces. A la disolución se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y se extrajeron de nuevo los componentes con acetato de etilo. Se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (1,00 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite marrón pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.69 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.71 (2H, s), 5.30 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.40 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.95 (1H, ddt, $J=17$, 11, 6 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 1758, 1740, 1296, 1278, 1253.

Espectro de masas m/z (FAB): 161 (M^++1).

(4) Cloruro de 2-(aliloxicarboniloxi)acetilo

Se enfrió una disolución del ácido 2-(aliloxicarboniloxi)acético (3,03 g, 18,9 mmol) obtenido del ejemplo 39-(3) en tetrahidrofurano (30 ml) hasta 0°C , y a la disolución se añadieron cloruro de oxalilo (2,64 g, 20,8 mmol) y N,N -dimetilformamida (30 μl). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se separó el disolvente por destilación a presión reducida, y se purificó el residuo resultante usando destilación simple a presión reducida para dar el compuesto del título (3,04 g, rendimiento del 90%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.70 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.32 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=17$, 11, 6 Hz).

(5) 2-(Aliloxicarbonilo)acetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo

A una disolución de 4-[(1E,3E)-4-[[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (542,6 mg, 1,00 mmol) obtenido del ejemplo 1 de referencia en tetrahidrofurano (13 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 55% en aceite mineral; 104,7 mg, 2,40 mmol), y se irradió la mezcla con ondas ultrasónicas durante 30 minutos usando un limpiador ultrasónico disponible comercialmente. Se sacó la mezcla del limpiador ultrasónico y se enfrió hasta 0°C, y se añadió a la misma cloruro de 2-(aliloxicarbonilo)acetato (392,9 mg, 2,20 mmol) obtenido del ejemplo 39-(4). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 minutos, y después se paró la reacción mediante la adición de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo aceitoso resultante mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 2: 1), para dar el compuesto del título (109,6 mg, rendimiento del 16%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.83 (1H, q, J=7 Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.66 (2H, d, J=2 Hz), 4.69 (2H, d, J=6 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.30 (1H, d, J=11 Hz), 5.32-5.41 (3H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.94 (1H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.94 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.34 (1H, d, J=10 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=10 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1754, 1504, 1419, 1277, 1188, 1141, 972.

Espectro de masas m/z (FAB): 685 (M⁺+1).

(6) 2-Hidroxiacetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (compuesto objetivo del título)

A una disolución de 2-(aliloxicarbonilo)acetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (250,7 mg, 0,37 mmol) obtenido del ejemplo 39-(5) en diclorometano (5 ml) se añadieron bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (12,9 mg, 0,018 mmol) e hidruro de tributilestano (106,5 mg, 0,366 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se purificó la mezcla resultante mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (30 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 3: 1), para dar el compuesto objetivo del título (230,7 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo incoloro.

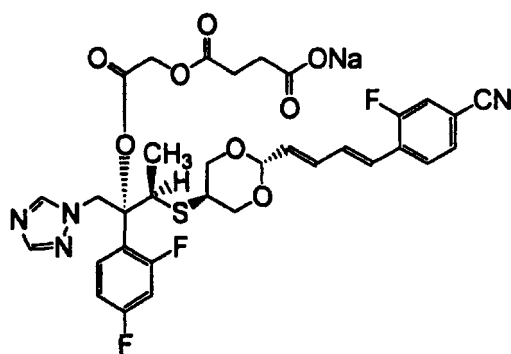
Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (2H, dd, J=7, 2 Hz), 2.53 (1H, t, J=5 Hz), 3.03 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (2H, t, J=11 Hz), 3.90 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.22 (3H, m), 4.27 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.35 (1H, d, J=15 Hz), 5.42 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.92 (2H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 3433, 2231, 1757, 1615, 1503, 1419, 1276, 1141, 1100, 1051, 973.

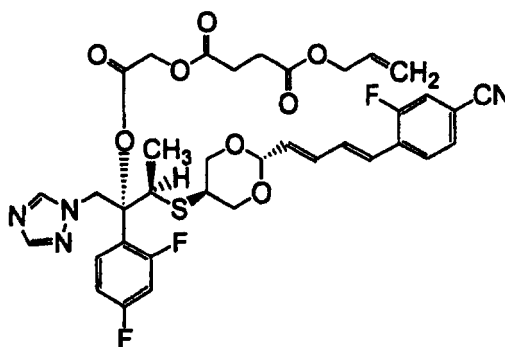
Espectro de masas m/z (FAB): 601 (M⁺+1).

Ejemplo 40

2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilsuccinato de sodio (sal de sodio de número de ejemplo 4A-2)



(1) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilsuccinato de alilo (sal de disodio de número de ejemplo 4A-2)



Se enfrió una disolución de 2-hidroxiacetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (327,0 mg, 0,54 mmol) obtenido del ejemplo 39 en diclorometano (10 ml) hasta 0°C, y a la disolución se añadieron trietilamina (66,1 mg, 0,65 mmol) y 4-cloro-4-oxobutirato de alilo (115,4 mg, 0,65 mmol) obtenido del ejemplo 14-(1). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Al final de este tiempo, se diluyó la mezcla resultante con diclorometano y se lavó con agua y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo aceitoso resultante mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (20 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 1: 1), para dar el compuesto objetivo del título (311,8 mg, rendimiento del 77%) como un aceite marrón pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.69-2.72 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.81 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.20 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=6 Hz), 4.62 (1H, d, J=15 Hz), 4.68 (1H, d, J=15 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.24 (1H, d, J=11 Hz), 5.32 (1H, d, J=17 Hz), 5.33 (1H, d, J=15 Hz), 5.38 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.85 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.91 (1H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=10 Hz), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1741, 1615, 1504, 1419, 1276, 1145.

Espectro de masas m/z (FAB): 741 (M⁺+1).

(2) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilsuccinato de sodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13) usando 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilsuccinato de alilo (297,8 mg, 0,402 mmol) obtenido de (1), bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (14,1 mg, 0,02 mmol) e hidruro de tributilestano (117,0 mg, 0,40 mmol), se obtuvo el compuesto objetivo del título bruto como un aceite.

Se sometió el aceite a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6, 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (100,0 mg, rendimiento del 34%) como un sólido incoloro.

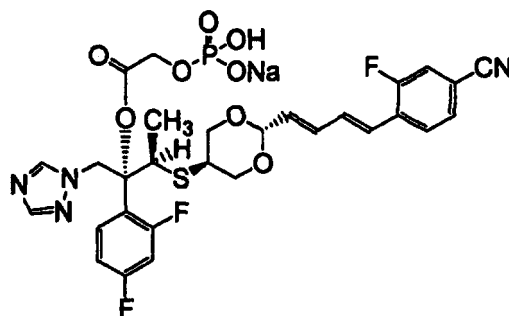
Espectro RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.51 (2H, t, J=7 Hz), 2.71 (2H, t, J=7 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.57 (1H, t, J=11 Hz), 3.58 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, d, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.77-4.78 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=5 Hz), 5.40 (1H, d, J=15 Hz), 5.51 (1H, d, J=15 Hz), 5.89 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.63 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.83 (1H, d, J=16 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.81 (1H, t, J=8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.40 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1747, 1614, 1598, 1503, 1419, 1385, 1143.

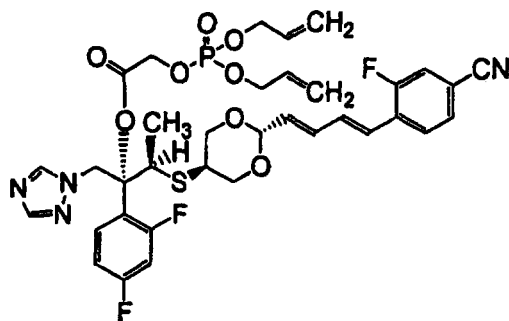
Espectro de masas m/z (FAB): 723 (M⁺+1).

Ejemplo 41

2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilhidrogenofosfato de sodio (sal de sodio de número de ejemplo 4A-2)



(1) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilfosfato de dialilo



Se enfrió una disolución de 2-hidroxiacetato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (343,2 mg, 0,571 mmol) obtenido del ejemplo 39 en diclorometano (10 ml) hasta 0°C, y a la disolución se añadieron tetrazol (80,1 mg, 1,15 mmol) y bis(aliloxi)(diisopropilamino)fosfina (descrita en Tetrahedron Lett., 30, 4219, (1989); 182,1 mg, 0,742 mmol). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se añadió metanol (0,1 ml), y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A la mezcla se añadió hidroperóxido de terc-butilo (disolución de hidroperóxido de di-terc-butilo al 80%; 0,27 g, 2,4 mmol) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución de tiosulfato de sodio, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Al final de este tiempo se extrajo el producto con acetato de etilo, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo aceitoso resultante mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (20 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 4: 1), para dar el compuesto del título (365,4 mg, rendimiento del 84%) como un sólido amorfo marrón pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.83 (1H, q, J=7 Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.56-4.71 (6H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.25-5.40 (6H, m), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.96 (2H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33 (1H, d, J=10 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s).

Espectro IR v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1772, 1616, 1504, 1277, 1259, 1140, 1041, 991.

Espectro de masas m/z (FAB): 761 (M⁺+1).

(2) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilhidrogenofosfato de sodio (compuesto objetivo del título)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1-(13) usando 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2-oxoetilfosfato de dialilo (319,0 mg, 0,42 mmol) obtenido del ejemplo 41-(1), bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (14,7 mg, 0,021 mmol) e hidruro de tributilestano (292,9 mg, 1,01 mmol), se obtuvo el compuesto objetivo del título bruto como un aceite.

ES 2 314 028 T3

Se sometió el aceite a cromatografía en columna en fase inversa usando Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 25 g) (eluyente; agua:metanol = 4:6 ~ 3:7). Se concentraron las fracciones obtenidas, y se liofilizó el residuo para dar el compuesto objetivo del título (151,9 mg, rendimiento del 52%) como un sólido incoloro.

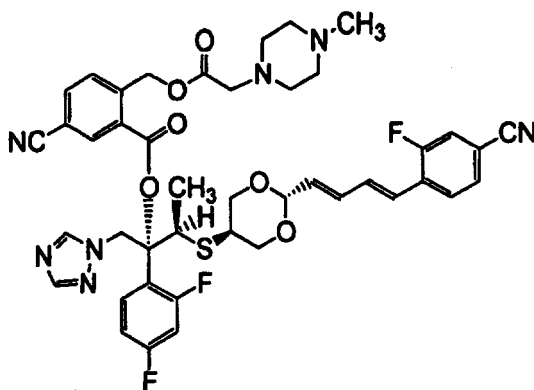
Espectro RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.91 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=12 Hz), 3.53 (1H, t, J=12 Hz), 3.64 (1H, q, J=7 Hz), 4.04-4.10 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 4.42 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.21 (1H, d, J=15 Hz), 5.39 (1H, d, J=15 Hz), 5.73 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.51 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.98 (3H, m), 7.37-7.41 (3H, m), 7.59 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, s), 8.27 (1H, s).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2231, 1755, 1615, 1503, 1418, 1385, 1277, 1140, 1050, 988, 976.

Espectro de masas m/z (FAB): 703 (M⁺+1).

Ejemplo 42

5-Ciano-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (número de ejemplo 5A-94)



Se enfrió una disolución de 5-ciano-2-(hidroximetil)benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo (666,1 mg, 0,95 mmol) obtenido del ejemplo 33 en diclorometano (20 ml) hasta 0°C, y a la disolución se añadieron 4-(N, N-dimetilamino)piridina (231,9 mg, 1,90 mmol), ácido (4-metil-1-piperazinil)acético (J. Med. Chem., 43, 1493, (2000); 270,3 mg, 1,71 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (546,2 mg, 2,85 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano, y se lavó la fase orgánica con agua y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa con recirculación [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; Columna GPC JAIGEL-1H (20 mm d.i. x 600 mm) y JAIGEL-2H (20 mm d.i. x 600 mm) conectadas en serie para su uso; disolvente, cloroformo] para dar el compuesto objetivo del título (306,7 mg, rendimiento del 38%) como un sólido amorfo incoloro.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.40-2.73 (11H, br), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.37 (2H, s), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.20 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.49 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.60 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.71 (1H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1 Hz).

Espectro IR v max KBr cm⁻¹: 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1276, 1182, 1167, 1142.

Espectro de masas m/z (FAB): 842 (M⁺+1).

Se enfrió una disolución de 5-ciano-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetil]oximetil]benzoato de [(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo] (260,8 mg, 0,31 mmol) obtenido anteriormente en acetato de etilo (5 ml) hasta 0°C, y a la disolución se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 N en acetato de etilo; 73,6 μ l, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos, y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar la sal del monoácido clorhídrico del compuesto del título (277,2 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

ES 2 314 028 T3

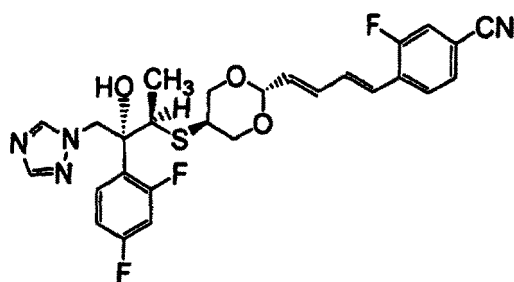
Espectro RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (1H, dd, $J=7$, 1 Hz), 2.75 (3H, s), 3.0-3.1 (9H, br), 3.46 (2H, s), 3.55 (2H, t, $J=12$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.13-4.20 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.51 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.64 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, dd, $J=9$, 2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=1$ Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1275, 1257, 1183, 1143.

Espectro de masas m/z (FAB): 842 $[\text{M}(\text{base libre})^+ + 1]$.

Ejemplo 1 de referencia

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-Difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo



(1) 4-Ciano-2-fluorobencilfosfonato de dietilo

Se calentó una mezcla de 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (1,5 g, 7,0 mmol) [J. Med. Chem., 40, 2064 (1997)] y fosfito de trietilo (1,4 g, 8,4 mmol) a 150°C durante 2 horas. Al final de este tiempo se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se eliminaron los materiales volátiles en el residuo así obtenido calentando dicho residuo a 100°C a vacío durante 1 hora para dar el compuesto del título (1,97 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite que solidificó en el refrigerador. Se usó este producto aceitoso en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Espectro RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (6H, t, $J=7$, 1 Hz), 3.24 (2H, d, $J=22.3$ Hz), 4.00-4.05 (4H, m), 7.37 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.51 (1H, td, $J=9.2$, 2.6 Hz).

Espectro IR v max CHCl_3 cm^{-1} : 2237, 1262, 1054, 1029.

Espectro de masas m/z (EI): 271 (M^+), 139, 109(100%), 93.

(2) 3-Fluoro-4-[(1E,3E)-5-oxo-1,3-pentadienil]benzonitrilo

Se añadió butillitio (disolución de hexano, 1,53 N, 0,5 ml, 0,77 mmol) gota a gota a una disolución de 4-ciano-2-fluorobencilfosfonato de dietilo (209 mg, 0,77 mmol) obtenido del ejemplo 1-(1) de referencia en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) a -78°C con agitación. Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Al final de este tiempo, se añadió a la mezcla mono-dimetilacetal de fumaraldehído (100 mg, 0,77 mmol) disponible comercialmente en tetrahidrofurano anhidro (2 ml), y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 2 horas. Después se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 15 minutos adicionales. Se añadió a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 0,1 N (3,9 ml, 0,39 mmol) y después se agitó la mezcla durante 30 minutos en el baño de hielo y luego durante 1 hora a temperatura ambiente. Al final de este tiempo se añadió a la mezcla una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio en un baño de hielo. Se dividió la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua, se lavó la fase orgánica con agua y con disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se separó el disolvente por destilación a presión reducida. Se recrystalizó el residuo cristalino así obtenido en una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar el compuesto del título (127 mg, rendimiento del 82%) como cristales amarillos pálidos. p.f. $174-177^\circ\text{C}$.

Espectro RMN (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.36 (1H, dd, $J=15$, 8 Hz), 7.14 (1H, parecido a d, $J=3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J=15$, 8, 3 Hz), 7.40 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.67 (1H, t, $J=8$ Hz), 9.68 (1H, d, $J=8$ Hz).

Espectro IR v max KBr cm^{-1} : 2230, 1681, 1672, 1621, 1421, 1159, 1124.

Espectro de masas m/z (EI): 201 (M⁺), 172 (100%), 158, 145.

Análisis elemental para C₁₃H₈FNO:

Calculado: C:71.64; H:4.01; N:6.96
Encontrado: C:71.84; H:4.27; N:6.83.

(3) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[1-(1R,2R)-2-(2,4-Difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]tio]-1,3-dioxan-2-il]-1,3-butadienil]-3-fluorobenzonitrilo (compuesto objetivo del título)

Se dejó reposar una mezcla de 3-fluoro-4-[(1E,3E)-5-oxo-1,3-pentadienil]benzonitrilo (4,63 g, 23,0 mmol) obtenido del ejemplo 1-(2) de referencia, (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxi-etil]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol (descrito en la publicación de solicitud de patente japonesa (Kokai) número Hei 8-333350, 8,73 g, 24,3 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (5,07 g, 26,7 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (200 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al final de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción usando un rotavapor y se secó a vacío. Se disolvió el residuo resultante en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) y después se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad a vacío usando un rotavapor. Se repitió este procedimiento dos veces más. Se vertió una disolución del residuo resultante en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio con agitación. Entonces se extrajo el producto con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se purificó el aceite residual mediante cromatografía en un gel de sílice (500 g; eluyente, acetato de etilo:hexano = 2: 1), para dar el compuesto objetivo del título (9,35 g, rendimiento del 74%) como un sólido amorfo amarillo pálido.

Espectro RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19 (3H, d, J=7 Hz), 3.33. (1H, q, J=7 Hz), 3.40 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.62 (1H, t, J=11 Hz), 3.64 (1H, t, J=11 Hz), 4.30 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.43 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.83 (1H, d, J=14 Hz), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, d, J=14 Hz), 5.07 (1H, d, J=4 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.62 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.95 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=9 Hz), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.79 (2H, s).

Espectro IR v max (KBr) cm⁻¹: 2232, 1616, 1499, 1418, 1140.

Espectro de masas m/z (FAB): 543 (M⁺+1).

Rotación específica [α]_D²⁵ -76. 6° (c=1.00, CHCl₃).

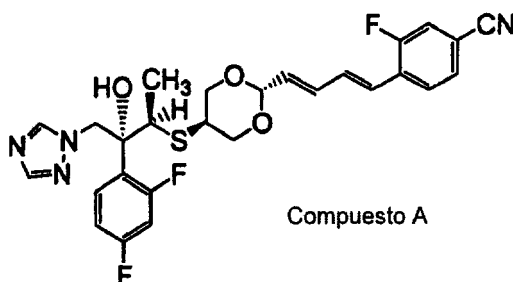
Ejemplo 1 de prueba

Prueba para confirmar la formación de principio activo

En primer lugar, se pesó en un tubo de ensayo 1 mg del compuesto de prueba, después se añadieron 100 µl de agua destilada en el tubo de ensayo y se confirmó macroscópicamente que la sustancia era soluble en agua a concentraciones de 10 mg/ml y superiores.

Se disolvió el compuesto de prueba en una preparación de microsomas de hígado humano (0,5 mg de proteína/ml, GENTEST Corporation) a una concentración inicial de 1 µM y se incubó la mezcla a 37°C.

Se recogió una alícuota pequeña de la muestra a ciertos intervalos de tiempo y se determinaron mediante HPLC la tasa de persistencia del compuesto original y la tasa de formación del compuesto A, el principio activo con la estructura química mostrada a continuación.



Se muestran los resultados de la incubación del compuesto del ejemplo 5 (la sal de sodio de número de ejemplo 5-16) con la preparación de microsomas de hígado humano en la figura 1.

Tal como se muestra claramente, la cantidad del compuesto del ejemplo 5 (sal de sodio de número de ejemplo 5-16) disminuyó inmediatamente después de comenzar la incubación, y el compuesto se convirtió completamente en el compuesto A después de la incubación durante 30 min. Por tanto, los compuestos de la presente invención mostraron claramente que son solubles en agua y que se convierten mediante hidrólisis *in vivo* en compuestos que ejercen una actividad antifúngica.

Ejemplo 2 de prueba

Determinación de la actividad antifúngica del compuesto A

Se evaluaron las actividades antifúngicas del compuesto A según las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) que se midieron mediante los métodos descritos a continuación:

Determinación de actividad antifúngica frente a *Candida*: Se determinaron las CIM mediante el método de microdilución en caldo. Se disolvió el compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO). Se realizó una dilución en serie de dos veces del compuesto de prueba con DMSO, y después se realizó la dilución final con medio RPMI 1640 (producto de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) que estaba tamponado a pH 7,0 con ácido 3-(morfolino)propanosulfónico (MOPS) 0,165 M. La concentración final de DMSO no superó el 1%. Se suspendieron las colonias de los hongos de prueba en solución salina fisiológica seguido por el ajuste hasta de $5,0 \times 10^2$ a $2,5 \times 10^3$ células/ml con medio RPMI 1640 que estaba tamponado a pH 7,0 con MOPS 0,165 M. Se mezclaron en cada pocillo de las placas de microtitulación 100 μ l de la suspensión fúngica y 100 μ l de cada disolución de compuesto de prueba diluido, antes de incubar a 35°C durante 24-72 horas. Cuando se observó un crecimiento obvio en los pocillos control libres de compuesto, se determinaron las CIM para el compuesto de prueba. Se definieron las CIM como las concentraciones de compuesto más bajas que provocan al menos una inhibición del crecimiento del 80% cuando se compara con el control.

Determinación de actividad antifúngica frente a *Cryptococcus neoformans*: Se determinaron las CIM mediante el método de microdilución en caldo. Se disolvió el compuesto de prueba en DMSO. Se realizó una dilución en serie de dos veces del compuesto de prueba con DMSO, y se realizó la dilución final con medio de base de nitrógeno de levaduras (producto de Difco Laboratories) tamponado hasta pH 7,0 con MOPS 0,165 M. La concentración final de DMSO no superó el 1%. Se suspendieron las colonias del hongo de prueba en solución salina fisiológica seguido por el ajuste hasta de $5,0 \times 10^3$ a $2,5 \times 10^4$ células/ml con medio de base de nitrógeno de levaduras tamponado hasta pH 7,0 con MOPS 0,165 M. Se mezclaron en cada pocillo de las placas de microtitulación 100 μ l de la suspensión fúngica y 100 μ l de cada disolución de compuesto de prueba diluido, antes de incubar a 35°C durante 48-72 horas. Cuando se observó un crecimiento obvio en los pocillos control libres de compuesto, se determinaron las CIM para el compuesto de prueba. Se definieron las CIM como las concentraciones de compuesto más bajas que provocan al menos una inhibición del crecimiento del 50% cuando se compara con el control tal como se midieron mediante la absorción de luz a 485 nm.

Determinación de actividad antifúngica frente a *Aspergillus*: Se determinaron las CIM mediante el método de microdilución en caldo. Se disolvió el compuesto de prueba en DMSO. Se realizó una dilución en serie de dos veces del compuesto de prueba con DMSO, y después se realizó la dilución final con medio RPMI 1640 (producto de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) que estaba tamponado hasta pH 7,0 con MOPS 0,165 M. La concentración final de DMSO no superó el 1%. Se suspendieron las colonias del hongo de prueba en solución salina fisiológica seguido por el ajuste hasta aproximadamente $1,0 \times 10^4$ células/ml con medio RPMI 1640 que estaba tamponado hasta pH 7,0 con MOPS 0,165 M. Se mezclaron en cada pocillo de las placas de microtitulación 100 μ l de la suspensión fúngica y 100 μ l de cada disolución de compuesto de prueba diluido, antes de incubar a 30°C durante 24-72 horas. Cuando se observó un crecimiento obvio en los pocillos control libres de compuesto, se determinaron las CIM para el compuesto de prueba. Se definieron las CIM como las concentraciones de compuesto más bajas que provocan al menos una inhibición del crecimiento del 80% cuando se compara con el control.

Las actividades antifúngicas de los compuestos son más potentes cuanto mas bajos sean los valores de CIM.

Los resultados de las pruebas de actividad antifúngica del compuesto A se muestran en la tabla α .

TABLA α *Actividad antifúngica*

Compuesto de prueba	Valores de CIM (microgramos/ml)				
	C.a. (1) ^{a)}	C.a. (2) ^{b)}	C.a. (3) ^{c)}	C.n. ^{d)}	A.f. ^{e)}
Compuesto A	0,25	<=0,008	0,063	<=0,008	0,031

a): C.a. (1)= *Candida albicans* ATCC 64550.

b): C.a. (2)= *Candida albicans* TIMM 3164.

c): C.a. (3)= *Candida albicans* TIMM 3165.

d): C.n.= *Cryptococcus neoformans* TIMM 0362.

e): A.f.= *Aspergillus fumigatus* SANK 10569

Tal como se muestra en la tabla anterior, el compuesto mostró una actividad antifúngica excelente.

Ejemplo 1 de formulación

Preparación para inyección

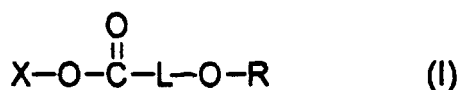
Se disuelve el compuesto 1 de prueba (500 mg) en agua destilada para inyección (25 ml), se pasa a través de un filtro esterilizante y se seca por congelación. Se prepara así una preparación secada por congelación para inyección.

Posibilidad de utilización industrial

Los agentes antifúngicos de triazol solubles en agua mostrados por la fórmula general (I), es decir, la presente invención, son sumamente solubles en agua y ejercen actividades antifúngicas mediante la rápida escisión del resto éster. Además, los compuestos de la presente invención son seguros. Por tanto, estos agentes son útiles como agentes terapéuticos (particularmente como agentes antifúngicos para inyección).

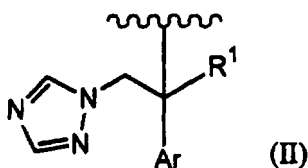
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de triazol de fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en los que,

X representa un grupo de fórmula general (II),



(en la que,

Ar representa un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenado, y

R^1 representa un grupo residual orgánico, siempre que el compuesto de fórmula X-OH tenga actividad antifúngica),

L representa un grupo de fórmula general $-\text{L}^a-\text{L}^b-$

(en la que,

L^a representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , o un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , y

L^b representa un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_5$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , y

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanofilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β , un grupo de fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2\text{R}^3$ (en la que, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno) o un grupo $-\text{P}(\text{-O})(\text{OH})_2$,

<grupo de sustituyentes α >

un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, un grupo dialquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, un grupo amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo dialquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo carboxilo, un grupo $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, y un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con un grupo $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, y

<grupo de sustituyentes β >

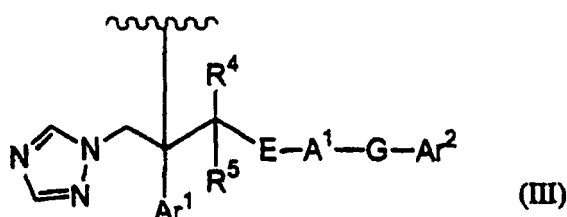
un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{Q}-\text{NR}^{2'}\text{R}^{3'}$ [en el que, Q representa un enlace sencillo o un grupo carbonilo, y $\text{R}^{2'}$ y $\text{R}^{3'}$ son iguales o diferentes y representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{R}^{2'}$ y $\text{R}^{3'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ igual(es) o diferente(s))], un grupo carboxilo, un grupo $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ y un grupo $-\text{SO}_3\text{H}$.

2. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en los que L^a representa un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , un grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α , o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α .
3. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en los que el átomo de carbono en el grupo de $-L^a-$ al que está unido el grupo de fórmula $X-O-C(=O)-$ y el átomo de carbono en el grupo de $-L^a-$ al que está unido el grupo de fórmula $-L^b-O-R$ son adyacentes entre sí.
4. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que L^b representa un grupo metileno o un grupo metileno que está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α .
5. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que L representa un grupo $-(o-fenilén)-CH_2-$ o un grupo $-(o-fenilén)-CH_2-$ que está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α .
6. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en los que L representa un grupo $-(o-fenilén)-CH_2-$ que está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α .
7. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R representa un átomo de hidrógeno.
8. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R representa un grupo alcanofilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β .
9. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R representa un grupo $-P(=O)(OH)_2$.
10. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que el grupo de sustituyentes α representa el grupo de sustituyentes $\alpha 1$ que consiste en un grupo metilo, un grupo metoxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano y un grupo $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$.
11. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el grupo de sustituyentes β representa el grupo de sustituyentes $\beta 1$ que consiste en un grupo amino, un grupo alquil C_1-C_6 -amino y un grupo dialquil C_1-C_6 -amino.
12. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 11, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo dialquil C_1-C_6 -amino.
13. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 12, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo N,N -dimetilamino.
14. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo carboxilo.
15. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo C_1-C_6 igual(es) o diferente(s)).
16. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 15, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo C_1-C_6 igual(es) o diferente(s)).
17. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 16, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo 4-metil-1-piperazinilo.
18. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo de fórmula $-C(O)-W$ [en la que, W representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo C_1-C_6 igual(es) o diferente(s))].

19. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 18, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo de fórmula $-C(O)-W^1$ (en la que, W^1 representa un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno (dicho grupo heterocíclico que contiene átomo(s) de nitrógeno está sustituido con 1 ó 2 grupo(s) alquilo C_1-C_6 igual(es) o diferente(s))).

20. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 19, en los que el grupo de sustituyentes β representa un grupo (4-metil-1-piperazinil)carbonilo.

21. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula general (III),



[en la que,

Ar^1 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo trifluorometilo,

Ar^2 representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , un grupo heteroarilo monocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ ,

E representa un grupo metileno o un grupo de fórmula $-S(O)_{n1}-$ (en la que, $n1$ es un número entero de desde 0 hasta 2),

A^1 representa un grupo cicloalquilo C_4-C_7 o un grupo heterociclilo,

R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

G representa un grupo de fórmula (Ga)



(en la que,

R^6, R^7, R^8 y R^9 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p es un número entero de 0 ó 1,

q es un número entero de desde 0 hasta 3, y

r y s son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2), o

G representa un grupo de fórmula (Gb))



(en la que,

ϕ representa un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro, o un grupo naftileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro,

ES 2 314 028 T3

R^w representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y

T representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada)],

5

<grupo de sustituyentes γ>

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ, un grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ, un grupo alcanoílo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ, un grupo alcanoiloxilo C₂-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes ζ, un grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇, un grupo alcanoilamino C₂-C₅, un grupo de fórmula -C(O)-NR^{2a}R^{3a} (en la que, R^{2a} y R^{3a} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R^{2a} y R^{3a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo de fórmula -S(O)_{μ1}-R^{ε1} (en la que, μ1 es un número entero de desde 0 hasta 2 y R^{ε1} representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo de fórmula -S(O)_{μ2}-O-R^{ε2} (en la que, μ2 es un número entero de desde 0 hasta 2 y R^{ε2} representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo de fórmula -O-S(O)_{μ3}-R^{ε3} (en la que, μ3 es un número entero de desde 0 hasta 2 y R^{ε3} representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes η), un grupo imidazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ, un grupo pirazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ, un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ, un grupo tetrazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes δ, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, y un grupo alquilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

35

<grupo de sustituyentes δ>

un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alquilo C₁-C₄ que está sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s), y un átomo de halógeno,

40

<grupo de sustituyentes ζ>

un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, y un grupo alcoxilo C₁-C₆,

45

<grupo de sustituyentes η>

un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

50

22. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 21, en los que Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ, o un grupo heteroarilo monocíclico que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ,

55

E representa un grupo de fórmula -S(O)_{n1}- (en la que, n1 es un número entero de desde 0 hasta 2),

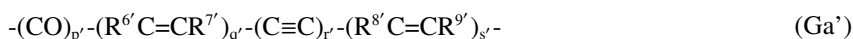
60

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₄,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄,

G representa un grupo de fórmula (Ga')

65



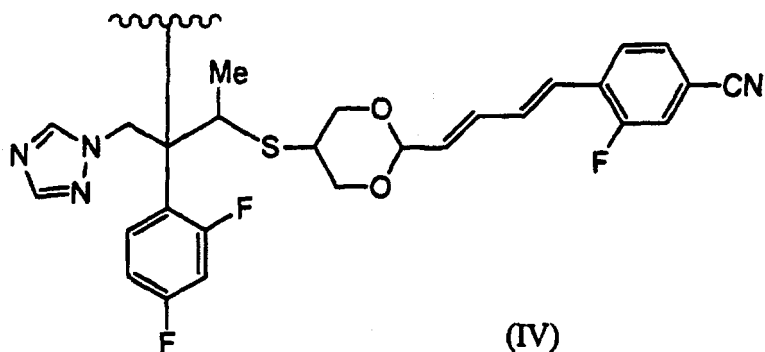
(en la que,

$R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$ y $R^{9'}$ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p' es un número entero de 0 ó 1, y

q' , r' y s' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2).

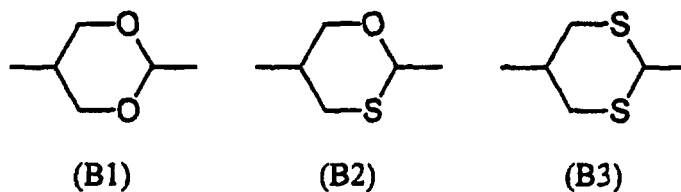
23. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 22, en los que X representa un grupo de fórmula general (IV).



24. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 21, en los que

E representa un grupo metileno,

A^1 representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en

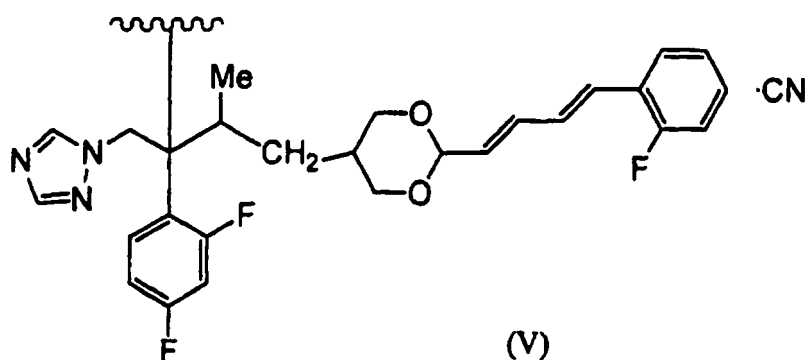


G representa un grupo de fórmula (Ga'')



(en la que, q'' es un número entero de desde 0 hasta 3, y r'' y s'' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2, siempre que el total de q'' , r'' y s'' sea de 3 o menos).

25. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 24, en los que X representa un grupo de fórmula general (V).



26. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 21, en los que

Ar² representa un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ ,

E representa un grupo de fórmula -S(O)_{n1}- (en la que, n1 es un número entero de desde 0 hasta 2),

R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno,

G representa un grupo de fórmula (Ga')



(en la que,

R^{6'}, R^{7'}, R^{8'} y R^{9'} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno igual(es) o diferente(s),

p' es un número entero de 0 ó 1, y

q', r' y s' son independientemente un número entero de desde 0 hasta 2).

27. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 21, en los que

Ar² representa un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ , o un grupo naftilo que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes γ ,

E representa un grupo metileno o un átomo de azufre,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, y

G representa un grupo de fórmula (Gb)



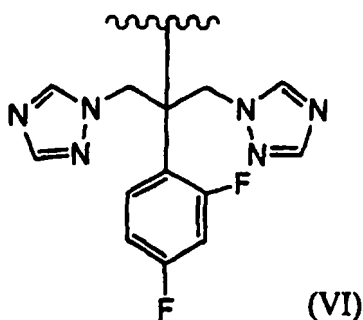
(en la que,

ϕ representa un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro, o un grupo naftileno que puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupo(s) igual(es) o diferente(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de flúor y un átomo de cloro,

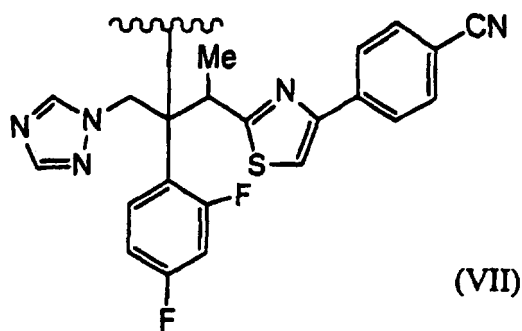
R ^{Ψ} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y

T representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada).

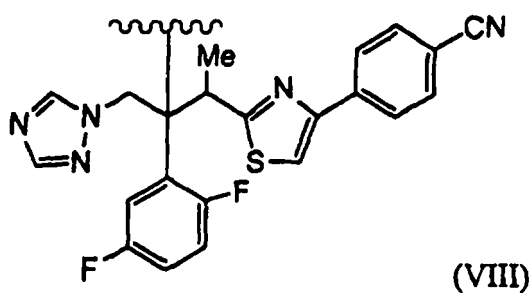
28. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (VI).



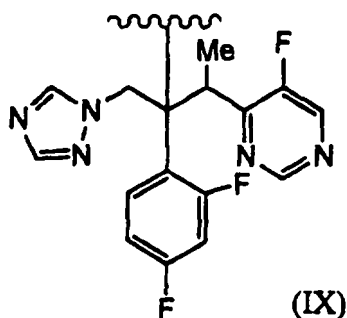
29. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (VII).



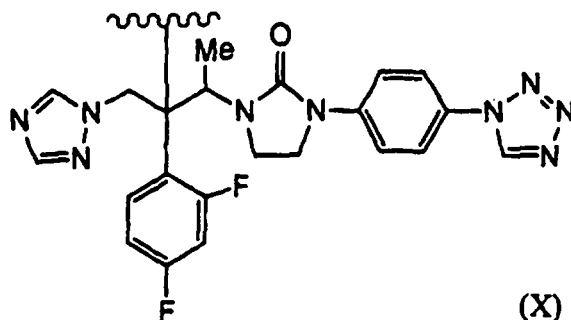
30. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (VIII).



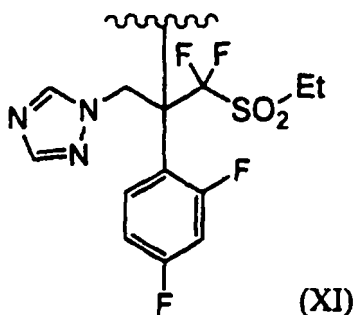
31. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (IX).



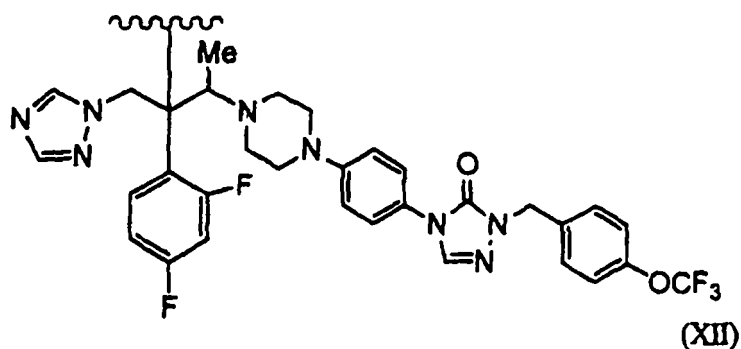
32. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (X).



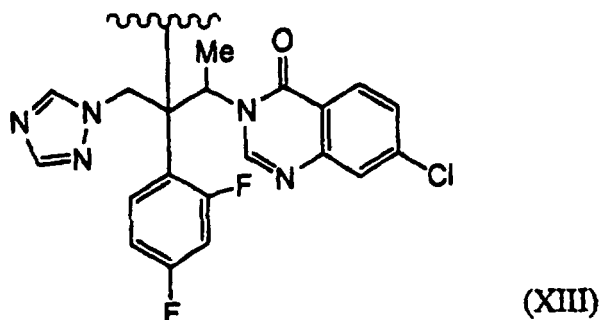
33. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (XI).



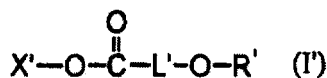
34. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (XII).



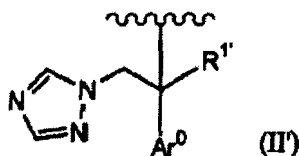
35. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en los que X representa un grupo de fórmula (XIII).



36. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, de fórmula general (I'):



en la que X' representa un grupo de fórmula general (II'):



[en la que,

Ar⁰ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, y

R^{1'} representa un grupo residual orgánico]

siempre que el compuesto de fórmula X'-OH tenga actividad antifúngica,

L' representa un grupo alquilenos C₁-C₅ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α⁰ descrito a continuación en el presente documento, un grupo -O-(alquilenos C₂-C₃) que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α⁰ descrito a continuación en el presente documento, un grupo (aril C₆-C₁₀ sustituido de manera adyacente)-CH₂- que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α⁰ descrito a continuación en el presente documento, o un grupo (cicloalquil C₃-C₇ sustituido de manera adyacente)-CH₂- que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes α⁰ descrito a continuación en el presente documento, y

R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo alcanoilo C₁-C₆ que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en el grupo de sustituyentes β⁰, o un grupo -P(O)(OH)₂,

el grupo de sustituyentes α⁰ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo -NR²⁰R³⁰ (en el que, R²⁰ y R³⁰ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆), un grupo de fórmula -(alquil C₁-C₆)NR²⁰R³⁰ (en el que, R²⁰ y R³⁰ tienen los mismos significados definidos anteriormente), un grupo carboxilo, un grupo de fórmula -OP(O)(OH)₂ y un grupo de fórmula -(alquil C₁-C₆)OP(O)(OH)₂, y

el grupo de sustituyentes β⁰ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo -O-P(O)(OH)₂ y un grupo de fórmula -SO₃H.

37. Dihidrogenofosfato de 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-4-oxobutilo,

dihidrogenofosfato de 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]-2,2-dimetil-4-oxobutilo,

dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo,

dihidrogenofosfato de 4-ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo,

dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-4-fluorobencilo,

dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-5-fluorobencilo,

ES 2 314 028 T3

dihidrogenofosfato de 2-[[1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-fluorobencilo,

5 dihidrogenofosfato de 2-[[1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metilbencilo,

dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-6-metoxibencilo.

10 dihidrogenofosfato de [8-[[[1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]-1-naftil]metilo,

dihidrogenofosfato de 6-cloro-2-[[1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo.

4-[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

4-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oxi]butirato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-
20 1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

2-[[2-(N-metilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

25 2-[[2-(N,N-dimetilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

2-[[3-(N-metilamino)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

2-[(3-(N,N-dimetilamino)propionil)oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propionil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

40 2-[[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluoro-
fenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

2-[[4-(N-metilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-((trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il)tio)-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

2-[[4-(N,N-dimetilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

50 5-ciano-2-[[2-(N-metilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

5-ciano-2-[[2-(N,N-dimetilamino)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

55 5-ciano-2-[[2-(4-metil-1-piperazinil)acetoxi]metil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluoro-
fenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

5-ciano-2-[[3-(N-metilamino)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo,

5-ciano-2-[[3-(N,N-dimetilamino)propanoil]oximetilbenzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

5-ciano-2-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propanoil]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-
65 fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

5-ciano-2-[[4-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxobutiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo.

ES 2 314 028 T3

5-ciano-2-[[4-(N-metilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo, o

5-ciano-2-[[4-(N,N-dimetilamino)butiril]oximetil]benzoato de (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propilo

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

38. Dihidrogenofosfato de 4-ciano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

39. Dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]bencilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

40. Dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]4-fluorobencilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

41. Dihidrogenofosfato de 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-ciano-2-fluorofenil)-1,3-butadienil]-1,3-dioxan-5-il]tio]-1-(2,4-difluorofenil)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]propoxi]carbonil]5-fluorobencilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

42. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de triazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

43. Composición farmacéutica según la reivindicación 42, formulada para la administración mediante inyección.

44. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, para su uso como un agente antifúngico.

45. Compuesto de triazol o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, para su uso como un agente antifúngico frente a un hongo del género: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Malassezia*, *Pseudallescheria*, *Sporothrix*, *Rhinosporidium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Mycocentrospora*, *Phoma*, *Hendersonula*, *Scytalidium*, *Corynespora*, *Leptosphaeria*, *Madurella*, *Neotestudina*, *Sedosporium*, *Pirenochaeta*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, *Chrysosporium*, *Coprinus*, *Schizophyllum*, *Pneumocystis*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Saccharomyces*, *Cephalosporium*, *Loboa*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* o *Absidia*.

46. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas.

47. Uso según la reivindicación 46, en el que el medicamento se formula para la administración mediante inyección.

48. Uso según la reivindicación 47, en el que el medicamento se formula para la administración intravenosa.

49. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, en el que la infección fúngica es por un hongo del género: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Malassezia*, *Pseudallescheria*, *Sporothrix*, *Rhinosporidium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Mycocentrospora*, *Phoma*, *Hendersonula*, *Scytalidium*, *Corynespora*, *Leptosphaeria*, *Madurella*, *Neotestudina*, *Sedosporium*, *Pirenochaeta*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, *Chrysosporium*, *Coprinus*, *Schizophyllum*, *Pneumocystis*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Saccharomyces*, *Cephalosporium*, *Loboa*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* o *Absidia*.

Fig. 1