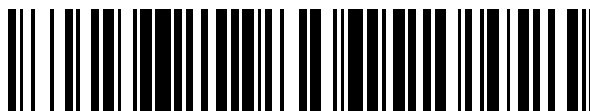


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 520**

51 Int. Cl.:

C07C 217/64	(2006.01)	A61K 31/222	(2006.01)
C07C 255/54	(2006.01)	A61K 31/277	(2006.01)
C07C 323/32	(2006.01)	A61K 31/325	(2006.01)
C07C 323/43	(2006.01)	A61K 31/351	(2006.01)
C07F 9/09	(2006.01)	A61K 31/357	(2006.01)
C07F 9/40	(2006.01)	A61K 31/661	(2006.01)
C07F 9/6527	(2006.01)	A61K 31/675	(2006.01)
C07F 9/653	(2006.01)	A61K 31/695	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01)	A61P 37/06	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06834759 .0**

96 Fecha de presentación: **15.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1961734**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **COMPUESTO AMÍNICO Y SU USO PARA PROPÓSITOS MÉDICOS.**

30 Prioridad:
15.12.2005 JP 2005361363

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2011

73 Titular/es:
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:
**KIUCHI, Masatoshi;
MARUKAWA, Kaoru;
KOBAYASHI, Nobutaka y
SUGAHARA, Kunio**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 369 520 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto amínico y su uso para propósitos médicos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos amínicos y a su uso como agentes farmacéuticos.

5 Antecedentes de la invención

En los últimos años, se están usando inhibidores de la calcineurina tales como la ciclosporina y FK506 para suprimir el rechazo de los pacientes que se someten a trasplante de órgano. Sin embargo, un determinado tipo de inhibidor de la calcineurina tal como la ciclosporina, a veces produce efectos secundarios adversos tales como toxicidad renal, toxicidad hepática, neurotoxicidad y similares. Por lo tanto, está en marcha el desarrollo de un agente farmacéutico muy eficaz y más seguro para suprimir el rechazo en los pacientes de trasplante.

Las referencias de las patentes 1-3 describen que los compuestos de 2-aminopropano-1,3-diol son útiles como supresores del rechazo (agudo o crónico) en el trasplante de órganos o de médula ósea, y también como fármacos terapéuticos para diferentes enfermedades autoinmunes tales como la psoriasis, enfermedad de Behcet y similares y enfermedades reumáticas.

15 Uno de estos compuestos, el hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (en lo sucesivo denominado a veces FTY720) actualmente está en desarrollo clínico como supresor del rechazo en el trasplante renal. FTY720 se convierte rápidamente en fosfo-FTY720 (en lo sucesivo denominado a veces FTY720-P, p. ej., 2-amino-2-fosforiloximetil-4-(4-octilfenil)butanol) por la esfingosina quinasa in vivo. FTY720-P actúa como un agonista de 4 tipos de receptores S1P (aparte de S1P2) de los 5 tipos de receptores de esfingosina-1-fosfato (en lo sucesivo denominado a veces S1P) (en lo sucesivo denominado a veces S1P1 - 5, respectivamente) (referencia de no patente 1).

Recientemente, se ha sugerido que S1P1 es esencial en los receptores S1P para la emigración de linfocitos maduros del timo y tejidos linfáticos secundarios. FTY720-P actúa como un agonista de S1P1 para reducir S1P1 en linfocitos. Como resultado, se inhibe la emigración de linfocitos maduros del timo y tejidos linfáticos secundarios y los linfocitos maduros en la circulación son secuestrados en los tejidos linfáticos secundarios, de modo que se presenta la acción inmunosupresora (referencia de no patente 2).

Por otra parte, se teme que los compuestos de 2-aminopropano-1,3-diol convencionales presenten expresión de bradicardia transitoria como efectos secundarios, y para resolver este problema, se ha descrito una serie de compuestos nuevos obtenidos modificando las estructuras químicas de los compuestos de 2-aminopropano-1,3-diol. Entre estos, como compuesto que tiene un sustituyente en el anillo de benceno de FTY720, la referencia de patente 4 describe un derivado de aminopropanol como un modulador del receptor S1P con un grupo fosfórico, y las referencias de patentes 5 y 6 describen ambos derivados de aminopropanol como moduladores del receptor S1P. Sin embargo, no se describe un grupo trihalogenoalquilo, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, como un sustituyente en el anillo de benceno del mismo. De hecho, el nivel de seguridad como producto farmacéutico no ha alcanzado un nivel satisfactorio en la situación actual.

referencia de patente 1: WO94/08943

referencia de patente 2: WO96/06068

referencia de patente 3: WO98/45429

referencia de patente 4: WO02/07699

40 referencia de patente 5: WO2004/096752

referencia de patente 6: WO2004/110979

referencia de no patente 1: *Science*, 2002, vol. 296, páginas 346 - 349

referencia de no patente 2: *Nature*, 2004, vol. 427, páginas 355 - 360

El documento EP-A-0627406 describe un compuesto de 2-amino-1,3-propanodiol que es inmunosupresor.

Problemas que tiene que resolver la invención

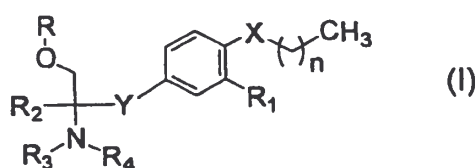
Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto amínico superior en la acción inmunosupresora, acción de supresión de rechazo y similar, que muestre efectos secundarios reducidos tales como la bradicardia y similares.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios adicionales en vista de la situación mencionada antes y han encontrado que un compuesto amínico que tiene la fórmula estructural particular mencionada a continuación puede lograr el objetivo, que completa la presente invención.

Por consiguiente, el aspecto principal de la presente invención es como sigue.

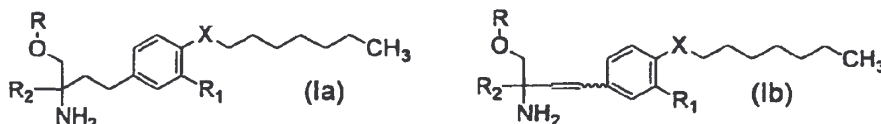
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



- en la que R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, y n es 5 - 8, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

2. El compuesto mencionado antes en 1, en el que R_3 y R_4 son cada uno un átomo de hidrógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

3. El compuesto de 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula (Ia) o (Ib)



- en la que R es hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

4. El compuesto de cualquiera de 1 a 3, en el que X es un átomo de oxígeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

5. El compuesto de cualquiera de 1 a 4, en el que Y es CH_2CH_2 , o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

6. El compuesto de cualquiera de 1 a 5, en el que R_1 es metilo sustituido con un átomo o átomos de halógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

7. El compuesto de cualquiera de 1 a 6, en el que R_1 es trifluorometilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

8. El compuesto de cualquiera de 1 a 7, en el que R_2 es metilo sustituido con un grupo o grupos hidroxilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

9. El compuesto de cualquiera de 1 a 8, en el que R_2 es hidroximetilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

10. El compuesto de cualquiera de 1 a 9, en el que R es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
11. El compuesto de cualquiera de 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a - e, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 5 a. 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- b. (E)-2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 10 c. 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- d. (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- e. 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 12. El compuesto de cualquiera de 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es cualquiera de los siguientes f - j, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- f. 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 g. (E)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)-3-buten-1-ol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- h. éster mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- i. éster (R)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 25 j. 2-amino-4-(3-ciano-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
13. El 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, o un hidrocloreuro del mismo.
14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 15. La composición farmacéutica de 14, para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes; la profilaxis o supresión de la resistencia o el rechazo agudo o el rechazo crónico del trasplante de órgano o tejido; el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (GvH) debido al trasplante de médula ósea; o el tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas.
- 35 16. La composición farmacéutica de 15, en la que la enfermedad autoinmune es la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.
17. La composición farmacéutica de 15, en la que la enfermedad alérgica es la dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.

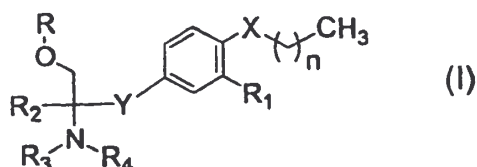
Efecto de la invención

- 40 De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un nuevo compuesto que tiene una acción superior de disminución de los linfocitos de la sangre periférica, y menos efectos secundarios tales como bradicardia y similares.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se explica a continuación con detalle.

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



en la que R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, y n es 5 - 8, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

En la presente invención, el átomo de halógeno es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, en la que un átomo de flúor es un ejemplo preferido.

El alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, significa un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 1 a 4. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario (en lo sucesivo "terciario" se indica a veces como t- o terc-) y similares. Los ejemplos preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, y los ejemplos más preferidos incluyen metilo y etilo.

Los ejemplos preferidos de R en la fórmula (I) mencionada antes incluyen un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferidos de X incluyen un átomo de oxígeno, y los ejemplos preferidos de Y incluyen CH_2CH_2 .

El ejemplo preferido de n es 6 ó 7, y un ejemplo más preferido es 6.

R_1 es difluorometilo, trifluorometilo o ciano. Los ejemplos preferidos son trifluorometilo y ciano, y el ejemplo todavía más preferido es trifluorometilo.

Los ejemplos preferidos de R_2 incluyen metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fluorometilo, clorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y tricloroetilo, los ejemplos más preferidos incluyen metilo, etilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2-fluoroetilo, los ejemplos todavía más preferidos incluyen metilo e hidroximetilo, y el más preferido es hidroximetilo.

Los ejemplos preferidos de R_3 y R_4 incluyen un átomo de hidrógeno, metilo y etilo, que pueden ser iguales o diferentes, los ejemplos más preferidos incluyen un átomo de hidrógeno y metilo, y el más preferido es un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención, incluyen sal de ácido inorgánico, sal de ácido orgánico, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, y similares. El compuesto de la presente invención abarca el compuesto de fórmula (I) mencionado antes y una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y también un isómero geométrico, una forma ópticamente activa, un hidrato y un solvato del mismo.

Los ejemplos específicos del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes.

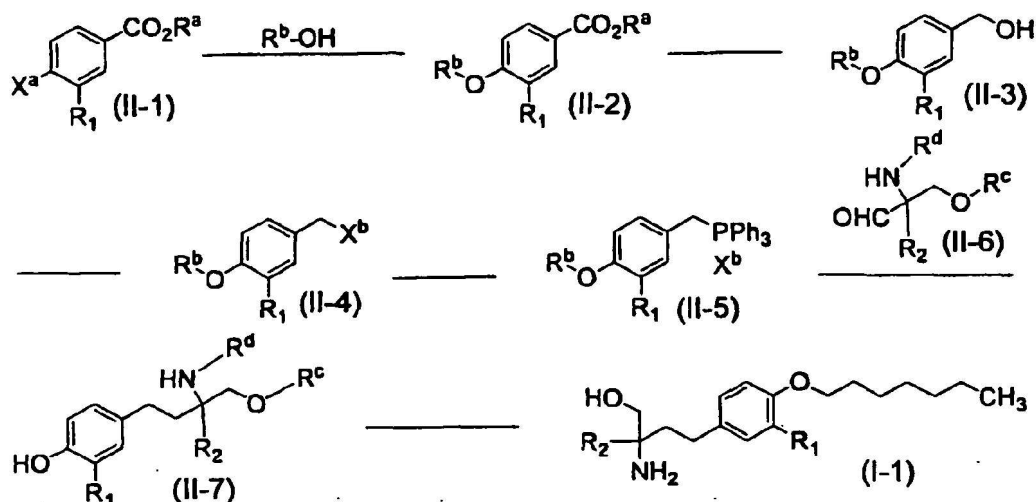
2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, y un hidroccloruro del mismo, (E)-2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]propano-1,3-diol, y un hidroccloruro del mismo, (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol, y un hidroccloruro del mismo.

De los compuestos de la presente invención, un compuesto preferido es el 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, y un hidroccloruro del mismo.

El método de síntesis del compuesto de la presente invención es, por ejemplo, el siguiente.

1) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-1) representado por la fórmula (Ia) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno y R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, se sintetiza por el siguiente esquema (II).

Esquema (II)



en el que R^a , R^b , R^c y R^d son grupos protectores, X^a y X^b son grupos salientes, R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, y R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno.

- 5 R^a en la fórmula es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo diverso. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (específicamente metilo, etilo y similares), aralquilo (bencilo y similares), el mismo sustituyente que para R^b y similares. R^b en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (específicamente metilo, heptilo y similares), aralquilo (bencilo y similares) y similares. Cuando se usa heptilo como R^b , el compuesto de la invención (I-1) se puede obtener por eliminación de R^b . R^c en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tiene un número de carbonos de 2-4, (específicamente acetilo y similares), trialquilsililo (específicamente trimetilsililo y similares), bencilo y un sustituyente que forma un compuesto acetal (específicamente metoximetilo, tetrahidropiranilo y similares). Cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo, sus grupos protectores R^e (R^e es específicamente similar a R^c) y R^c también pueden estar unidos para formar un acetal cíclico.
- 10 El grupo protector mostrado por R^d en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tenga un número de carbonos de aproximadamente 2 - 4, específicamente acetilo y similares), un grupo carbamato (específicamente t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares) y similares. El grupo saliente para X^a no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción de sustitución por un ion alcóxido ($\text{R}^b\text{-O}^-$). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de flúor y similares), toluenosulfonilo y similares. El grupo saliente para X^b no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una condensación del compuesto intermedio (II-4) y trifenilfosfina, y no inhiba la posterior reacción de Wittig. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente átomo de yodo, átomo de bromo, átomo de cloro y similares), metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.
- 15 En la primera etapa, el compuesto intermedio (II-2) se obtiene por condensación del derivado de ácido benzoico (II-1) que tiene un grupo saliente X^a en la posición 4, con un alcohol $\text{R}^b\text{-OH}$, para introducir un grupo funcional con oxígeno que tiene el grupo protector R^b en la posición 4. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico y similares, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a 100°C , durante aproximadamente de 10 min a 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.
- 20 En la segunda etapa, el compuesto intermedio (II-3) que tiene un grupo hidroxilo, se obtiene por reducción del grupo carboxilo del compuesto intermedio (II-2). El reactivo que se usa para la reducción no está particularmente limitado siempre que se use en general. Los ejemplos de los mismos incluyen metales alcalinos tales como sodio y similares, metales alcalinotérreos, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo de metal e hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio y similares, compuestos de boro tales como diborano y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de tipo homogéneo o de tipo
- 25
- 30
- 35
- 40

heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el reactivo de reducción que se va a usar. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen reducción usando diborano, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio en un disolvente tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante 10 min a 12 h, reducción usando borohidruro sódico o borohidruro de calcio en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 min a 24 h, y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el grupo hidroxilo del compuesto intermedio (II-3) se convierte en el grupo saliente X^b . El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo de alcohol en X^b . Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono y una combinación de los mismos, y un adyuvante de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, tionilo halogenado y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30°C a 130°C, durante 10 min a 6 h. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o un sistema de dos capas de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares y agua.

Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es sulfoniloxi incluyen una combinación de un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares, una base orgánica tal como trietilamina, piridina y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30°C a 50°C, durante aproximadamente de 5 min a 3 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (II-5) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto intermedio (II-4) que tiene un grupo saliente X^b con trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente inactivo tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares, de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación del disolvente, enfriamiento y adición de disolvente poco soluble, tal como éter diisopropílico, hexano y similares, según sea necesario, y después recogida del sólido precipitado por filtración.

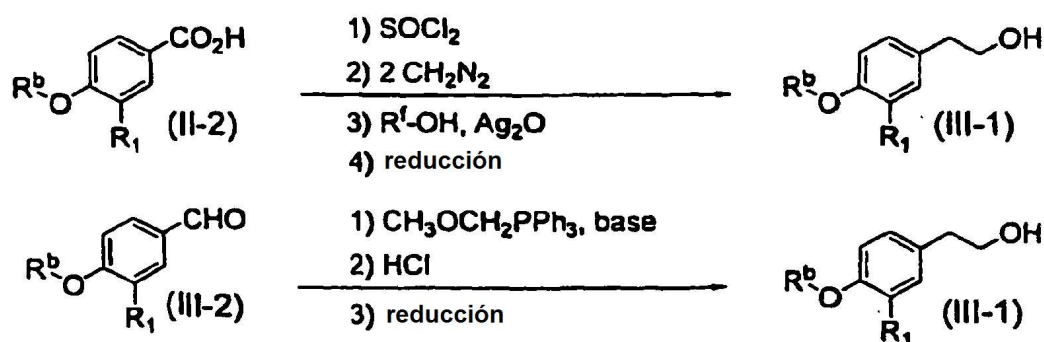
En la quinta etapa, el compuesto intermedio fenólico (II-7) se obtiene por condensación de la sal de fosfonio (II-5) con el aldehído (II-6) sintetizado por separado, usando la reacción de Wittig, reducción del compuesto olefínico obtenido y eliminación del grupo protector R^b . Las condiciones de la reacción de Wittig son las usadas en general para la reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo usando una base tal como t-butoxido potásico y similares, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. El reactivo que se usa en la posterior reacción de reducción del doble enlace no está limitado siempre que se use en general para la reducción de olefinas. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney y similares, un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, de 30 min a 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Las condiciones de la posterior eliminación del grupo protector R^b no están particularmente limitadas siempre que sean las usadas para eliminar R^b . Por ejemplo, cuando R^b es metilo, se puede usar un método que use un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro y similares en el disolvente cloruro de metileno. Cuando R^b es acilo tal como acetilo y similares, se puede usar un método que use una base inorgánica tal como hidróxido de sodio y similares, en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y agua. Cuando R^b es un grupo protector de tipo éter tal como metoximetilo, tetrahidropirano, t-butilo y similares, se puede usar un método

que usa un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. Cuando R^b es un grupo protector que se puede eliminar por hidrogenación catalítica (p. ej., bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo y similares), la desprotección de R^b se puede llevar a cabo de forma simultánea con la reducción del doble enlace mencionada antes. Cuando R^b es heptilo, no es necesaria la eliminación de R^b , y también se puede omitir la alquilación del fenol en la siguiente etapa.

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-1) se obtiene por alquilación del grupo hidroxilo fenólico del compuesto intermedio (II-7), y eliminación de R^c y R^d , y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. Los ejemplos del reactivo para usar para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico que tiene este compuesto intermedio (II-7) incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de heptilo y similares y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, o en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico que tiene este compuesto intermedio (II-7), se puede usar la reacción de Mitsunobu de condensación del alcohol heptílico y usar un compuesto de fosfina tal como trifenilfosfina y similares, y un derivado de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de diisopropilo y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a -50°C, durante aproximadamente de 10 min a 6 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. La posterior desprotección no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos formando un acetal cíclico, y R^d es t-butoxicarbonilo, se pueden desproteger simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

2) De los compuestos de la presente invención, el compuesto (I-1), es decir, un compuesto en el que en la fórmula (Ia) R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno y R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, también se sintetiza usando el compuesto intermedio (III-1), que se sintetiza por el siguiente esquema (III) a partir del compuesto intermedio (II-2, R^a es H) del esquema (II), o un compuesto conocido representado por la fórmula (III-2).

Esquema (III)



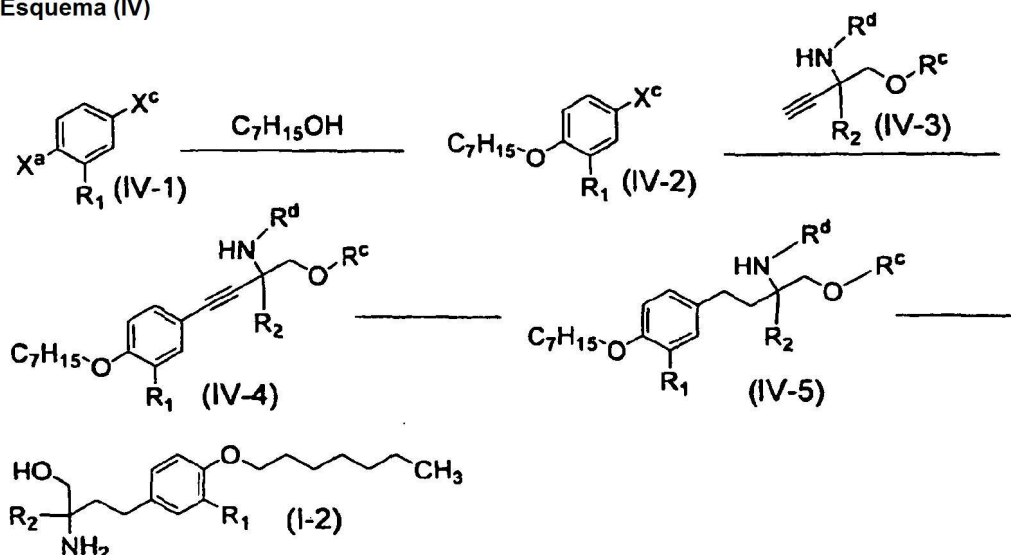
en el que R^b es un grupo protector, R^f-OH es un alcohol usado para una reacción de solvolisis, y R_1 es trifluorometilo o difluorometilo.

R^b es como se define en la fórmula del esquema (II). Los ejemplos de R^f incluyen metilo, etilo, bencilo y similares. Para la síntesis del compuesto (II-2) en el esquema mencionado antes, se pueden usar unas condiciones de reacción generales para la reacción de Arndt-Eistert. Además, para la reducción del éster obtenido, se pueden usar el reactivo y las condiciones usadas para la segunda etapa en el esquema (II). Para la síntesis del compuesto (III-2) en el esquema mencionado antes, se pueden usar las condiciones para la reacción de Wittig general. Para el posterior tratamiento ácido, se usa un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, en agua o un disolvente mezcla de un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano y similares y agua. Para la posterior reducción, se puede llevar a cabo una reducción que usa un compuesto de complejo de metal e hidrógeno tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, una hidrogenación catalítica usando un catalizador

heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney y similares, o un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares, o esto se pueden llevar a cabo secuencial y continuamente. El compuesto intermedio alcohólico (III-1) en el esquema se puede convertir en el compuesto de la presente invención por un método conocido (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* vol.43 (2000) 2946-2961).

- 5 3) El compuesto (I-2), es decir, un compuesto en el que en la fórmula (Ia) R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno y R₁ es trifluorometilo o ciano, se sintetiza por el siguiente esquema (IV)

Esquema (IV)



en el que R^c, R^d son grupos protectores, X^a y X^c son grupos salientes, R₁ es trifluorometilo o ciano, y R₂ es como se ha definido antes.

- 10 R^c, R^d y X^a en la fórmula son como se han definido antes. El grupo saliente para X^c no está particularmente limitado siempre que se active mediante un catalizador y se disocie durante la reacción de Sonogashira. Los ejemplos del mismo incluyen un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de yodo, un átomo de bromo y similares), trifluorometanosulfonilo y similares.

- 15 En la primera etapa, el compuesto intermedio (IV-2) se obtiene por condensación del compuesto (IV-1) que tiene el grupo saliente X^a con alcohol heptílico. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido, o en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidruro sódico, hidróxido potásico y similares, y bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 100°C, durante 20 aproximadamente de 10 min a 10 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

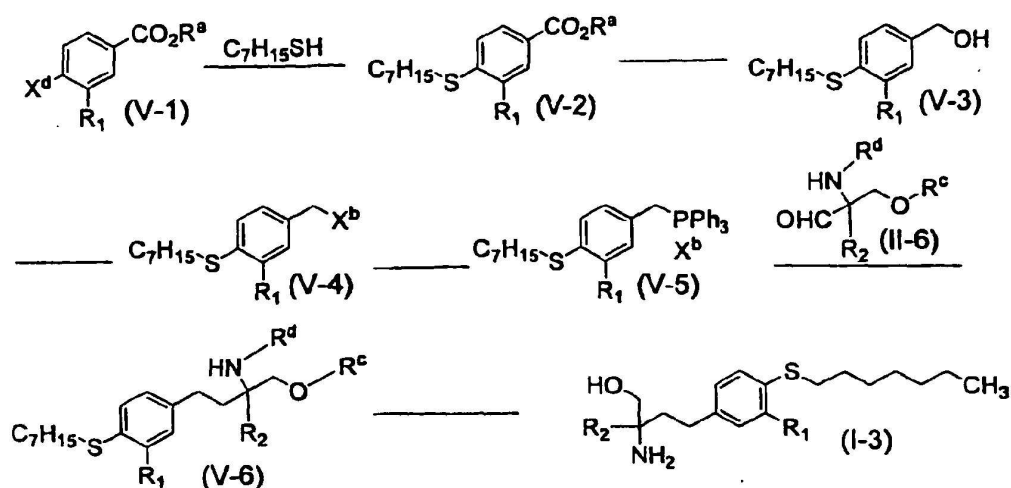
- 25 En la segunda etapa, el compuesto intermedio (IV-4) que tiene un triple enlace se obtiene por condensación del compuesto intermedio (IV-2) con el compuesto intermedio (IV-3) que se sintetiza a partir del compuesto intermedio (II-6) por un método conocido (por ejemplo, *Tetrahedron* vol.57 (2001) 6531-6538, Chemical & Pharmaceutical Bulletin vol.53 (2005) 100-102), en las condiciones de la reacción de Sonogashira. Los ejemplos del catalizador incluyen un compuesto de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) y similares. Para promover la reacción, se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares, una base inorgánica tal como amoníaco y similares, un compuesto de cobre tal como yoduro 30 de cobre, bromuro de cobre y similares, un compuesto de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo y similares, y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como benceno y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 24 h. Después de la reacción el producto objetivo se 35 puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto intermedio (IV-5) se obtiene por reducción del triple enlace del compuesto intermedio (IV-4). El reactivo que se usa no está limitado siempre que se use para la reducción general de enlaces de carbono insaturados. Por ejemplo, se puede usar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina y similares, un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 min a 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (IV-5) se desprotege para dar el compuesto de la presente invención (I-2). La eliminación de R^c y R^d, y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilos cuando R₂ tiene dicho o dichos grupos hidroxilos, no está particularmente limitado siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos formando un acetal cíclico, y R^d es t-butiloxicarbonilo, el acetal cíclico se desprotege mediante una cantidad catalítica de un ácido, y después se usan condiciones ácidas más fuertes, con las que se puede eliminar R^d. Las condiciones usadas para la desprotección del acetal son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol y similares o un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y otro disolvente orgánico, una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, temperatura de con hielo - 80°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Por otra parte, las condiciones de eliminación de R^d llevadas a cabo después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, una cantidad no inferior a la cantidad equivalente de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua, o una mezcla de estos disolventes, temperatura de con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

4) Un compuesto (I-3) representado por la fórmula (Ia) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de azufre, y R₁ es trifluorometilo o difluorometilo se sintetiza por el siguiente esquema (V).

Esquema (V)



en la que R^a, R^c y R^d son grupos protectores, X^b y X^d son grupos salientes, R₁ es trifluorometilo o difluorometilo, y R₂ es como se ha definido antes.

R^a, R^c, R^d y X^b en la fórmula son como se han definido antes. El grupo saliente para X^d no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción de sustitución por un ion heptiltio (C₇H₁₅S⁻). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de flúor y similares), toluenosulfoniloxy y similares.

En la primera etapa, el derivado de ácido benzoico (V-1) que tiene un grupo saliente X^d en la posición 4, se condensa con un heptiltiol para introducir el heptiltio en la posición 4, de modo que se obtiene el compuesto intermedio (V-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidróxido sódico y similares, o una base orgánica tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, aproximadamente $-30 - 80^{\circ}\text{C}$, durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, el grupo carboxilo del compuesto intermedio (V-2) se reduce para dar el compuesto intermedio (V-3) que tiene un grupo hidroxilo. El reactivo que se usa para la reducción no está particularmente limitado siempre que se use generalmente. Los ejemplos de los mismos incluyen metales alcalinos tales como sodio y similares, metales alcalinotérreos, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo de metal e hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, compuestos de boro tales como diborano y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de sistema homogéneo o de sistema heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el reactivo de reducción que se va a usar. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen reducción usando diborano, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio en un disolvente tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante 10 min a 12 h, reducción usando borohidruro sódico o borohidruro de calcio en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 min a 24 h, y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el grupo hidroxilo del compuesto intermedio (V-3) se convierte en el grupo saliente X^b . El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo de alcohol en X^b . Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono y una combinación de los mismos, y un adyuvante de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, tionilo halogenado y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30°C a 130°C , durante 10 min a 6 h. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o un sistema de dos capas de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares y agua. Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es sulfoniloxi incluyen una combinación de un cloruro de sulfonilo (p. ej. cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares) y una base orgánica (p. ej. trietilamina, piridina y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, a $-30^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$, durante 5 min a 3 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, la sal de fosfonio (V-5) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto intermedio (V-4) que tiene un grupo saliente X^b con trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente inactivo tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares, desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante aproximadamente de 30 min a 6 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación del disolvente, enfriamiento y adición de disolvente poco soluble, tal como éter de diisopropilo, hexano y similares, según sea necesario, y después recogida del sólido precipitado por filtración.

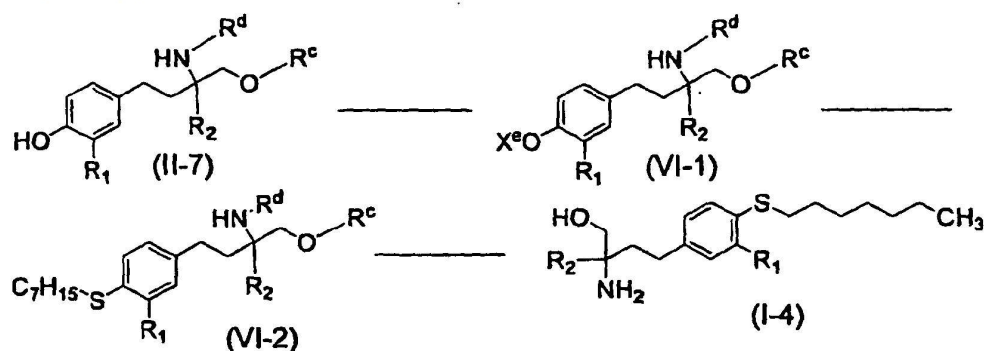
En la quinta etapa, el compuesto intermedio (V-6) se obtiene por condensación de la sal de fosfonio (V-5) con el aldehído (V-6) sintetizado por separado, usando la reacción de Wittig y reduciendo el compuesto olefínico obtenido. Las condiciones de la reacción de Wittig son las usadas en general para la reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo usando una base tal como t-butoxido potásico y similares, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. El reactivo que se usa en la posterior reacción de reducción del doble enlace no está limitado siempre que se use en general para la reducción de olefinas. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre

carbón, níquel Raney y similares, catalizadores homogéneos tales como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, desde 30 min a 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-3) se obtiene por eliminación de R^c y R^d que tiene el compuesto intermedio (V-6), y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. La desprotección del compuesto intermedio (V-6) no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos formando un acetal cíclico, y R^d es t-butoxicarbonilo, se pueden eliminar simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

5) Un compuesto (I-4) representado por la fórmula (Ia) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de azufre y R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, se sintetiza por el siguiente esquema (VI).

Esquema (VI)



en el que R^c , R^d son un grupo protector, X^e es un grupo activante de hidroxilo, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, y R_2 es como se ha definido antes.

R^c y R^d en la fórmula son como se han definido antes. Como grupo activante de hidroxilo para X^e , se pueden mencionar grupos sulfonilo tales como trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

En la primera etapa, el compuesto intermedio (VI-1) se obtiene introduciendo un grupo activante en el grupo hidroxilo fenólico del compuesto intermedio (II-7) en el esquema (II). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tal como cloruro de metilo y cloroformo o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como reactivo para esta reacción, se usan derivados de ácido sulfónico activados tales como anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, 1-(trifluorometanosulfonil)imidazol, cloruro de toluenosulfonilo. Esta reacción también se puede llevar a cabo usando un ácido sulfónico y un agente de condensación combinados. Como base, se usa una base orgánica tal como trietilamina, piridina, lutidina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, -50 - 50°C, durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción el producto objeto se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

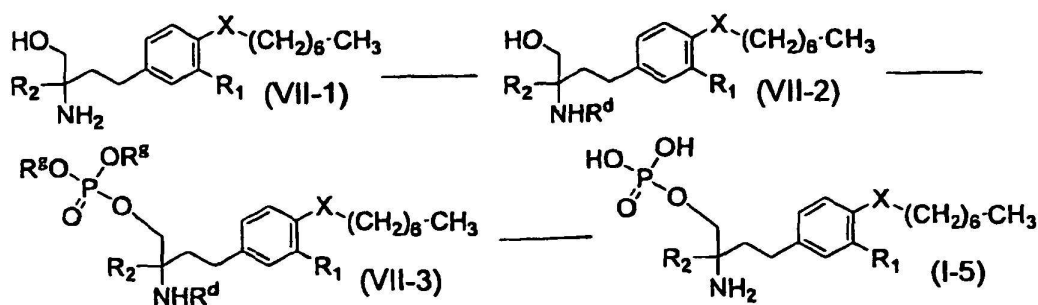
En la segunda etapa, el compuesto intermedio (VI-1) se condensa con el heptiltiol para dar el compuesto intermedio (VI-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, en presencia de un catalizador de paladio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y similares. Además, se puede añadir un compuesto de fosfina o una base como adyuvante de reacción para esta reacción. Los ejemplos del compuesto de fosfina incluyen trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y similares. Por otra parte,

como base, se pueden mencionar una base inorgánica tal como carbonato de cesio y similares, y una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto de la presente invención (I-4) se obtiene por eliminación de R^c y R^d del compuesto intermedio (VI-2), y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. La desprotección del compuesto intermedio (VI-2) no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c es un grupo protector que se puede eliminar con un ácido, tal como metoximetilo y similares, y R^d es t-butiloxicarbonilo, se pueden eliminar simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, enfriamiento con hielo - 80°C , durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

6) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-5) representado por la fórmula (Ia) en la que R es P(=O)(OH)_2 se sintetiza por el siguiente esquema (VII)

Esquema (VII)



en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R^d y R^e son grupos protectores, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, y R_2 es como se ha definido antes.

R^d en la fórmula es como se han definido antes. El grupo protector para R^e en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo ácido fosfórico. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (preferiblemente que tiene un número de carbonos de 1 - 6, específicamente t-butilo y similares), bencilo, fenilo y similares.

En la primera etapa, la forma con el grupo amino protegido (VII-2) se sintetiza protegiendo el grupo amino del compuesto (VII-1) en el que R es un átomo de hidrógeno, a partir de los compuestos de la presente invención. Esta etapa se puede llevar a cabo por una reacción general de protección de grupo amino. Específicamente, cuando se usan acilo, alquiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares como grupo protector (R^d), esta etapa se puede llevar a cabo en alcohol tal como metanol y similares, o un sistema de dos capas o mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroformo y similares. Los ejemplos del reactivo que se usa incluyen cloruros de ácido tales como cloruro de acetilo, cloruro de benciloxicarbonilo y similares, o anhídrido de ácido, tal como anhídrido acético, dicarbonato de di-t-butilo y similares. Se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio y similares, como promotor de reacción para esta reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C , durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

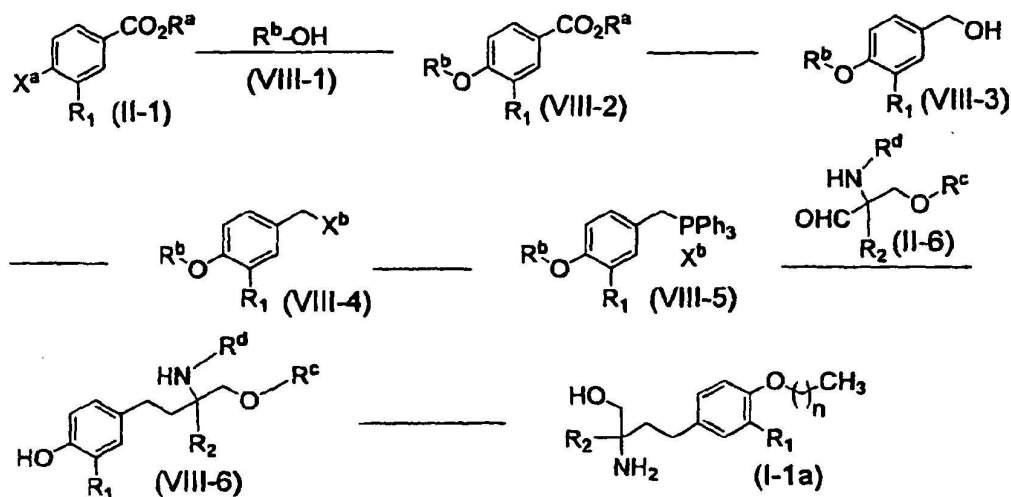
En la segunda etapa, la forma fosforilada (VII-3) se sintetiza haciendo reaccionar la forma con el grupo amino protegido (VII-2) con un reactivo de fosforilación (p. ej., cloruro de fósforo, fosforamida y oxidante, éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico y similares). Cuando se usa el éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico como reactivo de fosforilación, esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones no acuosas, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como tolueno, diclorometano, una mezcla de estos disolventes y similares, usando un aditivo (p. ej., óxido de plata, yoduro de tetra-n-hexil-amonio y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo,

temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente 5-24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Para esta reacción, se puede hacer reaccionar un reactivo de fosforilación general (cloruro de fósforo y base, fosforamida y oxidantes, y similares) de acuerdo con un método conocido.

En la tercera etapa, el compuesto de la presente invención (I-5) se prepara a partir de una forma fosforilada (VII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo mediante desprotección general. Específicamente, la etapa se puede llevar a cabo por hidrogenólisis, un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similar, o un ácido de Lewis tal como bromuro de trimetilsililo y similares. Cuando se usa la hidrogenólisis para esta reacción, esta etapa se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como metanol y similares usando un catalizador tal como paladio sobre carbón y similares en una atmósfera de hidrógeno. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - 60°C, durante aproximadamente 1 - 24 h. El producto objetivo se puede obtener por filtración, concentración y similares, de la mezcla de reacción, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Las condiciones de reacción usadas para esta reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o una mezcla de estos disolventes con agua, a temperatura - 100°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h.

7) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-1a) representado por la fórmula (I) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno, Y es CH₂CH₂, R₁ es trifluorometilo, difluorometilo o ciano y R₃ y R₄ son átomo de hidrógeno, se sintetiza por el siguiente esquema (VIII).

Esquema (VIII)



en la que n es 5-8, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^b, R^c y R^d son grupos protectores, X^a y X^b son grupos salientes, R₁ es trifluorometilo, difluorometilo o ciano y R₂ es como se ha definido antes.

R^a en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (específicamente metilo, etilo y similares), aralquilo (bencilo y similares), el mismo sustituyente que para R^b y similares. R^b en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo fenólico. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (específicamente metilo, etilo y similares), aralquilo (bencilo y similares) y similares. Cuando se usa -(CH₂)_nCH₃ (n es como se ha definido antes), que es una estructura parcial del compuesto de la invención (I-1a) como R^b, el compuesto de la invención (I-1a) se puede obtener sin eliminar R^b. R^c en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tenga un número de carbonos de 2 - 4, específicamente acetilo y similares), trialkilsililo (específicamente trimetilsililo y similares), bencilo y un sustituyente que forma un compuesto acetalico (específicamente metoximetilo, tetrahidropirano y similares). Cuando R₂ tiene un grupo hidroxilo, sus grupos protectores R^e (R^e es específicamente similar a R^c) y R^c también pueden estar unidos para formar un acetal cíclico. El grupo protector mostrado por R^d en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tenga un número de carbonos de 2 - 4, específicamente acetilo y similares), carbamato (específicamente t-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares) y similares. El grupo saliente para X^a no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción de sustitución por ion alcóxido (R^b-O⁻). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de flúor y similares), toluenosulfonilo y similares. El grupo saliente para X^b no

está particularmente limitado siempre que se disocie durante una condensación del compuesto intermedio (VIII-4) y trifenilfosfina, y no inhiba la posterior reacción de Wittig. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro y similares), metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

- 5 En la primera etapa, el compuesto intermedio (VIII-2) se obtiene por condensación del derivado de ácido benzoico (II-1) que tiene el grupo saliente X^a en la posición 4, con el alcohol (VIII-1) para introducir un grupo funcional con oxígeno que tiene el grupo protector R^b en la posición 4. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares in presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico y similares, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 100 °C, durante aproximadamente de 10 min a 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.
- 10
- 15 En la segunda etapa, el compuesto intermedio (VIII-3) que tiene un grupo hidroxilo se obtiene por reducción del grupo carboxilo del compuesto intermedio (VIII-2). El reactivo que se usa para la reducción no está particularmente limitado siempre que se use en general. Los ejemplos del mismo incluyen metales alcalinos tales como sodio y similares o metales alcalinotérreos, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo metal-hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, compuestos de boro tales como diborano y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de tipo homogéneo o de tipo heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el agente de reducción que se va a usar. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen reducción usando diborano, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares de -30 °C a la temperatura de reflujo, durante de 10 min a 12 h, reducción usando borohidruro sódico o borohidruro de calcio en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, o en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 min a 24 h, y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.
- 20
- 25
- 30

- En la tercera etapa, el grupo hidroxilo del compuesto intermedio (VIII-3) se convierte en el grupo saliente X^b . El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo alcohólico en X^b . Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono y una combinación de los mismos, y un adyuvante de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, tionilo halogenado y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej., tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30 °C a 130 °C, durante 10 min a 6 h. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o un sistema de dos capas de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares y agua. Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es sulfonilo incluyen una combinación de cloruro de sulfonilo (p. ej., cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares) y una base orgánica (p. ej., trietilamina, piridina y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej., tetrahidrofurano y similares), y similares, a -30 °C - 50 °C, durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.
- 35
- 40
- 45

- En la cuarta etapa, la sal de fosfonio (VIII-5) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto intermedio (VIII-4) que tiene el grupo saliente X^b con trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente inactivo tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares, de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación del disolvente, enfriamiento y adición de un disolvente poco soluble tal como éter diisopropílico, hexano y similares, cuando sea necesario, después de lo cual se recoge el sólido precipitado por filtración.
- 50

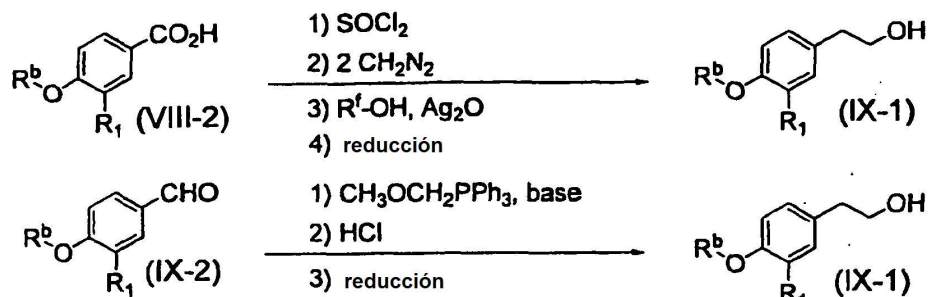
- 55 En la quinta etapa, el compuesto fenólico intermedio (VIII-6) se obtiene por condensación de la sal de fosfonio (VIII-5) con el aldehído (II-6) sintetizado por separado, usando la reacción de Wittig, reducción del compuesto olefínico obtenido, y eliminación del grupo protector R^b . Las condiciones de la reacción de Wittig son las usadas en general para la reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo usando una base tal como t-butoxido potásico y similares, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30 °C a la temperatura de reflujo,

durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. El reactivo que se usa para la posterior reducción de un doble enlace no está limitado siempre que se use en general para la reducción de olefinas. Los ejemplos de los mismos incluyen hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney y similares, o un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, de 30 min a 1 semana. Se puede añadir un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, a la mezcla de reacción dependiendo de la velocidad de reacción, estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Las condiciones de la posterior eliminación del grupo protector R^b no están particularmente limitadas siempre que se usen para la eliminación de R^b . Por ejemplo, cuando R^b es metilo, se puede usar un método que usa un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro y similares en el disolvente cloruro de metileno. Cuando R^b es acilo tal como acetilo y similares, se puede usar un método que usa una base inorgánica tal como hidróxido sódico y similares en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y agua. Cuando R^b es un grupo protector de tipo éter tal como metoximetilo, tetrahidropiraniolo, t-butilo y similares, se puede usar un método que usa un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. Cuando R^b es un grupo protector que se puede eliminar por hidrogenación catalítica (p. ej., bencilo, bencilo sustituido, benciloximetilo y similares), la eliminación de R^b se puede hacer simultáneamente con la reducción del doble enlace mencionada antes. Cuando se usa $-(CH_2)_nCH_3$ (n es como se ha definido antes), que es una estructura parcial del compuesto de la invención (I-1a), como R^b , la eliminación de R^b no es necesaria, y también se puede omitir la alquilación del fenol en la siguiente etapa.

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-1) se obtiene por alquilación del grupo hidroxilo fenólico del compuesto intermedio (VIII-6), y eliminación de R^c y R^d , y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. Los ejemplos del reactivo para usar para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico que tiene este compuesto intermedio (VIII-6) incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de heptilo y similares y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, o en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico que tiene este compuesto intermedio (VIII-6), se puede usar la reacción de Mitsunobu de condensación del alcohol heptílico etc. y usando un compuesto de fosfina tal como trifenilfosfina y similares, y un derivado de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de diisopropilo y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente de 10 min a 6 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. La posterior desprotección no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos formando un acetal cíclico, y R^d es t-butoxicarbonilo, se pueden desproteger simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

8) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-1a) representado por la fórmula (I) en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno, Y es CH_2CH_2 , R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano y sustituido por un átomo o átomos de halógeno, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, también se puede sintetizar usando un compuesto intermedio (VIII-2, R^a es H) en el esquema (VIII) o compuesto intermedio (IX-1) sintetizado a partir de un compuesto representado por la fórmula (IX-2) por el siguiente esquema (IX).

Esquema (IX)

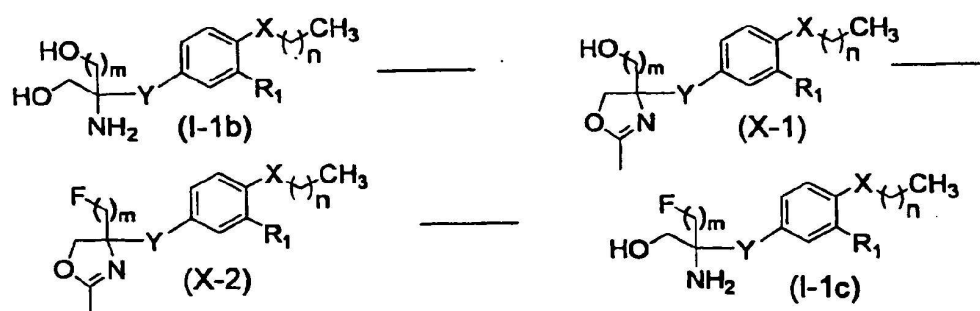


en el que R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, R^b es un grupo protector, y R^f -OH es el alcohol usado para una reacción de solvolisis.

R^b en la fórmula es el mismo que en el esquema (VIII). Como R^f , se pueden mencionar metilo, etilo, bencilo y similares. En el esquema mencionado antes, para la síntesis del compuesto (VIII-2), se usan las condiciones de reacción generales de la reacción de Arndt-Eistert. Para la reducción del grupo éster obtenido en la misma, se pueden mencionar el reactivo y las condiciones usadas en la segunda etapa del esquema (VIII). En el esquema mencionado antes para la síntesis del compuesto (IX-2), se usan las condiciones para la reacción de Wittig general. Después, para el tratamiento ácido, se usa un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, en agua o un disolvente mezcla de un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano y similares y agua. Para la posterior reducción, se puede usar un compuesto de complejo de metal e hidrógeno tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, se puede llevar a cabo hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney y similares, o un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio(clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares, o estos se pueden llevar a cabo de forma secuencial y continua. El compuesto intermedio alcohólico (IX-1) obtenido en este esquema se puede convertir en el compuesto de la presente invención por un método conocido (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* vol. 43 (2000) 2946-2961).

9) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-1c) representado por la fórmula (I) en la que R es un átomo de hidrógeno, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es ω -fluoroalquilo, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, también se puede sintetizar por el siguiente esquema.

Esquema (X)



en el que m es un número entero 1-4, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, y n es como se ha definido antes.

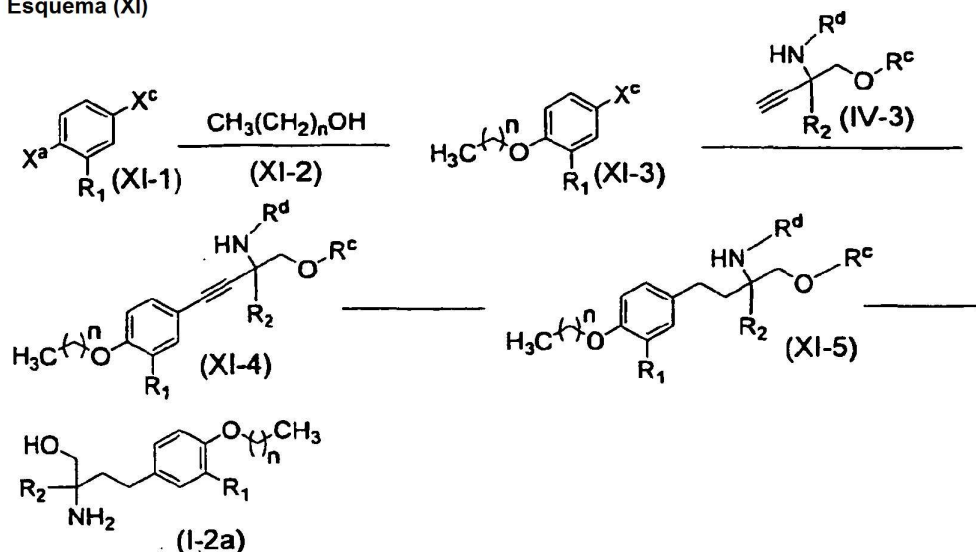
En la primera etapa, la forma de oxazolina (X-1) se sintetiza protegiendo el compuesto (I-1b) de la fórmula (I) en la que R es un átomo de hidrógeno, y R_2 es ω -hidroxialquilo. Esta etapa se puede llevar a cabo por reacción en un disolvente polar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares usando éster del ácido ortoacético como reactivo. Para promover la reacción, se puede añadir una base tal como N,N-diisopropiletilamina y similares, o un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, la forma de fluoruro (X-2) se sintetiza por fluoración del grupo hidroxilo del compuesto (X-1). Los ejemplos del agente de fluoración incluyen trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI) y similares. Esta etapa se puede llevar a cabo por reacción en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como hexano y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, -78°C - temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Esta etapa también se puede llevar a cabo por un método que incluye convertir el grupo hidroxilo del compuesto (X-1) en la correspondiente forma de sulfonato, y después hacer reaccionar la misma con ion fluoruro. Por ejemplo, cuando se usan fluoruro de p-toluenosulfonilo y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, a temperatura ambiente - 80°C , durante aproximadamente 1 h - 24 h. En esta reacción se puede añadir un agente deshidratante tal como tamices moleculares y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto (X-2) se desprotege para dar el compuesto de la presente invención (I-1c). Esta etapa se puede llevar a cabo por desprotección general. Específicamente, se puede llevar a cabo usando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o una mezcla de disolventes de los mismos con agua a temperatura ambiente - 100°C , durante aproximadamente de 30 min - 12 h. El producto objetivo se puede obtener por filtración, concentración y similares de la mezcla de reacción, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

10) Un compuesto (I-2a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno, Y es CH_2CH_2 , R_1 es trifluorometilo o ciano, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, se sintetiza por el siguiente esquema (XI).

Esquema (XI)



en la que R_1 es trifluorometilo o ciano, R^c y R^d son grupos protectores, X^a y X^c son grupos salientes, y R_2 , y n son como se han definido antes.

R^c , R^d , X^a en la fórmula son como se han definido antes. El grupo saliente para X^c no está particularmente limitado siempre que sea activado por un catalizador y se disocie durante una reacción de Sonogashira. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de yodo, un átomo de bromo y similares), trifluorometanosulfonilo y similares.

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XI-3) se obtiene por condensación del compuesto (XI-1) que tiene el grupo saliente X^a con el alcohol (XI-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico y similares, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 100°C , durante aproximadamente 10 min a 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación

del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

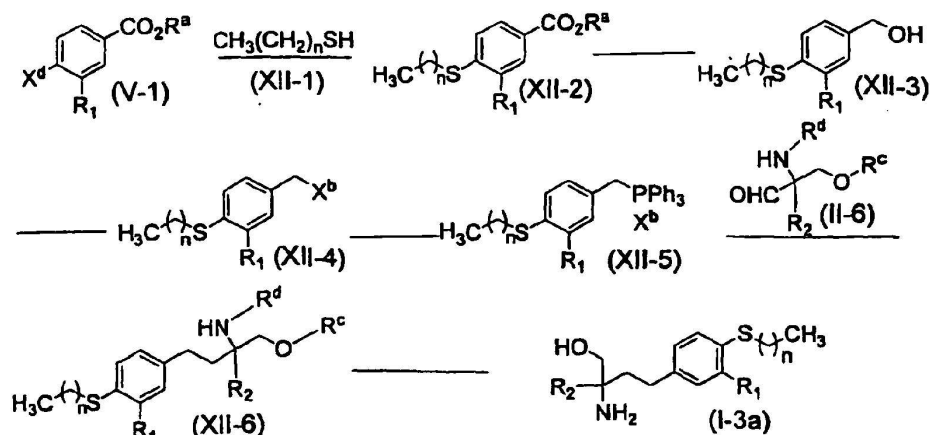
En la segunda etapa, el compuesto intermedio (XI-4) que tiene un triple enlace se obtiene por condensación del compuesto intermedio (XI-3) con el compuesto intermedio (IV-3) por la reacción de Sonogashira. Los ejemplos de catalizador incluyen compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) y similares. Para promover la reacción, se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares, una base inorgánica tal como amoníaco y similares, un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre y similares, un compuesto de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y similares, y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como benceno y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto intermedio (XI-5) se obtiene por reducción del triple enlace del compuesto intermedio (XI-4). El reactivo que se usa no está limitado siempre que se use para la reducción general de un enlace de carbono insaturado. Por ejemplo, se pueden mencionar la hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina y similares, catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) y similares) y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares a una presión de hidrógeno de 1 - 20 atm, temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura de reflujo, durante 30 min - 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (XI-5) se desprotege para dar el compuesto de la presente invención (I-2a). La eliminación de R^c y R^d , y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos, no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos formando un acetal cíclico, y R^d es t-butoxicarbonilo, el acetal cíclico se desprotege mediante una cantidad catalítica de un ácido, y después se usan condiciones ácidas más fuertes, de modo que pueda eliminarse R^d . Las condiciones usadas para la desprotección de un acetal son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol y similares o una disolución mezclada de un disolvente alcohólico y otro disolvente orgánico, una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, temperatura de enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Por otra parte, las condiciones de eliminación de R^d llevadas a cabo después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, no menos de una cantidad equivalente de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, temperatura de enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

11) Un compuesto (I-3a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 , R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, se sintetiza por el siguiente esquema (XII)

Esquema (XII)



en el que R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, R^{a} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector, R^{c} y R^{d} son grupos protectores, X^{b} y X^{d} son grupos salientes y R_2 y n son como se han definido antes.

R^{a} , R^{c} , R^{d} , X^{b} y X^{d} en la fórmula son como se han definido antes. El grupo saliente para X^{d} no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción de sustitución por un ion alquiltio ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{S}^-$). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente átomo de flúor y similares), toluenosulfonilo y similares.

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XII-2) se obtiene por condensación del derivado de ácido benzoico (V-1) que tiene un grupo saliente X^{a} en la posición 4, con un tiol (XII-1), para introducir un alquiltio en la posición 4. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidróxido sódico y similares, o una base orgánica tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, -30 - 80°C , durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, el compuesto intermedio (XII-3) que tiene un grupo hidroxilo se obtiene por reducción del grupo carboxilo del compuesto intermedio (XII-2). El reactivo que se usa para la reducción no está particularmente limitado siempre que se use en general. Los ejemplos del mismo incluyen metales alcalinos tales como sodio y similares o metales alcalinotérreos, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo metal-hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, compuestos de boro tales como diborano y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de tipo homogéneo o de tipo heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el agente de reducción que se va a usar. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen reducción usando diborano, hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante de 10 min a 12 h, reducción usando borohidruro sódico o borohidruro de calcio en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, o en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 min a 24 h, y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el grupo hidroxilo del compuesto intermedio (XII-3) se convierte en el grupo saliente X^{b} . El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo alcohólico en X^{b} . Los ejemplos del reactivo usado cuando X^{b} es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono y una combinación de los mismos, y un adyuvante de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, tionilo halogenado y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej., tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30°C a 130°C , durante 10 min a 6 h. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o un sistema de dos capas de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares y agua. Los ejemplos del reactivo usado cuando X^{b} es sulfonilo incluyen una

combinación de cloruro de sulfonilo (p. ej., cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares) y una base orgánica (p. ej., trietilamina, piridina y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej., cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej., tetrahidrofurano y similares), y similares, a -30°C - 50°C , durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

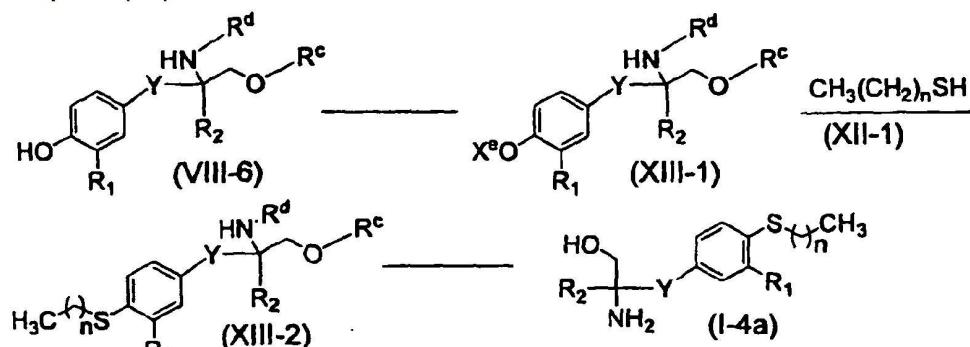
En la cuarta etapa, la sal de fosfonio (XII-5) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto intermedio (XII-4) que tiene el grupo saliente X^{O} con trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente inactivo tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares, de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 6 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación del disolvente, enfriamiento y adición de un disolvente poco soluble tal como éter diisopropílico, hexano y similares, cuando sea necesario, después de lo cual se recoge el sólido precipitado por filtración.

En la quinta etapa, el compuesto intermedio (XII-6) se obtiene por condensación de la sal de fosfonio (XII-5) con el aldehído (II-6) sintetizado por separado, usando la reacción de Wittig, y reducción del compuesto olefínico obtenido. Las condiciones de la reacción de Wittig son las usadas en general para la reacción de Wittig. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo usando una base tal como t-butoxido potásico y similares, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. El reactivo que se usa para la posterior reducción de un doble enlace no está limitado siempre que se use en general para la reducción de olefinas. Los ejemplos del mismo incluyen hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney y similares, o un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, de 30 min a 1 semana. Se puede añadir un ácido tal como ácido acético y similares o una base tal como trietilamina y similares, a la mezcla de reacción dependiendo de la velocidad de reacción, estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-3a) se obtiene eliminando R^{c} y R^{d} del compuesto intermedio (XII-6), y el grupo protector R^{e} (R^{e} es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. La desprotección del compuesto intermedio (XII-6) no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^{c} y R^{e} están unidos formando un acetal cíclico y R^{d} es t-butoxicarbonilo, se pueden desproteger simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C , durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

12) Un compuesto (I-4a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de azufre, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógenos, se sintetiza por el siguiente esquema (XIII).

Esquema (XIII)



en el que R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R^c y R^d son grupos protectores, X^e es un grupo activante de hidroxilo, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, y R_2 y n son como se han definido antes.

5 R^c , R^d en la fórmula son como se han definido antes. Como grupo activante de hidroxilo para X^e se pueden mencionar sulfonilo tal como trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

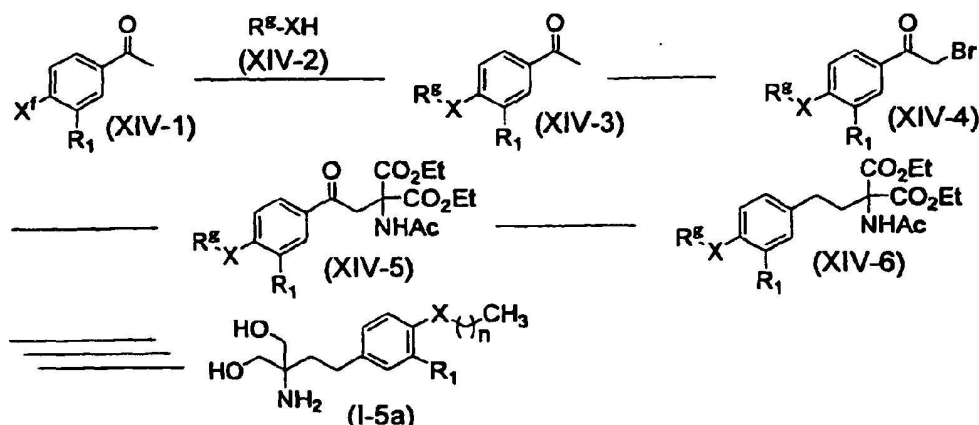
En la primera etapa, el compuesto intermedio (XIII-1) se obtiene introduciendo un grupo activante en el grupo hidroxilo fenólico del compuesto intermedio (VIII-6) en el esquema (VIII). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tal como cloruro de metilo y cloroformo, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como reactivo para esta reacción, se usan derivados de ácido sulfónico activados tales como anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico, 1-(trifluorometanosulfonyl)imidazol, cloruro de toluenosulfonilo. Esta reacción también se puede llevar a cabo usando un ácido sulfónico y un agente de condensación combinados. Como base, se usa una base orgánica tal como trietilamina, piridina, lutidina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, -50 - $50^\circ C$, durante aproximadamente 5 min - 3 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, el compuesto intermedio (XIII-2) se obtiene por condensación del compuesto intermedio (XIII-1) y el tiol (XII-1). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, en presencia de un catalizador de paladio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y similares. Además, se puede añadir un compuesto de fosfina o una base como adyuvante de reacción para esta reacción. Los ejemplos del compuesto de fosfina incluyen trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y similares. Por otra parte, como base, se pueden mencionar una base inorgánica tal como carbonato de cesio y similares, una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura ambiente - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto de la presente invención (I-4a) se obtiene eliminando R^c y R^d del compuesto intermedio (XIII-2), y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. La desprotección del compuesto intermedio (XIII-2) no está particularmente limitada siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c es un grupo protector que se puede eliminar con un ácido, tal como metoximetilo y similares, y R^d es t-butiloxycarbonilo, se pueden eliminar simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, y ácido trifluoroacético y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, enfriamiento con hielo - $80^\circ C$, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

13) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-5a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno, Y es CH_2CH_2 , R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, R_2 es hidroximetilo, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógenos, también se puede sintetizar por el siguiente esquema (XIV).

Esquema (XIV)



en el que R₁ es trifluorometilo o difluorometilo, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, X^f es un grupo saliente, R^g es un grupo protector o -(CH₂)_nCH₃, R₂ es hidroximetilo, y n es como se ha definido antes.

El grupo saliente para X^f no está particularmente limitado siempre que se disocie durante la reacción de sustitución por un anión alcóxido o tiol. Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de flúor y similares), toluenosulfonilo y similares. Cuando R^g en la fórmula es un grupo protector, R^g no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo fenol o un grupo tiol. Los ejemplos de R^g cuando X es un átomo de oxígeno incluyen alquilo (metilo y similares), aralquilo (bencilo y similares), grupo protector que forma acetal (metoximetilo, etoxietilo y similares) y similares. Cuando X es un átomo de azufre, se pueden mencionar alquilo (metilo y similares), aralquilo (4-metoxibencilo y similares), un grupo protector que forma tioacetal (metoximetilo, feniltiometilo, acetamidometilo y similares) y similares.

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XIV-3) se obtiene por condensación de la acetofenona (XIV-1) que tiene el grupo saliente X^f en la posición 4 y el alcohol o tiol (XIV-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico y similares, o una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 10 min - 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, la forma de bromuro de fenacilo (XIV-4) se obtiene por bromación del grupo acetilo del compuesto intermedio (XIV-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente tal como un disolvente halogenado, tal como cloroformo y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, o ácido acético y similares. Como reactivo de bromación, se pueden mencionar bromo, tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - aproximadamente 60°C, durante aproximadamente 30 min - 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto intermedio (XIV-5) se obtiene por condensación del compuesto intermedio (XIV-4) y acetamidomalonato de dietilo. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se pueden usar bases inorgánicas tales como hidruro sódico, hidróxido potásico, t-butoxido potásico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - aproximadamente 50°C, durante aproximadamente 10 min - 5 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (XIV-6) se obtiene por reducción del grupo carbonilo del compuesto intermedio (XIV-5) a metileno. Como agente de reducción, se puede usar una combinación de trialquilsilano y ácido trifluoroacético, una combinación de trialquilsilano y tetracloruro de titanio y similares, en un disolvente halogenado

tal como 1,2-dicloroetano y similares, o sin disolvente. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 1 - 48 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

El compuesto intermedio obtenido se puede conducir al compuesto de la presente invención (I-5a) por un método conocido (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry* vol. 43 (2000) 2946-2961).

14) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-6a) representado por la fórmula (I), en la que uno de R_3 y R_4 o los dos de R_3 y R_4 son alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, se sintetiza siguiendo el esquema (XV).

Esquema (XV)

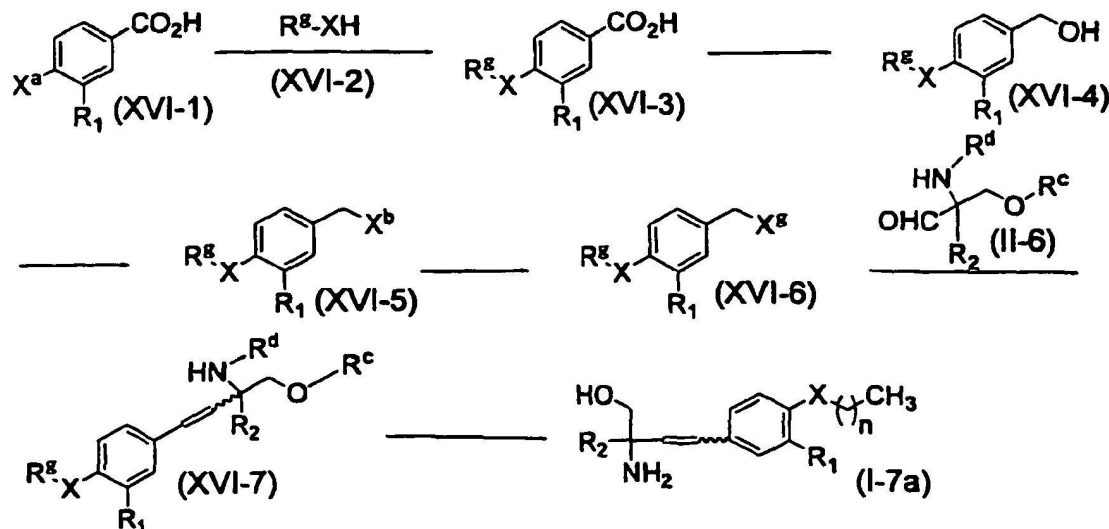


en el que R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo, o un átomo o átomos de halógeno, uno o los dos de R_3 y R_4 son alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, y n es como se ha definido antes.

En esta etapa, el compuesto de la presente invención (1-6a) se sintetiza por alquilación del grupo amino del compuesto (XV-1) que tiene un grupo amino primario, a partir de los compuestos de la presente invención. Para esta síntesis, se puede usar la reacción de aminación reductora o reacción de alquilación de amina usando haluro de alquilo y base. Cuando se usa la reacción de aminación reductora, el producto objetivo se obtiene haciendo reaccionar un aldehído que tiene el mismo número de carbonos que los de R_3 o R_4 con el compuesto (XV-1) en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o un disolvente halogenado tal como dicloroetano y similares, usando un agente de reducción tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares. La reducción también se puede llevar a cabo usando hidrógeno y un catalizador tal como níquel Raney, óxido de platino y similares. Para esta reacción, también se pueden llevar a cabo secuencialmente la generación de una base de Schiff y reacción de reducción. Se puede añadir un ácido tal como ácido acético como promotor de la reacción para la reacción de aminación reductora. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, enfriamiento con hielo - aproximadamente 50°C, durante aproximadamente 30 min - 10 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Cuando R_3 y R_4 son metilo, también se puede llevar a cabo la reacción de metilación de Eschweiler-Clarke usando un agente de reducción tal como ácido fórmico y formaldehído, o formaldehído y cianoborohidruro sódico y similares.

15) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-7a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno, Y es $CH=CH$, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, y R_3 y R_4 son átomos de hidrógenos, se sintetiza por el siguiente esquema (XVI).

Esquema (XVI)



en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de átomos de carbono de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo, o un átomo o átomos de halógeno, R^c y R^d son grupos protectores, R^g es un grupo protector o $-(CH_2)_nCH_3$, X^a y X^b son grupos salientes, X^g es un grupo saliente que contiene fósforo, y n es como se ha definido antes.

R^c en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo hidroxilo. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tiene un número de carbonos de 2-4, específicamente acetilo y similares), trialquilsililo (específicamente trimetilsililo y similares), bencilo y un sustituyente que forma un compuesto acetal (específicamente metoximetilo, tetrahidropiraniolo y similares). Cuando R_2 tiene un grupo hidroxilo, sus grupos protectores R^c (R^c es específicamente similar a R^c) y R^d también pueden estar unidos para formar un acetal cíclico. El grupo protector mostrado por R^d en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo amino. Por ejemplo, se pueden mencionar acilo (preferiblemente uno que tiene un número de carbonos de aproximadamente 2 - 4, específicamente acetilo y similares), carbamato (específicamente t-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo y similares) y similares. Cuando R^g en la fórmula es un grupo protector, R^g no está particularmente limitado siempre que proteja un grupo fenol o un grupo tiol. Los ejemplos de R^g cuando X es un átomo de oxígeno incluyen alquilo (metilo y similares), aralquilo (4-metoxibencilo y similares), grupo protector que forma acetal (metoximetilo, etoxietilo y similares) y similares. Cuando X es un átomo de azufre, se pueden mencionar alquilo (metilo y similares), aralquilo (4-metoxibencilo y similares), un grupo protector que forma tioacetal (metoximetilo, feniltiometilo, acetamidometilo y similares) y similares. El grupo saliente para X^a no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción de sustitución por un ion alcóxido (R^g-O^-) o tiolato (R^g-S^-). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de flúor y similares), toluenosulfonilo y similares. El grupo saliente para X^b no está particularmente limitado siempre que se disocie durante una reacción entre un compuesto intermedio (XVI-5) y un compuesto de fósforo y no inhiba la posterior reacción con el aldehído (II-6). Por ejemplo, se pueden mencionar un átomo de halógeno (específicamente un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro y similares), metanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares. Los ejemplos del grupo saliente que contiene fósforo para X^g incluyen $P(C_6H_5)_3$ y $P(O)(OR^h)_2$ (R^h es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4).

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XVI-3) se obtiene por condensación del ácido benzoico (XVI-1) que tiene el grupo saliente X^a en la posición 4 con el alcohol o tiol (XVI-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, o una base orgánica tal como alcóxido (p. ej., t-butoxido potásico y similares), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 80 °C, durante aproximadamente 30 min a 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, el compuesto intermedio (XVI-4) que tiene un grupo hidroxilo, se obtiene por reducción del grupo carboxilo del compuesto intermedio (XVI-3). El reactivo que se usa para la reducción no está particularmente

limitado siempre que se use en general. Los ejemplos de los mismos incluyen metales alcalinos tales como sodio y similares, metales alcalinotérreos, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo de metal e hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio y similares, compuestos de boro tales como diborano y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de tipo homogéneo o de tipo heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el reactivo de reducción que se va a usar. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen reducción usando diborano, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, de -30°C a la temperatura de reflujo, durante 10 min a 12 h, reducción usando hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio en un disolvente inactivo tal como tolueno y similares, temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante 30 min a 24 h, y similares. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el grupo hidroxilo del compuesto intermedio (XVI-4) se convierte en el grupo saliente X^b . El reactivo no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo capaz de convertir un grupo hidroxilo de alcohol en X^b . Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es un átomo de halógeno incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, tetracloruro de carbono y una combinación de los mismos, y un adyuvante de reacción tal como trifenilfosfina, una base y similares, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, yodo, bromo, cloro, tionilo halogenado, α -halogenoenammina y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, de -30°C a 130°C, durante 10 min a 6 h. Cuando se usa un ácido inorgánico, la reacción se puede llevar a cabo en una disolución acuosa o un sistema de dos capas de un disolvente orgánico tal como tolueno y similares y agua. Los ejemplos del reactivo usado cuando X^b es sulfonilo incluyen una combinación de un cloruro de sulfonilo (p. ej. cloruro de metanosulfonilo, cloruro de toluenosulfonilo y similares) y una base orgánica (p. ej. trietilamina, piridina y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como un disolvente halogenado (p. ej. cloruro de metileno y similares), un disolvente de tipo éter (p. ej. tetrahidrofurano y similares) y similares, a -30°C - 50°C, durante 5 min a 3 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

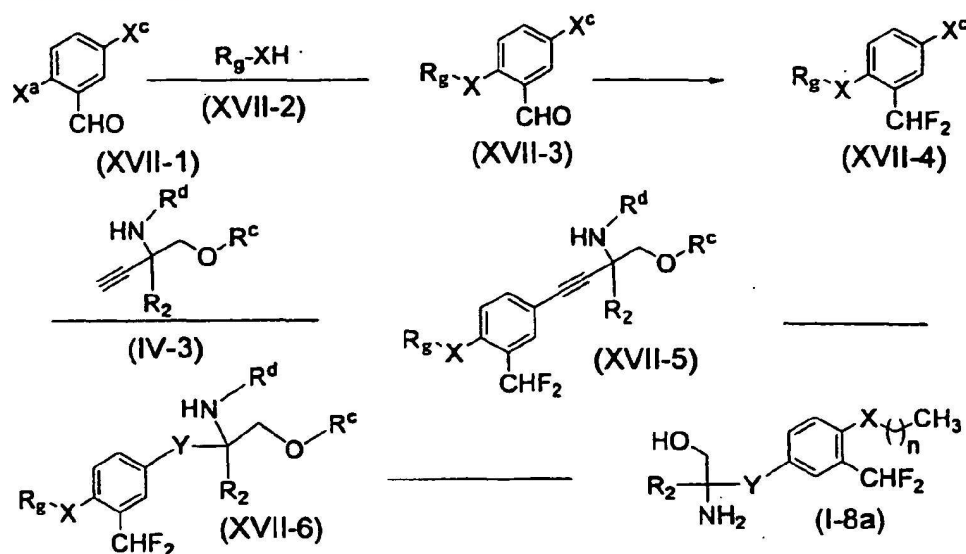
En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (XVI-6) que tiene un grupo saliente X^g que contiene fósforo, se obtiene haciendo reaccionar el compuesto intermedio (XVI-5) que tiene un grupo saliente X^b con un compuesto de fósforo. Cuando X^g es $P(C_6H_5)_3$, el compuesto intermedio (XVI-6) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto intermedio (XVI-5) con trifenilfosfina. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente inactivo tal como éter dietílico, benceno, tolueno y similares, a temperatura ambiente - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación del disolvente, enfriamiento y adición de un disolvente poco soluble tal como éter diisopropílico, hexano y similares, según sea necesario, después de lo cual se recoge el sólido precipitado por filtración. Cuando X^g es $P(O)(OR^h)_2$ (R^h es como se ha definido antes), el compuesto intermedio (XVI-6) se puede obtener por reacción de Arbuzov haciendo reaccionar el intermedio (XVI-5) con fosfito de trietilo. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, sin disolvente o con un disolvente inactivo tal como xileno y similares, a 100°C - 170°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por evaporación o destilación del exceso de fosfato de trietilo.

En la quinta etapa, el compuesto intermedio (XVI-6) que contiene fósforo y el aldehído (II-6) sintetizado por separado, se condensan para dar la forma de olefina (XVI-7). Cuando X^g es $P(C_6H_5)_3$, se usan las condiciones para la reacción de Wittig general. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, usando una base tal como hidruro sódico, t-butoxido potásico y similares, a -30°C - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Se puede obtener preferentemente una forma Z por reacción en un disolvente polar aprótico en condiciones exentas de sales, o también se puede obtener preferentemente una forma E por un método de Schlosser mejorado. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Cuando X^g es $P(O)(OR^h)_2$ (R^h es como se ha definido antes), se usan las condiciones de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons general. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo hidrocarburo tal como benceno y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, usando una base tal como hidruro sódico, t-butoxido potásico, hexametildisilazano de litio y similares, a -20°C - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Se puede obtener preferentemente una olefina en la forma E. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-7a) se obtiene eliminando R^c y R^d que tiene el compuesto intermedio (XVI-7), y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos. Las condiciones no están particularmente limitadas siempre que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c es un grupo protector que forma un acetal y R^d es t-butiloxicarbonilo, se pueden eliminar simultáneamente usando un ácido. Los ejemplos del ácido para ello incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua o una mezcla de estos disolventes, de temperatura de enfriamiento con hielo a 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación cromatografía en columna de gel de sílice, recrystalización y similares. Cuando R^g es un grupo protector, antes de eliminar los grupos protectores R^c y R^d , se puede llevar a cabo la eliminación de R^g y la alquilación del fenol o tiol obtenidos en la misma. Las condiciones que se usan para eliminar R^g no están particularmente limitadas siempre que se usen para la eliminación general de grupos protectores. Por ejemplo, cuando R^g es 4-metoxibencilo, se usa la reacción de oxidación por la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares, cuando R^g es alilo, se puede usar una reacción que usa un compuesto de paladio como catalizador. Los ejemplos del reactivo que se usa para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o grupo tiol que tiene el compuesto obtenido, incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de alquilo y similares y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Además, para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico, también se puede usar la reacción de Mitsunobu.

16) Un compuesto (I-8a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno y R_1 es difluorometilo, también se puede sintetizar siguiendo el esquema (XVII).

Esquema (XVII)



en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, R^c y R^d son grupos protectores, R^g es un grupo protector o $-(CH_2)_nCH_3$, X^a y X^c son grupos salientes, y n es como se ha definido antes.

R^c , R^d , R^g , X^a y X^c son específicamente como se han definido antes.

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XVII-3) se obtiene por condensación del material de partida (XVII-1) que tiene el grupo saliente X^a , con el alcohol o tiol (XVII-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, o una base orgánica tal como un alcóxido tal como t-butoxido potásico y similares, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente de 30 min a 24 h.

Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Además, el compuesto (XVII-1) en el que el grupo saliente X^a es un grupo hidroxilo fenólico o tiol también se puede usar como material de partida. En este caso, la primera etapa es la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o tiol. Los ejemplos del reactivo para usar en la alquilación incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de alquilo y similares, y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, temperatura de enfriamiento con hielo - 80 °C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico, se puede usar además la reacción de Mitsunobu.

En la segunda etapa, el compuesto intermedio (XVII-4) que tiene difluorometilo se obtiene por fluoración del grupo formilo del compuesto intermedio (XVII-3). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno y similares, usando un agente de fluoración tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), difluoruro de xenón y similares. Para esta reacción de fluoración, se puede hacer reaccionar un oxidante tal como N-yodosuccinimida y similares, en presencia de ion fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similares, en lugar de usar un solo agente de fluoración. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, temperatura de enfriamiento con hielo - aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente 1 - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto intermedio (XVII-5) que tiene un triple enlace se obtiene por condensación del compuesto intermedio (XVII-4) con el compuesto intermedio (IV-3) por la reacción de Sonogashira. Los ejemplos de catalizador incluyen compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) y similares. Para promover la reacción, se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares, una base inorgánica tal como amoníaco y similares, un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre y similares, un compuesto de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y similares, y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como benceno y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

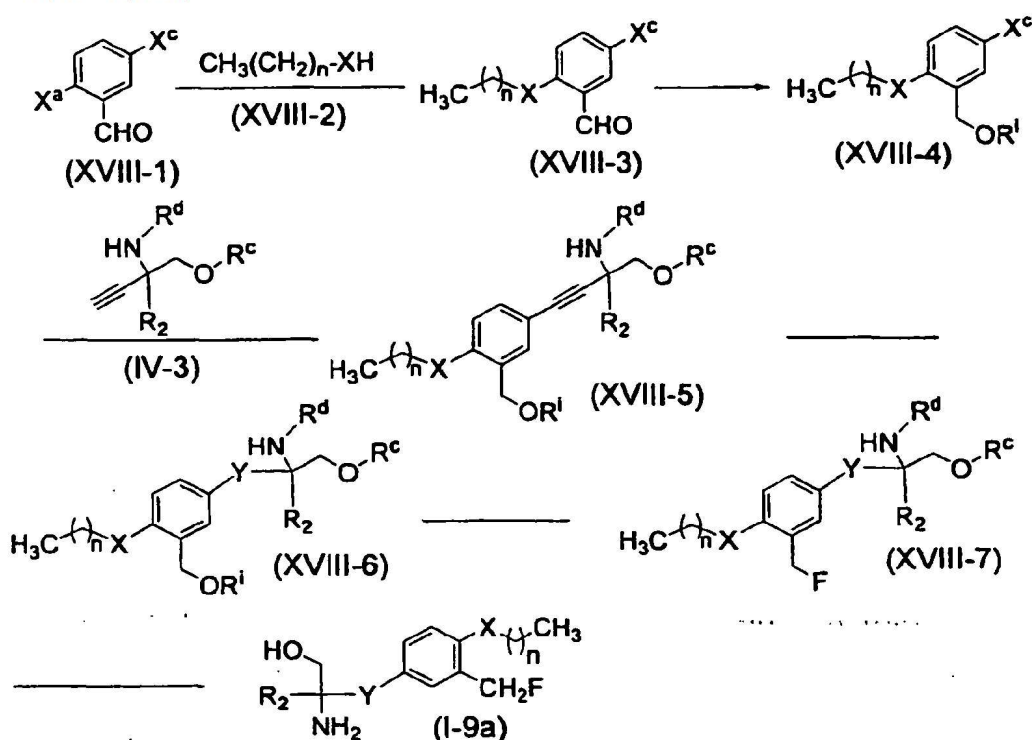
En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (XVII-6) se obtiene por reducción del triple enlace del compuesto intermedio (XVII-5). El reactivo que se usa cuando Y es CH_2CH_2 no está limitado siempre que se use para la reducción general de enlaces de carbono insaturados. Por ejemplo, se puede usar hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina y similares, un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, de temperatura de enfriamiento con hielo a la temperatura de reflujo, desde 30 min a 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del compuesto y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Por otra parte, como reacción usada cuando Y es $\text{CH}=\text{CH}$, se pueden mencionar la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador con actividad controlada tal como catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, diferentes compuestos de dieno complejo y compuesto de fosfina y rodio, y similares. Además, también es posible una reacción de reducción usando un hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la quinta etapa, el compuesto de la presente invención (I-8a) se obtiene por desprotección del compuesto intermedio (XVII- 6). La eliminación de R^c y R^d , y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilo cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos, no está particularmente limitado siempre que sea la que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxicarbonilo, el acetal cíclico se desprotege mediante una cantidad catalítica de un ácido, y después se usan condiciones ácidas más fuertes, con las que se puede eliminar R^d . Las condiciones usadas para la

desprotección del acetal son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o una disolución mezcla de un disolvente alcohólico y otro disolvente orgánico, una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Por otra parte, las condiciones de eliminación de R^d para llevar a cabo secuencialmente después de la desprotección del acetal son, por ejemplo, una cantidad no inferior a la cantidad equivalente de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, agua, o una mezcla de estos disolventes, enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Cuando R⁹ es un grupo protector, la alquilación del fenol o tiol resultante de la eliminación de R⁹ se puede llevar a cabo antes de eliminar los grupos protectores R^c y R^d. Las condiciones que se usan para eliminar R⁹ no están particularmente limitadas siempre que se usen para la eliminación general de grupos protectores. Por ejemplo, cuando R⁹ es 4-metoxibencilo, se usa la reacción de oxidación por la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares, y cuando R⁹ es alilo, se puede llevar a cabo una reacción que use un compuesto de paladio como catalizador. Los ejemplos del reactivo que se usa para la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o grupo tiol del compuesto obtenido, incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de alquilo y similares y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Además, para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico, también se puede usar la reacción de Mitsunobu.

17) Un compuesto (I-9a) representado por la fórmula (I), en la que R es un átomo de hidrógeno y R₁ es trifluorometilo, también se puede sintetizar siguiendo el esquema (XVIII).

Esquema (XVIII)



en el que X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$, R₂ es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, R^c, R^d y R¹ son grupos protectores, X^a y X^c son grupos salientes, y n es como se ha definido antes.

Los ejemplos específicos de R^c, R^d, X^a y X^c en la fórmula son como los mencionados antes. El grupo protector para R¹ no está particularmente limitado siempre que proteja el grupo hidroxilo en la fórmula. Por ejemplo se puede mencionar el trialkilsililo (específicamente el t-butildimetilsililo y similares).

En la primera etapa, el compuesto intermedio (XVIII-3) se obtiene por condensación del material de partida (XVIII-1) que tiene el grupo saliente X^a , con el alcohol o tiol (XVIII-2). Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, en presencia de una base. Como base, se puede usar una base inorgánica tal como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, o una base orgánica tal como un alcóxido (p. ej. t-butoxido potásico y similares), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, de temperatura de enfriamiento con hielo a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente de 30 min a 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Además, el compuesto (XVIII-1) en el que el grupo saliente X^a es un grupo hidroxilo fenólico o tiol también se puede usar como material de partida. En este caso, la primera etapa es la alquilación del grupo hidroxilo fenólico o tiol. Los ejemplos del reactivo para usar en la alquilación incluyen una combinación de un agente alquilante tal como haluro de alquilo y similares, y una base inorgánica tal como carbonato potásico, hidruro sódico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, enfriamiento con hielo - 80°C, durante aproximadamente 10 min - 12 h. Para la alquilación de un grupo hidroxilo fenólico, se puede usar además la reacción de Mitsunobu.

En la segunda etapa, el grupo formilo del compuesto intermedio (XVIII-3) se reduce para dar hidroximetilo, y se introduce en el mismo el grupo protector R^1 . El reactivo que se usa para la reducción del grupo formilo no está particularmente limitado siempre que se use en general. Los ejemplos del mismo incluyen hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio y similares, compuestos de complejo de metal e hidrógeno tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y similares, hidrogenación catalítica usando un catalizador de sistema homogéneo o de sistema heterogéneo, y similares. Como condiciones de reacción, se seleccionan la temperatura y el tiempo adecuados para el reactivo de reducción que se va a usar. Específicamente, se pueden mencionar la reducción mediante hidruro de litio y aluminio o borohidruro de litio, que se lleva a cabo en un disolvente tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, a -30°C - temperatura ambiente, durante 10 min a 3 h, reducción mediante borohidruro sódico o borohidruro de calcio, que se lleva a cabo en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o en un disolvente mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, a temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura ambiente, durante 10 min a 3 h, y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Para introducir el grupo protector R^1 , se usa una reacción general de introducción de grupos protectores. Cuando se usa un grupo trialkilsililo para R^1 , se usa un agente de sililación tal como t-butildimetilclorosilano y similares como reactivo, y se puede añadir una base tal como imidazol, trietilamina y similares como promotor de la reacción. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por inactivación de la reacción, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto intermedio (XVIII-5) que tiene un triple enlace se obtiene por condensación del compuesto intermedio (XVIII-4) con el compuesto intermedio (IV-3) por la reacción de Sonogashira. Los ejemplos de catalizador incluyen compuestos de paladio tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) y similares. Para promover la reacción, se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares, una base inorgánica tal como amoníaco y similares, un compuesto de cobre tal como yoduro de cobre, bromuro de cobre y similares, un compuesto de fosfina tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y similares, y similares. La reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, un disolvente polar tal como acetonitrilo, dimetilformamida y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como benceno y similares, de temperatura de enfriamiento con hielo a temperatura de reflujo, durante aproximadamente de 30 min a 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la cuarta etapa, el compuesto intermedio (XVIII-6) se obtiene por reducción del triple enlace del compuesto intermedio (XVIII-5). El reactivo que se usa cuando Y es CH_2CH_2 no está limitado siempre que se use para la reducción general de enlaces de carbono insaturados. Por ejemplo, se pueden mencionar la hidrogenación catalítica usando un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbón, níquel Raney, complejo de paladio sobre carbón-etilendiamina y similares, o un catalizador homogéneo tal como complejo de rodio (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) y similares) y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como dioxano y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, a una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm, a temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura de reflujo, durante 30 min - 1 semana. Se puede añadir a la mezcla de reacción un ácido tal como ácido acético y similares, o una base tal como trietilamina y similares, dependiendo de la velocidad de la reacción, la estabilidad del

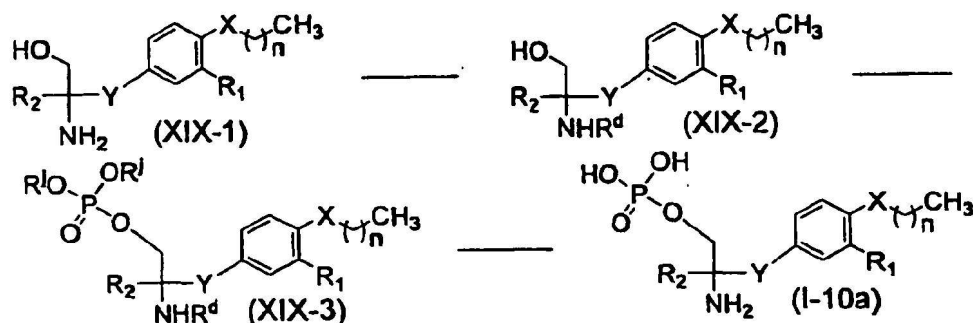
compuesto y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Por otra parte, como reacción usada cuando Y es CH=CH, se pueden mencionar la hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador que tiene actividad controlada tal como el catalizador de Lindlar, complejo de níquel-grafito-etilendiamina, diferentes complejos de dieno y fosfina y rodio, y similares. Además, también es posible una reacción de reducción usando un hidruro metálico tal como hidruro de diisobutilaluminio y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la quinta etapa, la forma de fluoruro (XVIII-7) se sintetiza eliminando R^i del compuesto (XVIII-6) y fluoración del grupo hidroxilo del compuesto obtenido. El grupo protector R^i se puede eliminar por desprotección general. Los ejemplos del reactivo que se usa cuando R^i es trialkilsililo incluyen compuestos de flúor tales como fluoruro de tetrabutylamonio y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, en un disolvente de tipo éter tal como tetrahydrofurano y similares, a temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por destilación, cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Como reactivo para usar en la fluoración sucesiva, se pueden mencionar trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (DFI) y similares. Esta etapa se puede llevar a cabo por reacción en un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como hexano y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a -78°C - temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Esta etapa también se puede llevar a cabo por un método que incluye la conversión del grupo hidroxilo en la correspondiente forma de sulfonato, y después hacer reaccionar la misma con ion fluoruro. Por ejemplo, cuando se usan fluoruro de p-toluenosulfonilo y fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF), la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter tal como tetrahydrofurano y similares, a temperatura ambiente - 80°C , durante aproximadamente 1 h - 24 h. En esta reacción se puede añadir un agente deshidratante tal como tamices moleculares y similares. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Cuando R^i es trialkilsililo, la fluoración se puede llevar a cabo sin la eliminación de R^i .

En la sexta etapa, el compuesto de la presente invención (I-9a) se obtiene por desprotección del compuesto intermedio (XVIII-7). La eliminación de R^c y R^d , y el grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes) que protege el o los grupos hidroxilos cuando R_2 tiene dicho o dichos grupos hidroxilos, no está particularmente limitado siempre que sea la que se use para la eliminación general de grupos protectores, y todos los grupos protectores se pueden eliminar de una vez o por pasos. Por ejemplo, cuando R^c y R^e están unidos para formar un acetal cíclico y R^d es t-butiloxycarbonilo, el acetal cíclico se desprotege mediante una cantidad catalítica de un ácido, y después se usan condiciones ácidas más fuertes, con las que se puede eliminar R^d . Las condiciones usadas para la desprotección del acetal son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol y similares o una disolución mezcla de un disolvente alcohólico y otro disolvente orgánico, usando una cantidad catalítica de ácido clorhídrico o ácido toluenosulfónico, a temperatura de enfriamiento con hielo - 80°C , durante aproximadamente 30 min - 12 h. Por otra parte, las condiciones de eliminación de R^d para la siguiente desprotección del acetal son, por ejemplo, una cantidad no inferior a la cantidad equivalente de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y similares, ácido trifluoroacético y similares, en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahydrofurano y similares, agua, o una mezcla de estos disolventes, a temperatura de enfriamiento con hielo - temperatura ambiente, durante aproximadamente 10 min - 5 h. Después de la reacción el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Además, se puede añadir un disolvente que tenga una solubilidad pequeña tal como éter diisopropílico y similares, a la disolución de la reacción, y el producto objetivo precipitado se puede recoger por filtración.

18) De los compuestos de la presente invención, un compuesto (I-10a) representado por la fórmula (I), en la que R es P(=O)(OH)_2 , y R_3 y R_4 son átomos de hidrógenos se sintetiza por el siguiente esquema (XIX).

Esquema (XIX)



5 definido antes.

R^d en la fórmula es como se ha definido antes. Cuando R₂ del compuesto (XIX) contiene un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede proteger mediante un grupo protector R^e (R^e es como se ha definido antes). Cuando R₂ es hidroximetilo o hidroxietilo protegido, su grupo protector R^e está unido a R^d o al átomo de nitrógeno al que está unido R^d para formar el siguiente compuesto cíclico (XIX-2', XIX-2'')



en el que p es 1 ó 2, y los otros símbolos son como se han definido para el esquema (XIX), de modo que el grupo amino y el grupo hidroxilo están protegidos.

El grupo protector para Rⁱ en la fórmula no está particularmente limitado siempre que proteja el grupo ácido fosfórico. Por ejemplo, se pueden mencionar alquilo (preferiblemente que tiene un número de carbonos de 1-6, específicamente t-butilo y similares), bencilo, fenilo y similares.

En la primera etapa, la forma con el grupo amino protegido (XIX-2) se sintetiza protegiendo el grupo amino del compuesto (XIX-1) en el que R es un átomo de hidrógeno, a partir de los compuestos de la presente invención. Esta etapa se puede llevar a cabo por una reacción general de protección de grupo amino. Específicamente, cuando se usan acilo, alquiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares como grupo protector (R^d), esta etapa se puede llevar a cabo en alcohol tal como metanol y similares, o un sistema de dos capas o mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroformo y similares. Los ejemplos del reactivo que se usa incluyen cloruro de ácido tal como cloruro de acetilo, cloruro de benciloxicarbonilo y similares, o anhídrido de ácido, tal como anhídrido acético, dicarbonato de di-*t*-butilo y similares. Se puede añadir una base orgánica tal como trietilamina y similares o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio y similares, como promotor de reacción para esta reacción. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente 30 min - 24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Cuando el grupo amino y el grupo hidroxilo que contiene R_2 están protegidos simultáneamente como la oxazolina de la fórmula (XIX-2'), esta etapa se puede llevar a cabo por reacción en un disolvente polar tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno y similares, o un disolvente de tipo hidrocarburo tal como tolueno y similares, usando el éster del ácido ortoacético. Además, para promover la reacción se puede añadir una base tal como N,N-diisopropiletilamina y similares, o un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico y similares. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente - temperatura de reflujo, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la segunda etapa, la forma fosforilada (XIX-3) se sintetiza haciendo reaccionar la forma con el grupo amino protegido (XIX-2) con un reactivo de fosforilación (p. ej., cloruro de fósforo, fosforamida y oxidante, éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico y similares). Cuando se usa el éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico como reactivo de fosforilación, esta etapa se puede llevar a cabo en condiciones no acuosas, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como tolueno, diclorometano, una mezcla de estos disolventes y similares, usando un aditivo (p. ej., óxido de plata, yoduro de tetra-n-hexil-amonio y similares). Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente 5-24 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por filtración, extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Para esta reacción, también se puede hacer reaccionar un reactivo de fosforilación general (cloruro de fósforo y base, fosforamida y oxidante, y similares) de acuerdo con un método conocido. Por ejemplo, cuando se usan fosforamida y un oxidante, la reacción se lleva a cabo en un disolvente halogenado tal como diclorometano y similares, un disolvente de tipo éter tal como tetrahidrofurano y similares, un disolvente polar tal como acetonitrilo y similares o una mezcla de estos disolventes, usando una fosforamida tal como diisopropilfosforamida de di-t-butilo y similares, a temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente 10 min - 5 h. Se puede añadir 1H-tetrazol y similares como promotor de reacción para esta reacción. Para una reacción de oxidación de fósforo llevada a cabo sucesivamente después de la fosforilación, se puede usar un peróxido orgánico tal como ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de t-butilo y similares, o un peróxido inorgánico tal como peróxido de hidrógeno y similares. La reacción se lleva a cabo a temperatura de enfriamiento con hielo - 50°C, durante aproximadamente 3 min - 1 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares.

En la tercera etapa, el compuesto de la presente invención (I-10a) se prepara a partir de una forma fosforilada (XIX-3). Esta etapa se puede llevar a cabo mediante desprotección general. Específicamente, la etapa se puede llevar a cabo por hidrogenolisis usando un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y similar, un ácido de Lewis tal como bromuro de trimetilsililo y similares. Cuando se usa la hidrogenolisis para esta reacción, esta etapa se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico tal como metanol y similares usando un catalizador tal como paladio sobre carbón y similares, en una atmósfera de hidrógeno. Las condiciones de reacción son, por ejemplo, a temperatura ambiente - 60°C, durante aproximadamente 1 - 24 h. El producto objetivo se puede obtener por filtración, concentración y similares, de la mezcla de reacción, por un método general y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. Las condiciones de reacción cuando se usa un ácido para esta reacción son, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol y similares o una mezcla de estos disolventes con agua, a temperatura ambiente - 100°C, durante aproximadamente 30 min - 12 h. Después de la reacción, el producto objetivo se puede obtener por adición de la mezcla de reacción en agua y recogiendo el producto objetivo precipitado por filtración o extracción, lavado, secado, separación del disolvente y similares y, cuando sea necesario, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, recristalización y similares. De los compuestos de la presente invención, un compuesto de fórmula (I), en la que R es $P(=O)(OH)_2$, y uno de R_3 y R_4 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, también se sintetiza por un método similar al mencionados antes en el esquema (XIX). Un compuesto de fórmula (I), en la que R es $P(=O)(OH)_2$, y tanto R_3 como R_4 son alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, se sintetiza por un método similar al esquema (XIX), sin usar el grupo protector de amino R_d usando en el esquema (XIX).

El compuesto de la presente invención se puede convertir en una sal de adición de ácido cuando sea necesario, por tratamiento con un ácido en un disolvente adecuado (agua, alcohol, éter y similares). Además, el compuesto obtenido de la presente invención se puede convertir en un hidrato o solvato por tratamiento con agua, disolvente que contiene agua u otro disolvente (por ejemplo, alcohol, etc.).

El compuesto de la presente invención es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico, psoriasis, diabetes mellitus de tipo I etc.); la profilaxis o supresión de la resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico del trasplante de órgano o tejido (p. ej., incluyendo el trasplante y el trasplante heterogéneo de corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervio, médula ósea adiposa, duodeno, piel, células de islotes del páncreas y similares) en mamíferos tales como el ser humano, perro, gato, ganado bovino, caballo, cerdo, mono, ratón y similares; enfermedad de injerto contra huésped (GvH) debido al trasplante de médula ósea; y el tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas (p. ej., dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, etc.).

En la presente invención, "profilaxis" significa el acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, a un individuo que no ha desarrollado la enfermedad o los síntomas. Además, "tratamiento" significa el acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, a un individuo que ya ha desarrollado la enfermedad o trastorno o los síntomas. Por consiguiente, el acto de administrar a un individuo que ya ha desarrollado una

enfermedad o trastorno o los síntomas para prevenir el agravamiento de los síntomas y similar, prevenir los ataques o prevenir la recurrencia es una realización del "tratamiento".

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un agente farmacéutico, el compuesto de la presente invención se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, corrector, aromatizante, emulsionante, diluyente, solubilizante y similares) y la composición o preparación farmacéutica obtenida (preparación oral, inyección y similares) se puede administrar por vía oral o parenteral. Se puede preparar una composición farmacéutica de acuerdo con un método general.

En la presente memoria descriptiva, parenteral incluye la inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, método de goteo o administración tópica (administración transdérmica, administración transocular, administración transpulmonar-bronquial, administración transnasal, administración transrectal y similares) y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención que se puede combinar con un vehículo puede variar dependiendo del individuo que se va a tratar y de la forma de dosificación particular. Sin embargo, la dosis particular de los pacientes particulares se determina dependiendo de diferentes factores que incluyen la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, método de administración, velocidad de eliminación y gravedad de la enfermedad particular en tratamiento.

La dosis del compuesto de la presente invención se determina teniendo en cuenta la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, método de administración, velocidad de eliminación y gravedad de la enfermedad de los pacientes en tratamiento, así como otros factores. El compuesto de la presente invención no afecta a la frecuencia cardíaca y se puede usar de forma segura. Su dosis diaria varía dependiendo del estado y peso corporal de los pacientes, el tipo de compuesto, la vía de administración y similares. Por ejemplo, para la administración parenteral, se administra por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, transpulmonar o bronquial, transnasal o rectal, aproximadamente 0,01 - 50 mg/paciente/día, y para la administración oral, se administra aproximadamente 0,01 - 150 mg/paciente/día.

Ejemplos

La presente invención se explicará con más detalle a continuación con referencia a los ejemplos, que no deben considerarse limitantes.

Ejemplo de referencia 1

Éster t-butilico del ácido (2,2-dimetil-5-formil-1,3-dioxan-5-il)carbámico

(1-1) Síntesis de éster t-butilico del ácido (2,2-dimetil-5-hidroximetil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto del ejemplo de referencia 1-1)

Se disolvió hidrocloreuro de tris(hidroximetil)aminometano (2 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (7,8 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (229 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la disolución mezclada se añadieron trietilamina (9,5 ml), metanol (20 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (4,17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (3,11 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,44 (3H, s), 1,46 (12H, s), 3,73 (2H, d, J=6,4Hz), 3,80 (2H, d, J=11,6Hz), 3,84 (2H, d, J=11,6Hz), 4,20 (1H, s ancho), 5,32 (1H, s ancho).

(1-2) Síntesis de éster t-butilico del ácido (2,2-dimetil-5-formil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto del ejemplo de referencia 1-2)

El compuesto (2,96 g) del ejemplo de referencia 1-1 se disolvió en dimetilsulfóxido (50 ml), se añadieron trietilamina (11 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (5,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (2,4 g) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,46 (15H, s), 3,96 (2H, d, J=11,7Hz), 4,07 (2H, d, J=11,7Hz), 5,54 (1H, s ancho), 9,64 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

Cloruro de (4-benciloxi-3-trifluorometilbencil)trifenilfosfonio

(2-1) Síntesis del éster bencílico del ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (Compuesto del ejemplo de referencia 2-1)

5 Se disolvió ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (100 g) en N,N-dimetilformamida (400 ml), se añadieron carbonato potásico (199 g) y bromuro de bencilo (84,0 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min enfriando con hielo y a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (144 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 5,38 (2H, s), 7,27 (1H, t, $J=9,3\text{Hz}$), 7,35-7,46 (5H, m), 8,27 (1H, m), 8,35 (1H, dd, $J=6,8, 1,8\text{Hz}$).

(2-2) Síntesis de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-3-trifluorometilbenzoico (Compuesto del ejemplo de referencia 2-2)

15 Se disolvió alcohol bencílico (52,0 g) en N,N-dimetilformamida (300 ml), se añadió hidruro sódico (60%, 20,2 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 50 min enfriando con hielo. Se añadió una disolución del compuesto del ejemplo de referencia 2-1 (144 g) en N,N-dimetilformamida (400 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (198 g, una mezcla con aceite mineral que contenía el hidruro sódico) en forma de un sólido amarillo pálido.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 5,26 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,06 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,31-7,45 (10H, m), 8,18 (1H, dd, $J=8,8, 2,0\text{Hz}$), 8,32 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

(2-3) Síntesis de alcohol 4-benciloxi-3-trifluorometilbencílico (Compuesto del ejemplo de referencia 2-3)

25 El compuesto (198 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2-2 se disolvió en tetrahidrofurano (1000 ml), se añadió borohidruro de litio (15,7 g), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriar, se añadió borohidruro de litio (4,0 g), y la mezcla se calentó más a temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió agua (500 ml) para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se añadió a agua, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Las impurezas (aceite mineral y alcohol bencílico) se eliminaron de la mezcla obtenida por calentamiento a presión reducida a 135 °C usando una bomba de vacío. El residuo obtenido se cristalizó en hexano para dar el producto objetivo (99,2 g) en forma de un polvo blanco.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,62 (1H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 4,66 (2H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 5,20 (2H, s), 7,02 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,30-7,33 (1H, m), 7,38 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,46 (1H, dd, $J=8,5, 2,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

(2-4) Síntesis de cloruro de 4-benciloxi-3-trifluorometilbencilo (Compuesto del ejemplo de referencia 2-4)

35 El compuesto (99,2 g) obtenido en el ejemplo de referencia 2-3 se disolvió en cloruro de metileno (900 ml), se añadieron trifenilfosfina (102 g) y N-clorosuccinimida (49,3 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 40 min, y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter dietílico (500 ml), se separó el óxido de trifenilfosfina que precipitó primero y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1 - 4:1) para dar el producto objetivo (99,5 g) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 4,56 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,31-7,34 (1H, m), 7,39 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,48 (1H, dd, $J=8,6, 2,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

(2-5) Cloruro de (4-benciloxi-3-trifluorometilbencil)trifenilfosfonio (Compuesto del ejemplo de referencia 2-5)

45 El compuesto (99,0 g) obtenido en el ejemplo de referencia del 2-4 se disolvió en tolueno (450 ml), se añadió trifenilfosfina (90,7 g), y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. Después de enfriar, los cristales en la mezcla de reacción se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto objetivo (132 g) en forma de un polvo blanco. Las aguas madres se concentraron, se añadió tolueno (200 ml) y se llevó a cabo la operación mencionada antes para dar el compuesto objetivo (31,0 g). Además, las aguas madre se trataron de la misma forma para dar el compuesto objetivo (12,3 g). El rendimiento total era 176 g.

50 MS (ESI) m/z: 527 [M+]

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 5,17 (2H, d, $J=15,1\text{Hz}$), 5,23 (2H, s), 7,02-7,04 (1H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,38-7,42 (4H, m), 7,65-7,70 (6H, m), 7,72-7,78 (6H, m), 7,90-7,94 (3H, m).

Ejemplo de referencia 3

5-Bromo-2-heptiloxibenzonitrilo

5 (3-1) Síntesis de 5-bromo-2-heptiloxibenzonitrilo (Compuesto del ejemplo de referencia 3-1)

Se disolvió 1-heptanol (1,55 g) en N,N-dimetilformamida (24 ml) y se añadió hidruro sódico (0,321 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h, se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2,43 g), y la mezcla se agitó después durante 50 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Para consumir el material de partida, el 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo, la reacción se llevó a cabo otra vez en las mismas condiciones, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1 - 5:1) para dar el producto objetivo (3,10 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,24-1,35 (6H, m), 1,48 (2H, quint, $J=7,2\text{Hz}$), 1,84 (2H, quint, $J=6,4\text{Hz}$), 4,04 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 6,84 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J=8,8, 2,4\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$).

15 Ejemplo 1

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(1-1) Síntesis de éster t-butilico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 1-1)

Se disolvió el compuesto del ejemplo de referencia 2-5 (70,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió t-butoxido potásico (13,0 g), y la mezcla se agitó durante 1 h. A la disolución agitada se añadió gota a gota una disolución del compuesto (15,0 g) del ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (100 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un aceite amarillo pálido (31,0 g). La relación de isómeros geométricos del compuesto obtenido era (E:Z = 1:6). El aceite amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (3,00 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h en atmósfera de hidrógeno. El interior del recipiente de reacción se sustituyó por nitrógeno y la disolución se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objetivo (22,3 g) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,93 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,91-1,98 (2H, m), 2,50-2,56 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,89 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 5,02 (1H, s ancho), 5,52 (1H, s ancho), 6,86 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,22 (1H, dd, $J=8,2, 1,7\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$).

(1-2) Síntesis de éster t-butilico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 1-2)

El compuesto 1-1 (510 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (506 mg) y bromuro de n-heptilo (0,235 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (640 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,30-1,37 (6H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,76-1,82 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,89 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 4,00 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 4,98 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,26-7,29 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).

(1-3) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 1-3)

El compuesto 1-2 (640 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (492 mg) en forma de polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 378 [M+H]

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,86 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,24-1,39 (6H, m), 1,39-1,46 (2H, m), 1,68-1,78 (4H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 3,51 (4H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 4,06 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 5,38 (2H, t, $J=5,1\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,42-7,45 (2H, m), 7,76 (3H, s ancho).

Ejemplo 2

5 Amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(2-1) Síntesis de éter bencílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 2-1)

Una mezcla de dos capas del compuesto 1-3 (290 mg), acetato de etilo (5 ml), disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,129 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se separó la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo separada y la capa de acetato de etilo obtenida por la extracción, se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para dar el producto objetivo (230 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,26-1,39 (6H, m), 1,41-1,51 (2H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 3,03 (2H, s ancho), 3,66-3,71 (2H, m), 3,88-3,93 (2H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 5,09 (2H, s), 5,31 (1H, s ancho), 6,87 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,22-7,26 (2H, m), 7,31-7,35 (5H, m).

(2-2) Síntesis de éster bencílico del ácido [1-(dibencil)fosforiloximetil-1-hidroximetil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 2-2)

Se añadieron el compuesto 2-1 (230 mg), éster tetrabencílico del ácido pirofosfórico (485 mg), óxido de plata (208 mg) y yoduro de tetra-*n*-hexilamonio (433 mg) a un disolvente mezcla de tolueno (4 ml), diclorometano (4 ml) y perfluorohexano (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El material insoluble se separó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto objetivo (210 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 MS (ESI) m/z : 772 [M+H]

RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,29-1,44 (6H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,74-1,84 (3H, m), 1,85-2,02 (1H, m), 2,49-2,59 (2H, m), 3,59 (1H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 3,69 (1H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 4,02 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 4,15-4,20 (1H, m), 4,26-4,31 (1H, m), 4,99-5,03 (6H, m), 6,98 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,22-7,39 (17H, m).

(2-3) Síntesis de 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 2-3)

30 El compuesto 2-2 (210 mg) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (100 mg) y el interior del recipiente de reacción se desplazó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, el interior del recipiente de reacción se desplazó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto objetivo (33,0 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 458 [M+H]

35 RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,29-1,44 (6H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,93-3,99 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,42-7,46 (2H, m).

Ejemplo 3

(S)-2-Amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

40 (3-1) Síntesis de N-[1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]acetamida (compuesto 3-1)

A una mezcla del compuesto 1-1 (3,00 g), cloroformo (300 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 ml) se añadió anhídrido acético (1,03 ml) 8 veces a intervalos de 10 min y con agitación. La mezcla se agitó durante 1,5 h desde el final de la adición del anhídrido acético. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (2,96 g) en forma de un sólido blanco.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 1,30-1,38 (6H, m), 1,46 (2H, quint, $J=7,3\text{Hz}$), 1,80 (2H, quint, $J=6,9\text{Hz}$), 1,91-1,96 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,59-2,63 (2H, m), 3,59 (2H, s ancho), 3,63 (2H, d, $J=11,8\text{Hz}$), 3,85 (2H, d, $J=10,4\text{Hz}$), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 5,92 (1H, s ancho), 6,90 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,29 (1H, dd, $J=2,1, 8,6\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

(3-2) Síntesis de acetato de [2-acetamido-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-hidroximetil]butilo (compuesto 3-2)

A una disolución del compuesto 3-1 (2,96 g) en diclorometano (70 ml) se añadieron piridina (0,742 ml) y anhídrido acético (0,734 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 7 h enfriando con hielo. Se añadieron piridina (0,371 ml) y anhídrido acético (0,367 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 M, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (1,55 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,7\text{Hz}$), 1,28-1,38 (6H, m), 1,46 (2H, quint, $J=7,3\text{Hz}$), 1,79 (2H, quint, $J=7,0\text{Hz}$), 1,84-1,92 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,13-2,22 (1H, m), 2,53 (1H, dt, $J=5,1, 13,1\text{Hz}$), 2,66 (1H, dt, $J=4,9, 13,2\text{Hz}$), 3,72-3,75 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 4,16 (1H, d, $J=11,5\text{Hz}$), 4,38 (1H, d, $J=11,5\text{Hz}$), 4,40 (1H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 5,82 (1H, s ancho), 6,90 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,28 (1H, dd, $J=1,7, 8,6\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$).

(3-3) Síntesis de acetato de 2-acetamido-2-di(terc-butil)fosforiloximetil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butilo (compuesto 3-3)

A una disolución del compuesto 3-2 (1,55 g) y 1H-tetrazol (0,282 g) en diclorometano (50 ml) y acetonitrilo (50 ml) se añadió diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (1,27 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo. Se añadieron 1H-tetrazol (0,282 g) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (1,27 ml), y la mezcla se agitó más durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido m-cloroperbenzoico (que contenía agua al 25%, 0,994 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico adicional (que contenía agua al 25%, 0,994 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (1,71 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,30-1,38 (6H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,79 (2H, quint, $J=7,0\text{Hz}$), 1,98 (3H, s), 2,02-2,10 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,32-2,40 (1H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 4,09 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 4,37 (1H, d, $J=11,1\text{Hz}$), 4,47 (1H, t, $J=11,1\text{Hz}$), 6,67 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,28 (1H, dd, $J=1,5, 8,6\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).

(3-4) Síntesis de acetato de (S)-2-acetamido-2-di(terc-butil)fosforiloximetil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butilo (compuesto 3-4-1) y acetato de (R)-2-acetamido-2-di(terc-butil)fosforiloximetil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butilo (compuesto 3-4-2)

El compuesto 3-3 (1,47 g) se separó por HPLC usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (hexano/etanol/diisopropilamina) para dar ambos enantiómeros en forma de un aceite incoloro. El primer pico con tiempo de retención corto era la forma S (0,55 g, compuesto 3-4-1), y el segundo pico con tiempo de retención largo era la forma R (0,65 g, compuesto 3-4-2).

(3-5) Síntesis de (S)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 3-5)

El compuesto 3-4-1 (0,55 g) se disolvió en etanol (15 ml) y ácido clorhídrico (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml), y la mezcla se mantuvo durante 7 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto objetivo (0,33 g) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 458 $[\text{M}+\text{H}]$

RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,29-1,41 (6H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,94-4,02 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,42-7,46 (2H, m).

Ejemplo 4

(4-1) Síntesis de (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 4-1)

El compuesto 3-4-2 (0,65 g) se disolvió en etanol (15 ml) y ácido clorhídrico (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y la mezcla se mantuvo durante 4 h. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el producto objetivo (0,35 g) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 458 $[\text{M}+\text{H}]$

RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,29-1,41 (6H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,61-2,74 (2H, m), 3,69 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 3,70 (1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 3,93-4,02 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,42-7,46 (2H, m).

Ejemplo 5

5 Hidrocloruro de 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol

(5-1) Síntesis del éster t-butilico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 5-1)

El compuesto del ejemplo de referencia 3-1 (836 mg), éster t-butilico del ácido (2,2-dimetil-5-etinil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (482 mg) sintetizado por un método conocido (por ejemplo, *Tetrahedron* vol. 57 (2001) 6531-6538), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (54 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (10 mg), carbonato de cesio (919 mg) se agitaron en un disolvente mezcla de acetonitrilo (15 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) a 70°C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar el éster t-butilico del ácido [2,2-dimetil-5-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico en forma de un aceite marrón (493 mg). El compuesto intermedio se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se añadió catalizador de Lindlar (80 mg), y la mezcla se agitó durante la noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo se disolvió en etanol (4 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (envenenado con etilendiamina, 40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h en atmósfera de hidrógeno. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto objetivo (182 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,26-1,31 (6H, m), 1,35-1,37 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,78-1,86 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,49-2,53 (2H, m), 3,68 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,87 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 4,02 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 4,99 (1H, s ancho), 6,85 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,32 (1H, dd, $J=8,4, 1,6\text{Hz}$), 7,33 (1H, m).

(5-2) Síntesis del hidrocloruro de 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 5-2)

El compuesto 5-1 (255 mg) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (19 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para dar un aceite. Al aceite se añadió dioxano que contenía cloruro de hidrógeno (4 mol/l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto objetivo (45 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 335 $[M+H]$

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,86 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,26-1,37 (6H, m), 1,38-1,44 (2H, m), 1,69-1,77 (4H, m), 2,55-2,59 (2H, m), 3,50 (4H, d, $J=4,4\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 5,38 (2H, t, $J=4,4\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, dd, $J=8,8, 2,0\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,82 (3H, s ancho).

Ejemplo 6

2-Amino-4-(3-ciano-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(6-1) Síntesis del éster t-butilico del ácido [3-(3-ciano-4-heptiloxifenil)-1-(dibencil)fosforiloximetil-1-hidroximetilpropil]carbámico (compuesto 6-1)

El compuesto 5-1 (340 mg) se disolvió en etanol (3 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,025 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente para dar el compuesto con el acetónido desprotegido (300 mg) en forma de un aceite incoloro. El aceite incoloro (205 mg) se recogió y se disolvió en un disolvente mezcla de diclorometano (2 ml) y tolueno (2 ml), se añadieron perfluorohexano (2 ml), óxido de plata (219 mg) y éster tetrabencilico del ácido pirofosfórico (508 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. 5 min después se añadió yoduro de tetra-n-hexilamonio (454 mg), y la mezcla se agitó después durante 5 h. El material insoluble se separó por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice y HPLC preparativa para dar el producto objetivo (81,0 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,31-1,36 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,64-1,71 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 3,50-3,55 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 4,10 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 4,13 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 5,00 (1H, s), 5,03-5,09 (4H, m), 6,82 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,26-7,27 (2H, m), 7,32-7,34 (10H, m).

(6-2) Síntesis de 2-amino-4-(3-ciano-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 6-2)

El compuesto 6-1 (81,0 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadieron yoduro sódico (140 mg) y clorotrimetilsilano (0,12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se trató con ultrasonidos. El sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el producto objetivo (35,0 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 415 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,8Hz), 1,32-1,39 (6H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,63-2,67 (2H, m), 3,68 (2H, d, J=2,0Hz), 3,96 (2H, t, J=6,4Hz), 4,10 (2H, t, J=6,4Hz), 7,08 (1H, d, J=9,2Hz), 7,49-7,51 (2H, m).

Ejemplo 7

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-octiloxifenil)etil]propano-1,3-diol

(7-1) Síntesis de 5-bromo-2-octiloxibenzonitrilo (compuesto 7-1)

Se disolvió octanol (0,834 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió hidruro sódico (60%, 0,256 g). Después de agitar durante 30 min, se añadió 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0,640 g), y la mezcla se agitó después a 40-50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (1,042 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J=6,8Hz), 1,24-1,37 (8H, m), 1,44-1,51 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,4Hz), 6,83 (1H, d, J=8,8Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,8, 2,4Hz), 7,64 (1H, d, J=2,4Hz).

(7-2) Síntesis del éster t-butilico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(3-ciano-4-octiloxifenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 7-2)

Se agitaron el compuesto 7-1 (0,636 g), éster t-butilico del ácido (2,2-dimetil-5-etinil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (0,571 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,045 g), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (0,008 g) y carbonato de cesio (0,668 g) en acetonitrilo (10 ml) a 70-80°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster t-butilico del ácido [2,2-dimetil-5-(3-ciano-4-octiloxifeniletinil)-1,3-dioxan-5-il]carbámico en forma de un aceite marrón. El aceite se disolvió en acetato de etilo (6 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contenía aproximadamente agua al 50%, 0,080 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h en atmósfera de hidrógeno. La disolución se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto objetivo (0,610 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J=6,8Hz), 1,27-1,34 (8H, m), 1,41-1,43 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 1,92-1,96 (2H, m), 2,49-2,53 (2H, m), 3,67 (2H, d, J=11,6Hz), 3,86 (2H, d, J=11,6Hz), 4,02 (2H, t, J=6,4Hz), 4,97 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=8,8Hz), 7,33 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 7,34 (1H, d, J=2,0Hz).

(7-3) Síntesis del hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-octiloxifenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 7-3)

El compuesto 7-2 (0,610 g) se disolvió en un disolvente mezcla de etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,043 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, y después a 50-60°C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto desprotegido de acetal del Ejemplo (6-2) en forma de un aceite. Al aceite obtenido se añadió dioxano que contenía cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto objetivo (145 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 349 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,8Hz), 1,26-1,35 (8H, m), 1,40-1,46 (2H, m), 1,69-1,76 (4H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 3,49 (4H, d, J=4,4Hz), 4,09 (2H, t, J=6,4Hz), 5,39 (2H, s ancho), 7,18 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=8,8Hz), 7,54 (1H, s), 7,63 (3H, s ancho).

Ejemplo 8

2-Amino-4-(3-ciano-4-octiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(8-1) Síntesis del éster t-butilico del ácido [3-(3-ciano-4-octiloxifenil)-1-(dibencil)fosforiloximetil-1-hidroximetilpropil]carbámico (compuesto 8-1)

El compuesto 7-2 (208 mg) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (73,0 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en un disolvente mezcla de diclorometano (2 ml) y tolueno (2 ml), se añadieron perfluorohexano (2 ml), óxido de plata (197 mg) y éster tetrabencilico del ácido pirofosfórico (459 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. 5 min después se añadió yoduro de tetra-n-hexilamonio (410 mg) y la mezcla se agitó después durante 17 h. El material insoluble se separó por filtración y se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en gel de sílice y HPLC preparativa para dar el producto objetivo (106 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J=6,8Hz), 1,27-1,34 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,46-1,51 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,39-2,51 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,90-3,92 (1H, m), 3,97-4,06 (4H, m), 4,79 (1H, s), 5,03-5,07 (4H, m), 6,84 (1H, d, J=8,0Hz), 7,26 (1H, d, J=8,0Hz), 7,34-7,35 (11H, m).

(8-2) Síntesis de 2-amino-4-(3-ciano-4-octiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 8-2)

El compuesto 8-1 (104 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadieron yoduro sódico (110 mg) y clorotrimetilsilano (80,0 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se trató con ultrasonidos. El sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y acetato de etilo, se lavó después con metanol, y se secó para dar el producto objetivo (26,0 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 429 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 1,31-1,35 (8H, m), 1,50-1,52 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 1,89-1,92 (2H, m), 2,63-2,67 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 3,95-3,97 (2H, m), 4,09 (2H, t, J=6,4Hz), 7,07 (1H, d, J=9,2Hz), 7,49-7,50 (2H, m).

Ejemplo 9

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(9-1) Síntesis de 4'-metoxi-3'-trifluorometilacetofenona (compuesto 9-1)

A una disolución de 4'-fluoro-3'-trifluorometilacetofenona (25,0 g) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se añadió metóxido sódico (7,21 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (24,3 g) en forma de un sólido marrón.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,59 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,06 (1H, d, J=8,7Hz), 8,14 (1H, dd, J=2,1, 8,7Hz), 8,19 (1H, d, J=2,1Hz).

(9-2) Síntesis de bromuro de 4'-metoxi-3'-trifluorometilfenacilo (compuesto 9-2)

A una disolución del compuesto 9-1 (24,3 g) en ácido acético (120 ml) se añadió tribromuro de piridinio (90%, 39,6 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, cloruro amónico saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (34,2 g) en forma de un sólido marrón.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,01 (3H, s), 4,39 (2H, s), 7,09 (1H, d, J=8,7Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,2, 8,7Hz), 8,23 (1H, d, J=1,9Hz).

(9-3) Síntesis de éster dietílico del ácido 2-acetamido-2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)-2-oxoetil]malónico (compuesto 9-3)

A una disolución de 2-acetamidomalonato de dietilo (20,1 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió hidruro sódico (60%, 4,07 g) en dos porciones enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la disolución se añadió una disolución del compuesto 9-2 (33,0 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo. La mezcla de reacción se añadió a agua helada, se extrajo con acetato de etilo, y la capa

orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (31,8 g) en forma de un aceite marrón.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (6H, t, J=7,1Hz), 1,97 (3H, s), 3,98(3H, s), 4,22(2H, s), 4,27 (4H, dq, J=2,4, 7,1Hz), 7,05 (1H, d, J=8,7Hz), 7,09 (1H, s ancho), 8,13 (1H, dd, J=2,2, 8,7Hz), 8,20 (1H, d, J=2,0Hz).

(9-4) Síntesis de éster dietílico del ácido 2-acetamido-2-[2-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)etil]malónico (compuesto 9-4)

A una disolución del compuesto 9-3 (31,5 g) en ácido trifluoroacético (230 ml) se añadió trietilsilano (116 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de hidróxido sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar una mezcla del compuesto del título y el material de partida en forma de un aceite amarillo. A una disolución del aceite en ácido trifluoroacético (230 ml) se añadió trietilsilano (116 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de hidróxido sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el producto objetivo (7,91 g) en forma de un polvo blanco. Las aguas madre se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (4,29 g). El rendimiento total era 12,2 g.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,25 (6H, t, J=7,2Hz), 2,02 (3H, s), 2,44-2,48(2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,15-4,27 (4H, m), 6,78 (1H, s ancho), 6,90 (1H, d, J=8,4Hz), 7,27 (1H, dd, J=2,0, 8,4Hz), 7,32 (1H, d, J=2,0Hz).

(9-5) Síntesis de N-[1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-metoxi-3-trifluorometilfenil)propil]acetamida (compuesto 9-5)

A una disolución del compuesto 9-4 (12,2 g) en etanol (200 ml) y agua (40 ml) se añadió cloruro de calcio (6,46 g) y se disolvió la mezcla. Se añadió borohidruro sódico (4,40 g) a la mezcla en dos porciones enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (300 ml) a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (9,88 g) en forma de una espuma blanca.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,92-1,96 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,60-2,64 (2H, m), 3,57 (2H, s ancho), 3,64 (2H, d ancho, J=11,6Hz), 3,85 (2H, d ancho, J=11,6Hz), 3,87 (3H, s), 5,94 (1H, s ancho), 6,92(1H, d, J=8,5Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,9, 8,5Hz), 7,37 (1H, d, J=1,9Hz).

(9-6) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 9-6)

A una disolución del compuesto 9-5 (9,70 g) en cloruro de metileno (90 ml) se añadió gota a gota a -70°C una disolución de tribromuro de boro 1 M en cloruro de metileno (116 ml). La mezcla se calentó a 0°C a lo largo de 1 h con agitación y después se agitó durante 2 h enfriando con hielo. Se añadió metanol (200 ml) gradualmente a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (50 ml) a una disolución del residuo obtenido en etanol (50 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido y N,N-diisopropiletilamina (12,6 ml) en metanol (80 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (6,94 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (2,15 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,46 (9H, s), 1,84-1,89 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 3,26 (2H, s ancho), 3,66 (2H, dd, J=5,9, 11,4Hz), 3,87 (2H, dd, J=5,2, 11,4Hz), 5,04 (1H, s ancho), 5,58 (1H, s ancho), 6,87 (1H, d, J=8,4Hz), 7,23 (1H, dd, J=1,8, 8,4Hz), 7,30 (1H, d, J=1,8Hz).

(9-7) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 9-7)

El compuesto 9-6 (360 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (263 mg) y 1-bromooctano (0,198 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (490 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J=6,8Hz), 1,23-1,40 (8H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,75-1,82 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,57-2,62 (2H, m), 3,28 (2H, s ancho), 3,63-3,67 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,4Hz), 5,02 (1H, s ancho), 6,89 (1H, d, J=8,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=8,5, 1,9Hz), 7,36 (1H, d, J=1,9Hz).

(9-8) Síntesis del hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 9-8)

El compuesto 9-7 (490 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), se añadió dioxano que contenía cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (350 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 392 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,8Hz), 1,24-1,41 (8H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,63-2,70 (2H, m), 3,69 (4H, s), 4,05 (2H, t, J=6,2Hz), 7,03 (1H, d, J=8,4Hz), 7,41 (1H, d, J=8,4Hz), 7,44 (1H, s ancho).

Ejemplo 10

2-Amino-4-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(10-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]-2-oxazolina (compuesto 10-1)

A una disolución del compuesto 9-8 (270 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,340 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,121 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 5,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 280 mg de un aceite marrón. A una disolución del aceite marrón (280 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (88 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,377 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 335 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - acetato de etilo solo) para dar el producto objetivo (190 mg) en forma de un aceite marrón.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,9Hz), 1,28-1,40 (8H, m), 1,47-1,52 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,70-1,90 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,51-2,71 (2H, m), 3,89-3,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 4,17 (1H, d, J=9,0Hz), 4,32 (1H, d, J=9,0Hz), 7,05 (1H, d, J=8,4Hz), 7,36-1,41 (2H, m).

(10-2) Síntesis de 2-amino-4-(4-octiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 10-2)

El compuesto 10-1 (190 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadieron al residuo metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml). El polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (137 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 472 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,4Hz), 1,25-1,40 (8H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 1,93-2,00 (2H, m), 2,63-2,74 (2H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,96-4,00 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,3Hz), 7,42-7,46 (2H, m).

Ejemplo 11

Hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(11-1) Síntesis de éster t-butilico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 11-1)

El compuesto 1-1 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (494 mg) y 1-bromohexano (0,201 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (620 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,9Hz), 1,30-1,36 (4H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,76-1,81 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,51-2,56 (2H, m), 3,69 (2H, d, J=11,7Hz), 3,89 (2H, d, J=11,7Hz), 4,00 (2H, t, J=6,4Hz), 4,98 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, J=8,5Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=1,6Hz).

(11-2) Síntesis de hidroclicuro de 2-amino-2-[2-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 11-2)

El compuesto 11-1 (620 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (465 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 364 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,9Hz), 1,32-1,40 (4H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,68 (4H, d, J=5,1Hz), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,4Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,4, 1,9Hz), 7,45 (1H, d, J=1,9Hz).

Ejemplo 12

2-Amino-4-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(12-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-4-[2-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]-2-metil-2-oxazolina (compuesto 12-1)

A una disolución del compuesto 11-2 (380 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,512 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,180 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 380 mg de un aceite marrón. Se añadieron 1H-tetrazol (133 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,569 ml) a una disolución del aceite marrón (380 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 504 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objetivo (220 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,93 (3H, t, J=6,9Hz), 1,30-1,40 (4H, m), 1,47-1,52 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,74-1,88 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,51-2,70 (2H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 4,18 (1H, d, J=8,9Hz), 4,32 (1H, d, J=8,9Hz), 7,05 (1H, d, J=8,4Hz), 7,37-7,41 (2H, m).

(12-2) Síntesis de 2-amino-4-(4-hexiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 12-2)

El compuesto 12-1 (220 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo metanol (5 ml), éter dietílico (5 ml) y óxido de propileno (5 ml). El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (118 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 444 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,9Hz), 1,31-1,40 (4H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,93-3,99 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,2Hz), 7,42-7,46 (2H, m).

Ejemplo 13

Hidroclicuro de 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol

(13-1) Síntesis de éster t-butilico del ácido (2-hidroxil-1-hidroximetil-1-metil)etilcarbámico (compuesto 13-1)

Se disolvió el hidrocloreto de 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol (14,0 g) en metanol (200 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (46,3 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (43,7 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 27 h. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (100 ml) a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 min. Se evaporó el metanol a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (25,3 g) en forma de un polvo blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,17 (3H, s), 1,44 (9H, s), 3,45 (2H, s ancho), 3,62 (2H, dd, J=7,1, 11,3Hz), 3,78 (2H, dd, J=5,4, 11,3Hz), 4,96 (1H, s ancho).

(13-2) Síntesis de éster t-butilico del ácido (1-hidroximetil-2-metoximetoxi-1-metil)etilcarbámico (compuesto 13-2)

A una disolución del compuesto 13-1 (25,3 g) en cloruro de metileno (300 ml) se añadieron enfriando con hielo N,N-diisopropiletilamina (26,8 ml) y cloruro de metoximetilo (11,6 ml), y la mezcla se agitó durante 20 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (14,2 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,26 (3H, s), 1,44 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J=9,7Hz), 3,61 (1H, dd, J=7,8, 11,5Hz), 3,66 (1H, d, J=9,7Hz), 3,71 (1H, dd, J=5,0, 11,5Hz), 3,91 (1H, s ancho), 4,64 (2H, s), 5,10 (1H, s ancho).

(13-3) Síntesis de éster t-butilico del ácido (1-formil-2-metoximetoxi-1-metil)etilcarbámico (compuesto 13-3)

A una disolución mezclada del compuesto 13-2 (14,2 g) y bromuro sódico (5,86 g) en tolueno (100 ml), acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml), se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, radical libre (178 mg) enfriando con hielo. Después se añadieron disolución acuosa de hipoclorito sódico al 10% (46,7 g) y una disolución de hidrogenocarbonato sódico (13,8 g) en agua (150 ml), gota a gota a lo largo de 1,5 h. La disolución después se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (13,1 g) en forma de un aceite marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,39 (3H, s), 1,45 (9H, s), 3,34 (3H, s), 3,75 (2H, s), 4,60 (2H, s), 5,39 (1H, s ancho), 9,51 (1H, s).

(13-4) Síntesis de éster t-butilico del ácido [3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-metil]propilcarbámico (compuesto 13-4)

El compuesto del ejemplo de referencia 2-5 (21,8 g) se suspendió en tetrahidrofurano (200 ml), se añadió t-butoxido potásico (4,35 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución del compuesto 13-3 (4,80 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a la disolución mezclada, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster t-butilico del ácido [3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-metil]alilcarbámico (8,45 g) en forma de un aceite incoloro. La relación de isómeros geométricos del compuesto obtenido era E:Z = 3:7. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contenía agua aproximadamente al 50%, 845 mg) a una disolución de este aceite en 1,4-dioxano (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el producto objetivo (6,92 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,34 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,88-1,95 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,47 (1H, d, J=9,5Hz), 3,65 (1H, d, J=9,5Hz), 4,65 (2H, s), 4,78 (1H, s ancho), 5,98 (1H, s ancho), 6,85 (1H, d, J=8,4Hz), 7,18 (1H, dd, J=1,5, 8,4Hz), 7,29 (1H, d, J=1,5Hz).

(13-5) Síntesis de éster t-butilico del ácido [3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-metil]propilcarbámico (compuesto 13-5)

A una disolución del compuesto 13-4 (1,5 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron carbonato potásico (1,53 g) y bromuro de n-heptilo (0,63 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (1,69 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,29-1,49 (6H, m), 1,34 (3H, s), 1,42-1,50 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,79 (2H, quint, $J=6,9\text{Hz}$), 1,84-1,95 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,49 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 3,64 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 4,64 (2H, s), 4,72 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J=1,9, 8,5\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

5 (13-6) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 13-6)

A una disolución del compuesto 13-5 (1,69 g) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadieron disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (50 ml) y salmuera (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se añadió disolución de cloruro de hidrógeno 1 M en éter (5 ml), y se evaporó el disolvente. Se añadió éter al residuo y el sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida para dar el producto objetivo (607 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 362 $[\text{M}+\text{H}]$

15 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,86 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,20 (3H, s), 1,26-1,35 (6H, m), 1,37-1,43 (2H, m), 1,67-1,83 (4H, m), 2,61 (2H, t, $J=8,7\text{Hz}$), 3,39 (1H, dd, $J=4,6, 11,2\text{Hz}$), 3,46 (1H, dd, $J=4,6, 11,2\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 5,52 (1H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,43-7,45 (2H, m), 7,89 (3H, s ancho).

Ejemplo 14

Éster mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico

20 (14-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido [3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-hidroximetil-1-metilpropil]carbámico (compuesto 14-1)

A una disolución del compuesto 13-6 (841 mg) en metanol (25 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,10 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (692 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (880 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,22 (3H, s), 1,28-1,39 (6H, m), 1,44-1,49 (11H, m), 1,79 (2H, quint, $J=6,9\text{Hz}$), 1,83-1,90 (1 H, m), 1,99-2,07 (1 H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 4,06 (1H, s ancho), 4,63 (1H, s ancho), 6,89 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,28 (1H, dd, $J=1,7, 8,5\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$).

(14-2) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-metilpropil]carbámico (compuesto 14-2)

A una disolución del compuesto 14-1 (870 mg) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió una disolución de 1H-tetrazol (158 mg) en acetonitrilo (15 ml). Se añadió diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,713 ml) a la mezcla a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo. Se añadieron una disolución de 1H-tetrazol (158 mg) en acetonitrilo (15 ml) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,713 ml) y la mezcla después se agitó durante 2 h enfriando con hielo. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 600 mg) y la mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (1,26 g) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,28-1,35 (6H, m), 1,35 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,51-1,53 (2H, m), 1,79 (2H, quint, $J=6,9\text{Hz}$), 1,86-1,94 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,52-2,62 (2H, m), 3,86 (1H, dd, $J=5,6, 10,2\text{Hz}$), 4,00 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 4,04 (1H, dd, $J=5,5, 10,2\text{Hz}$), 4,85 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J=1,8, 8,5\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$).

(14-3) Síntesis del éster mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico (compuesto 14-3)

50 El compuesto 14-2 (1,24 g) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (30 ml), y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el producto objetivo (648 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 442 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,8Hz), 1,29-1,41 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,46-1,53 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,83-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J=5,4, 11,4Hz), 3,94 (1H, dd, J=5,9, 11,4Hz), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,2Hz), 7,42-7,44 (2H, m).

5 Ejemplo 15

Hidrocloreto de (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol

(15-1) Síntesis de 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 15-1)

Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) al compuesto 13-6 (1,30 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (1,16 g) en forma de un sólido céreo blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0,86 (3H, t, J=6,7Hz), 1,08 (3H, s), 1,23-1,35 (6H, m), 1,38-1,45 (2H, m), 1,58-1,74 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,28 (1H, d, J=10,9Hz), 3,32 (1H, d, J=10,9Hz), 4,05 (2H, t, J=6,2Hz), 5,09 (1H, s ancho), 5,52 (2H, s ancho), 7,16 (1H, d, J=9,0Hz), 7,41-7,44 (2H, m).

15 (15-2) Síntesis de (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 15-2-1) y (S)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 15-2-2)

El compuesto 15-1 (2,63 g) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando CHIRALPAK (marca registrada) AD-H (dióxido de carbono/etanol/dietilamina) para dar ambos enantiómeros en forma de sólidos céreos blancos. El primer pico con tiempo de retención corto era la forma R (0,91 g, compuesto 15-2-1) y el segundo pico con tiempo de retención largo era la forma S (0,95 g, compuesto 15-2-2).

(15-3) Síntesis del hidrocloreto de (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 15-3)

El compuesto 15-2-1 (745 mg) se suspendió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (2 ml). Después se añadió hexano (10 ml) y la mezcla se mantuvo durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el producto objetivo (753 mg) en forma de un polvo blanco.

25 MS (ESI) m/z: 362 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,7Hz), 1,19 (3H, s), 1,25-1,35 (6H, m), 1,37-1,45 (2H, m), 1,67-1,83 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=8,7Hz), 3,41-3,49 (2H, m), 4,06 (2H, t, J=6,2Hz), 5,53 (1H, t, J=5,1Hz), 7,18 (1H, d, J=8,4Hz), 7,43-7,45 (2H, m), 7,78 (3H, s ancho).

Ejemplo 16

30 Éster (R)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico

(16-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido (R)-[3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-hidroximetil-1-metilpropil]carbámico (compuesto 16-1)

A una disolución del compuesto 15-2-1 (120 mg) en metanol (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,117 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (109 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción y el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (159 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,7Hz), 1,22 (3H, s), 1,28-1,38 (6H, m), 1,42-1,50 (11H, m), 1,79 (2H, quint, J=6,9Hz), 1,83-1,90 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,4Hz), 4,03 (1H, s ancho), 4,62 (1H, s ancho), 6,89 (1H, d, J=8,5Hz), 7,28 (1H, dd, J=1,6, 8,5Hz), 7,36 (1H, d, J=1,6Hz).

(16-2) Éster (R)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico (compuesto 16-2)

45 A una disolución del compuesto 16-1 (159 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió una disolución de acetronitrilo (5 ml) en 1H-tetrazol (27,9 mg). Se añadió diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,126 ml) a la mezcla a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadieron 1H-tetrazol (27,9 mg) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,126 ml) y la mezcla después se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadieron 1H-tetrazol (55,8 mg) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,252 ml) y la mezcla después se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se

añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 106 mg) y la mezcla se agitó durante 20 min enfriando con hielo. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 106 mg) y la mezcla después se agitó durante 30 min enfriando con hielo. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (271 mg) que contenía principalmente el éster t-butílico del ácido (R)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-metilpropil]carbámico. El aceite se disolvió en etanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el producto objetivo (81,9 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 442 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,8Hz), 1,29-1,41 (6H, m), 1,37 (3H, s), 1,45-1,53 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J=5,3, 11,4Hz), 3,94 (1H dd, J=5,9, 11,4Hz), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1Hz), 7,42-7,44 (2H, m).

Ejemplo 17

Hidrocloreto de (S)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol

(17-1) Síntesis de hidrocloreto de (S)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol (compuesto 17-1)

El compuesto 15-2-2 (785 mg) se suspendió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (2 ml). Después se añadió hexano (10 ml) y se mantuvo durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el producto objetivo (833 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 362 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₃) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,7Hz), 1,20 (3H, s), 1,25-1,35 (6H, m), 1,37-1,45 (2H, m), 1,67-1,83 (4H, m), 2,60 (2H, t, J=8,7Hz), 3,41-3,49 (2H, m), 4,06 (2H, t, J=6,2Hz), 5,53 (1H, t, J=5,0Hz), 7,18 (1H, d, J=8,5Hz), 7,44-7,46 (2H, m), 7,84 (3H, s ancho).

Ejemplo 18

Éster (S)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico

(18-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido (S)-[3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-hidroximetil-1-metilpropil]carbámico (compuesto 18-1)

A una disolución del compuesto 15-2-2 (120 mg) en metanol (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,117 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (109 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado a la mezcla de reacción y el metanol se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (139 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,7Hz), 1,22 (3H, s), 1,28-1,38 (6H, m), 1,42-1,50 (11H, m), 1,79 (2H, quint, J=6,9Hz), 1,83-1,90 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,3Hz), 4,02 (1H, s ancho), 4,63 (1H, s ancho), 6,89 (1H, d, J=8,4Hz), 7,28 (1H, dd, J=1,7, 8,4Hz), 7,36 (1H, d, J=1,7Hz).

(18-2) Éster (R)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico (compuesto 18-2)

A una disolución del compuesto 18-1 (139 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió una disolución de 1H-tetrazol (27,9 mg) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,126 ml) a la mezcla a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadieron 1H-tetrazol (27,9 mg) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,126 ml) y la mezcla después se agitó durante 40 min enfriando con hielo. Se añadieron 1H-tetrazol (55,8 mg) y diisopropilfosforamidita de di-t-butilo (0,252 ml) y la mezcla después se agitó durante 50 min enfriando con hielo. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 106 mg) y la mezcla se agitó durante 20 min enfriando con hielo. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 106 mg) y la mezcla después se agitó durante 50 min enfriando con hielo. Se añadió una disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice para dar un aceite incoloro (260 mg) que contenía principalmente el éster t-butílico del ácido (S)-[1-di(t-butil)fosforiloximetil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-metilpropil]carbámico. El aceite se disolvió en etanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el producto objetivo (63,0 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 442 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,8Hz), 1,29-1,41 (6H, m), 1,37 (3H, s), 1,45-1,53 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J=5,3, 11,4Hz), 3,94 (1H, dd, J=5,9, 11,4Hz), 4,04 (2H, t, J=6,2Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1Hz), 7,42-7,44 (2H, m).

Ejemplo 19

Hidrocloruro de 2-amino-2-etil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butanol

(19-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)propil]carbámico (compuesto 19-1)

A una disolución de 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol (22,0 g) en metanol (500 ml) y N,N-diisopropiletilamina (64,3 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (60,5 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (184 ml) a la mezcla de reacción enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 40 min. Se separó el metanol a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (41,0 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, J=7,5Hz), 1,45 (9H, s), 1,59 (2H, q, J=7,5Hz), 3,45 (2H, s ancho), 3,60 (2H, dd, J=6,9, 11,6Hz), 3,84 (2H, dd, J=4,8, 11,6Hz), 4,89 (1H, s ancho).

(19-2) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-hidroximetil-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 19-2)

A una disolución del compuesto 19-1 (41,0 g) en cloruro de metileno (400 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (40,7 ml) y cloruro de metoximetilo (17,6 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (21,3 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=7,5Hz), 1,44 (9H, s), 1,55-1,62 (1H, m), 1,75-1,84 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,49 (1H, d, J=9,8Hz), 3,68 (2H, d, J=6,6Hz), 3,74 (1H, d, J=9,8Hz), 4,04 (1H, s ancho), 4,63 (2H, s), 5,05 (1H, s ancho).

(19-3) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-formil-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 19-3)

A una disolución mezclada del compuesto 19-2 (21,3 g) y bromuro sódico (8,32 g) en tolueno (170 ml), acetato de etilo (170 ml) y agua (30 ml), se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, radical libre (253 mg) enfriando con hielo. Después se añadieron disolución acuosa de hipoclorito sódico al 10% (66,3 g) y una disolución de hidrogenocarbonato sódico (19,6 g) en agua (200 ml) gota a gota a lo largo de 1,5 h. La mezcla después se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo, se añadieron disolución acuosa de hipoclorito sódico al 10% (22,1 g) y una disolución de hidrogenocarbonato sódico (6,53 g) en agua (67 ml) gota a gota a lo largo de 30 min, y la mezcla después se agitó durante 30 min. La capa orgánica se repartió y diluyó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (22,0 g) en forma de un aceite marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,81 (3H, t, J=7,5Hz), 1,45 (9H, s), 1,74-1,83 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,81 (1H, d, J=10,0Hz), 9,03 (1H, d, J=10,0Hz), 4,59 (2H, s), 5,37 (1H, s ancho), 9,39 (1H, s).

(19-4) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-etil-3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 19-4)

El compuesto del ejemplo de referencia 2-5 (26,3 g) se suspendió en tetrahidrofurano (120 ml), se añadió t-butoxido potásico (5,24 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 50 min. Se añadió una disolución del compuesto 19-3 (6,10 g) en tetrahidrofurano (80 ml) a la disolución mezclada, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo, y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster t-butílico del ácido [1-etil-3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]alilcarbámico (10,3 g)

en forma de un aceite incoloro. La relación de isómeros geométricos del compuesto obtenido era E:Z = 1:2,8. Se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contenía agua aproximadamente al 50%, 2 g) a una disolución de este aceite en 1,4-dioxano (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el producto objetivo (8,67 g) en forma de un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz), 1,45 (9H, s), 1,65-1,74 (1H, m), 1,76-1,86 (1H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,57 (1H, d, J=9,7Hz), 3,63 (1H, d, J=9,7Hz), 4,64 (3H, m), 5,85 (1H, s ancho), 6,85 (1H, d, J=8,3Hz), 7,20 (1H, d ancho, J=8,3Hz), 7,29 (1H, d, J=1,4Hz).

(19-5) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-etil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 19-5)

A una disolución del compuesto 19-4 (1,5 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron carbonato potásico (1,48 g) y bromuro de n-heptilo (0,61 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (1,83 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,4Hz), 0,89 (3H, t, J=7,6Hz), 1,28-1,38 (6H, m), 1,42-1,49 (11H, m), 1,68-1,88 (4H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,57 (1H, d, J=9,7Hz), 3,63 (1H, d, J=9,7Hz), 4,00 (2H, t, J=6,4Hz), 4,60 (1H, s ancho), 4,64 (2H, s), 6,88 (1H, d, J=8,5Hz), 7,27 (1H, dd, J=1,6, 8,5Hz), 7,35 (1H, d, J=1,6Hz).

(19-6) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-etil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butanol (compuesto 19-6)

A una disolución del compuesto 19-5 (1,83 g) en etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se añadió disolución de cloruro de hidrógeno 1 M en éter (10 ml) y se evaporó el disolvente. Se añadieron éter dietílico y hexano al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto objetivo (1,22 g) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 376 [M+H]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,4Hz), 0,90 (3H, t, J=7,4Hz), 1,25-1,35 (6H, m), 1,37-1,45 (2H, m), 1,57-1,65 (2H, m), 1,67-1,77 (4H, m), 2,56-2,61 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 4,06 (2H, t, J=6,2Hz), 5,49 (1H, t, J=5,0Hz), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,45-7,46 (2H, m), 7,90 (3H, s ancho).

Ejemplo 20

Éster mono[2-amino-2-etil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butílico] del ácido fosfórico

(20-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido (1-etil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-hidroximetilpropil]carbámico (compuesto 20-1)

A una disolución del compuesto 19-6 (1,04 g) en metanol (25 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,32 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (825 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (1,21 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 0,93 (3H, t, J=7,5Hz), 1,28-1,39 (6H, m), 1,42-1,49 (11H, m), 1,64 (2H, q, J=7,5Hz), 1,79 (2H, quint, J=7,0Hz), 1,82-1,94 (2H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,56-2,64 (1H, m), 3,72 (2H, d, J=6,3Hz), 4,00 (2H, t, J=6,5Hz), 4,09 (1H, s ancho), 4,57 (1H, s ancho), 6,89 (1H, d, J=8,5Hz), 7,28 (1H, dd, J=1,7, 8,5Hz), 7,35 (1H, d, J=1,7Hz).

(20-2) Síntesis del éster t-butílico del ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-etil-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 20-2)

A una disolución del compuesto 20-1 (1,20 g) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió una disolución de 1H-tetrazol (212 mg) en acetonitrilo (15 ml). Se añadió diisopropilfosforamida de di-t-butilo (0,956 ml) a esta mezcla a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadieron una disolución de 1H-tetrazol (106 mg) en acetonitrilo (15 ml) y diisopropilfosforamida de di-t-butilo (0,478 ml) y la mezcla después se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (producto que contenía agua al 25%, 804 mg) y la mezcla se agitó durante 50 min enfriando con hielo. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla

de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (1,56 g) en forma de un aceite incoloro.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 0,90 (3H, t, J=7,3Hz), 1,28-1,38 (6H, m), 1,43 (9H, s), 1,47-1,51 (2H, m), 1,49 (18H, s), 1,70-1,82 (4H, m), 1,86-2,01 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 3,95-4,06 (4H, m), 4,67 (1H, s ancho), 6,88 (1H, d, J=8,5Hz), 7,28 (1H, dd, J=1,7, 8,5Hz), 7,35 (1H, s ancho).

(20-3) Síntesis de éster mono[2-amino-2-etil-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butílico] del ácido fosfórico (compuesto 20-3)

- 10 El compuesto 20-2 (1,55 g) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico para dar el producto objetivo (907 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 456 [M+H]

- 15 RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,7Hz), 1,03 (3H, t, J=7,5Hz), 1,30-1,40 (6H, m), 1,49 (2H, quint, J=7,5Hz), 1,73-2,01 (6H, m), 2,57-2,74 (2H, m), 3,88-3,96 (2H, m), 4,05 (2H, t, J=6,2Hz), 7,08 (1H, d, J=8,9Hz), 7,42-7,44 (2H, m).

Ejemplo 21

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]butano-1,4-diol

- 20 (21-1) Síntesis de éster dietílico del ácido 2-[(t-butiloxicarbonil)amino]-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]malónico (compuesto 21-1)

- 25 Se disolvió (t-butiloxicarbonil)aminomalonato de dietilo (52,3 g) en tetrahydrofurano (400 ml), se añadió al mismo t-butoxido sódico (19,2 g), y se añadió una disolución de 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (40,4 g) en tetrahydrofurano (100 ml) a la mezcla de reacción a 70°C, y la mezcla se agitó con calentamiento durante 10 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en salmuera saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (50,0 g) en forma de un aceite incoloro.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (6H, t, J=7,1Hz), 1,45 (9H, s), 1,45-1,55 (4H, m), 1,58-1,78 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 4,12-4,28 (4H, m), 4,49-4,51 (1H, m), 6,08 (1H, s ancho).

(21-2) Síntesis de éster t-butílico del ácido 1,1-bis(hidroximetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 21-2)

- 35 El compuesto 21-1 (50,0 g) se disolvió en una mezcla de etanol (530 ml), tetrahydrofurano (130 ml) y agua (260 ml). Se añadió cloruro de calcio (27,5 g) a esta disolución a 0°C, posteriormente se añadió borohidruro sódico (18,8 g) en porciones, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h, y después a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (31) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (21,6 g) en forma de un aceite incoloro.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,53-1,62 (4H, m), 1,71-1,83 (2H, m), 1,95 (1H, ddd, J=15,3, 8,0, 2,8Hz), 2,02 (1H, ddd, J=15,3, 7,4, 2,8Hz), 3,46-3,59 (4H, m), 3,69-3,73 (2H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 3,91-3,96 (1 H, m), 4,13 (2H, s ancho), 4,62 (1H, m), 5,79 (1H, s ancho).

(21-3) Síntesis de éster t-butílico del ácido 1-hidroximetil-1-(metoximetoxi)metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 21-3)

- 45 A una disolución del compuesto 21-2 (21,6 g) en cloruro de metileno (250 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (14,7 ml) y cloruro de metoximetilo (6,37 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (9,61 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,42 (9H, s),
- 50

1,51-1,63 (4H, m), 1,68-1,93 (3H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,51-3,60 (3H, m), 3,69-4,00 (5H, m), 4,26, 4,35 (1H, 2xs ancho), 4,61-4,66 (3H, m), 5,61, 5,75 (1H, 2xs ancho).

(21-4) Síntesis de éster t-butilico del ácido 1-formil-1-(metoximetoxi)metil-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propilcarbámico (compuesto 21-4)

- 5 A una disolución mezclada del compuesto 21-3 (9,59 g) y bromuro sódico (2,72 g) en tolueno (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y agua (9 ml) se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, radical libre (82,5 mg) enfriando con hielo, después se añadieron una disolución acuosa de hipoclorito sódico al 10% (21,7 g) e hidrogenocarbonato sódico (3,19 g) en agua (75 ml) gota a gota a lo largo de 2 h. La mezcla se agitó después durante 2 h enfriando con hielo, se añadieron una disolución acuosa de hipoclorito sódico al 10% (10,9 g) e hidrogenocarbonato sódico (3,19 g) en agua (35 ml) gota a gota a lo largo de 20 min, y la mezcla después se agitó durante 20 min. La capa orgánica se repartió y diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (8,54 g) en forma de un aceite marrón.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,94 (9H, s), 1,45-1,78 (6H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,35-2,46 (1 H, m), 3,31, 3,32 (3H, 2xs), 3,33-3,41 (1H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,67-3,74 (1H, m), 3,77-3,84 (2H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,43-4,45, 4,56-4,58 (1H, 2xm), 4,58, 4,58 (2H, 2xs), 5,72, 5,74 (1H, 2xs ancho), 9,40, 9,44 (1H, 2xs).

(21-5) Síntesis de éster t-butilico del ácido 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran- 2-iloxi)etil]propilcarbámico (compuesto 21-5)

- 20 El compuesto del ejemplo de referencia 2-5 (10,9 g) se suspendió en tetrahydrofurano (80 ml), se añadió t-butoxido potásico (2,17 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución del compuesto 21-4 (3,50 g) en tetrahydrofurano (25 ml) a la disolución agitada y la mezcla se agitó durante 20 min enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el éster t-butilico del ácido 3-(4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]alil-carbámico (4,95 g) en forma de un aceite amarillo pálido. La relación de isómeros geométricos del compuesto obtenido era E: Z=1:3. A una disolución de este aceite en tolueno (200 ml) se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (5,0 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 19 h. Se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (2,5 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (4,95 g) en forma de un aceite amarillo.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,51-1,64 (4H, m), 1,67-1,75 (1H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 1,92-2,28 (4H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 3,36, 3,37 (3H, 2xs), 3,46-3,59 (2H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 3,82-4,03 (2H, m), 4,60-4,64 (3H, m), 5,15 (2H, s), 5,41, 5,55 (1H, 2xs ancho), 6,93 (1H, d, J=8,5Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,36-7,44 (5H, m).

- 35 (21-6) Síntesis de éster t-butilico del ácido 3-(4-hidroxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran- 2-iloxi)etil]propilcarbámico (compuesto 21-6)

- 40 A una disolución del compuesto 21-5 (4,94 g) en 1,4-dioxano (150 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contenía agua aproximadamente al 50%, 2 g), y la mezcla se agitó durante 22 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró para dar el producto objetivo (4,07 g) en forma de un aceite incoloro.

- RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,43 (9H, s), 1,52-1,64 (4H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 1,92-2,27 (4H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 3,36, 3,37 (3H, 2xs), 3,46-3,60 (2H, m), 3,71-4,03 (4H, m), 4,61-4,63 (3H, m), 5,45, 5,59 (1H, 2xs ancho), 5,54 (1H, s ancho), 6,85 (1H, d, J=8,4Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,30 (1H, s ancho).

- 45 (21-7) Síntesis de éster t-butilico del ácido 3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran- 2-iloxi)etil]propilcarbámico (compuesto 21-7)

- 50 El compuesto 21-6 (1,24 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron carbonato potásico (986 mg) y bromuro de n-heptilo (0,458 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (1,49 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 1,25-1,40 (7H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,50-1,68 (3H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,56-2,61 (2H, m), 3,36, 3,37 (3H, 2xs), 3,45-3,60 (2H,

m), 3,71-3,96 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,4Hz), 4,61-4,63 (3H, m), 5,40, 5,57 (1H, 2xs ancho), 6,88 (1H, d, J=8,5Hz), 7,28 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s ancho).

(21-8) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]butano-1,4-diol (compuesto 21-8)

5 El compuesto 21-7 (1,49 g) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (915 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z: 392 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,8Hz), 1,25-1,34 (6H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,79-1,83 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 3,51 (2H, d, J=4,4Hz), 3,60 (2H, t, J=6,4Hz), 4,05 (2H, t, J=6,2Hz), 5,45 (1H, t, J=4,8Hz), 7,18 (1H, d, J=9,2Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 7,75 (3H, s ancho).

10 Ejemplo 22

Hidrocloreto de 2-amino-4-fluoro-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]butanol

(22-1) Síntesis de 4-(2-fluoroetil)-4-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]-2-metil-2-oxazolina (compuesto 22-1)

15 A una disolución del compuesto 21-8 (830 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,04 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,368 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 840 mg de un aceite marrón. Se añadieron tamices moleculares de 4A (8,4 g), fluoruro de p-toluenosulfonilo (690 mg) y disolución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano 1 M (5,82 ml) a una disolución del aceite marrón en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante un día. La mezcla de reacción se filtró y se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M al filtrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:2 - 1:3) para dar el producto objetivo (400 mg) en forma de un aceite marrón.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86-0,94 (3H, m), 1,25-1,40 (6H, m), 1,41-1,51 (2H, m), 1,76-1,95 (4H, m), 1,97-2,08 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,50-2,66 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,2Hz), 4,06 (1H, d, J=8,8Hz), 4,14 (1H, d, J=8,8Hz), 4,53 (1H, dd, J=48, 3,8Hz), 4,65 (1H, dd, J=48, 3,8Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4Hz), 7,26 (1H, s ancho), 7,36 (1H, s ancho).

(22-2) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-4-fluoro-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]butanol (compuesto 22-2)

30 El compuesto 22-1 (400 mg) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el producto objetivo (360 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 394 [M+H]

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,7Hz), 1,24-1,38 (6H, m), 1,39-1,46 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,04 (1H, t, J=6,0Hz), 2,10 (1H, t, J=6,0Hz), 2,59-2,66 (2H, m), 3,53 (2H, d, J=5,0Hz), 4,06 (2H, t, J=6,2Hz), 4,61 (1H, dt, J=47, 6,0Hz), 4,73 (1H, dt, J=47, 6,0Hz), 5,56 (1H, t, J=5,0Hz), 7,18 (1H, d, J=8,4Hz), 7,42-7,45 (2H, m), 8,09 (3H, s ancho).

Ejemplo 23

Éster mono[2-amino-2-(2-fluoroetil)-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butílico] del ácido fosfórico

(23-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-di(t-butil)fosforiloximetil-1-(2-fluoroetil)-3-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 23-1)

40 A una disolución del compuesto 22-2 (290 mg) en metanol (15 ml) se añadieron trietilamina (0,284 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (220 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió dicarbonato de di-t-butilo (220 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 400 mg de un aceite amarillo pálido. A una disolución del aceite amarillo pálido (400 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (94 mg) y dietilfosforamidito de di-t-butilo (0,401 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió una disolución de decano que contenía hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,402 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se

evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 - 1:2) para dar el producto objetivo (530 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,29-1,40 (6H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,49 (18H, s), 1,75-1,81 (2H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,61 (2H, t, $J=8,6\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 4,04-4,18 (2H, m), 4,55 (1H, dt, $J=47, 5,8\text{Hz}$), 4,66 (1H, dt, $J=47, 5,8\text{Hz}$), 7,37 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,34-7,37 (2H, m).

(23-2) Síntesis de éster mono[2-amino-2-(2-fluoroetil)-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)butílico] del ácido fosfórico (compuesto 23-2)

El compuesto 23-1 (530 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), se añadió dioxano que contenía cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida, y se añadieron metanol (3 ml), éter dietílico (7 ml) y óxido de propileno (7 ml) al residuo. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (182 mg) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z : 474 [M+H]

RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 1,29-1,44 (6H, m), 1,45-1,52 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,92-2,10 (2H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,21-2,26 (1H, m), 2,60-2,79 (2H, m), 3,99 (2H, d, $J=5,6\text{Hz}$), 4,05 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 4,68 (1H, t, $J=5,4\text{Hz}$), 4,79-4,81 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,41-7,44 (2H, m).

Ejemplo 24

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiltio-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(24-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-heptiltio-3-trifluorometilfenil)propil]carbámico (compuesto 24-1)

A una disolución del compuesto 1-1 (1,00 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadieron enfriando con hielo trietilamina (0,503 ml), ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,607 ml), la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 - 1:4) para dar el compuesto desprotegido del acetónido con el grupo hidroxilo fenólico protegido con un triflato (500 mg) en forma de un aceite incoloro. Se añadieron diisopropilamina (0,377 ml), heptanotiol (0,204 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (31 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio(0)-cloroformo (27 mg) a una disolución del aceite incoloro en dioxano (10 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 - 1:3) para dar el producto objetivo (390 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,23-1,38 (6H, m), 1,39-1,50 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,60-1,68 (2H, m), 1,86-1,91 (2H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 3,20 (2H, s ancho), 3,63-3,68 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 5,05 (1H, s ancho), 7,25-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,45 (1H, s ancho).

(24-2) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiltio-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 24-2)

El compuesto 24-1 (390 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), se añadió dioxano que contenía cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC preparativa, se añadió éter que contenía cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) al residuo obtenido para dar un hidrocloreto. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto objetivo (200 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 394 [M+H]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,84 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,19-1,31 (6H, m), 1,32-1,42 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 3,02 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,52 (4H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 5,36 (2H, s ancho), 7,47 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,56-7,59 (2H, m), 7,74 (3H, s ancho).

Ejemplo 25

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(25-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido [2,2-dimetil-5-[2-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il]carbámico (compuesto 25-1)

A una disolución del compuesto 1-1 (1,00 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió piridina (0,926 ml), y se añadió gota a gota una disolución de ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,480 ml) en cloruro de metileno (5 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó durante 2,5 h enfriando con hielo. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar un compuesto (970 mg), en el que el grupo hidroxilo fenólico está protegido con triflato, en forma de un sólido blanco. A una disolución del sólido blanco en dioxano (20 ml) se añadieron diisopropilamina (0,631 ml), octanotiol (0,375 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (53 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio(0)-cloroformo (46 mg), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 días. Después, se añadieron diisopropilamina (0,631 ml), octanotiol (0,375 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (53 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio(0)-cloroformo (46 mg) a la disolución de la reacción y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 - 2:1) para dar el producto objetivo (910 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (3H, t, J=6,8Hz), 1,24-1,36 (8H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,60-1,70 (2H, m), 1,96-2,00 (2H, m), 2,55-2,60 (2H, m), 2,91 (2H, t, J=7,4Hz), 3,69 (2H, d, J=11,7Hz), 3,89 (2H, d, J=11,7Hz), 4,98 (1H, s ancho), 7,25-7,29 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=8,2Hz), 7,44 (1H, d, J=1,0Hz).

(25-2) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 25-2)

El compuesto 25-1 (910 mg) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (630 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 408 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J=6,8Hz), 1,19-1,32 (8H, m), 1,33-1,43 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J=7,2Hz), 3,52 (4H, d, J=4,8Hz), 5,38 (2H, t, J=5,0Hz), 7,47 (1H, d, J=8,3Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 7,83 (3H, s ancho).

Ejemplo 26

2-Amino-4-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(26-1) Síntesis de éster t-butilico del ácido [1-hidroximetil-3-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metil]propilcarbámico (compuesto 26-1)

El compuesto 25-2 (560 mg) se disolvió en metanol (10 ml), se añadieron trietilamina (0,531 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (412 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió dicarbonato de di-t-butilo (300 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido. A una disolución del aceite en cloruro de metileno (20 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,285 ml) y cloruro de metoximetilo (0,121 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (290 mg) y éster t-butilico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)]propilcarbámico (280 mg), cada uno en forma de un aceite incoloro. A una disolución del éster t-butilico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)]propilcarbámico recuperado antes en cloruro de metileno (15 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,129 ml) y cloruro de metoximetilo (0,063 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 min enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (210 mg) en forma de un aceite incoloro. El peso total del producto objetivo incluyendo el producto objetivo obtenido por la primera reacción era 500 mg.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (3H, t, J=6,8Hz), 1,25-1,38 (8H, m), 1,39-1,49 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,59-1,70 (2H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,91 (2H, t, J=7,4Hz), 3,39 (3H, s), 3,51 (1H, d, J=9,6Hz), 3,70-3,79 (3H, m), 3,94 (1H, s ancho), 9,65 (2H, s), 5,17 (1H, s ancho), 7,27-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,1Hz), 7,45 (1H, d, J=1,3Hz).

(26-2) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1-dimetilfosforiloximetil-3-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)-1-(metoximetoxi)metilpropil]carbámico (compuesto 26-2)

A una disolución del compuesto 26-1 (500 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se añadieron piridina (2 ml), tetrabromuro de carbono (334 mg) y fosfito de trimetilo (0,161 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Después, se añadió fosfito de trimetilo (0,080 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - 1:4) para dar el producto objetivo (490 mg) en forma de un aceite marrón.

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,7Hz), 1,26-1,38 (8H, m), 1,39-1,51 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,55-1,68 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,05-2,16 (1H, m), 2,68 (2H, t, J=8,5Hz), 2,96 (2H, t, J=7,3Hz), 3,60 (1H, d, J=9,7Hz), 3,69 (1H, d, J=9,7Hz), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,14-4,18 (1H, m), 4,30-4,34 (1H, m), 4,64 (2H, s), 7,37-7,39 (1H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

(26-3) Síntesis de 2-amino-4-(4-octiltio-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 26-3)

15 El compuesto 26-2 (490 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo en cloruro de metileno (7 ml) se añadió yoduro de trimetilsililo (0,527 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida hasta la mitad y se añadió acetonitrilo (15 ml). El polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (245 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 488 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 1,24-1,38 (8H, m), 1,39-1,50 (2H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,97 (2H, t, J=7,3Hz), 3,71 (2H, s ancho), 3,98-4,04 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=8,0Hz), 7,53 (1H, d, J=8,2Hz), 7,57 (1H, s ancho).

25 Ejemplo 27

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-hexiltio-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(27-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido (2,2-dimetil-5-[2-(4-hexiltio-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il)carbámico (compuesto 27-1)

30 A una disolución del compuesto 1-1 (1,00 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió piridina (0,926 ml) enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de ácido trifluorometanosulfónico anhidro (0,480 ml) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se agitó durante 2,5 h enfriando con hielo. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 - 2:1) para dar un compuesto (980 mg), en el que el grupo hidroxilo fenólico está protegido con triflato, en forma de un sólido blanco. A una disolución del sólido blanco en dioxano (20 ml) se añadieron diisopropilamina (0,638 ml), hexanotiol (0,301 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (53 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio(0)-cloroformo (46 mg), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 días. Después, se añadieron diisopropilamina (0,631 ml), octanotiol (0,375 ml), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (53 mg) y aducto de tris(dibencilidenacetona)paladio(0)-cloroformo (46 mg) a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 - 3:1) para dar el éster t-butílico del ácido (2,2-dimetil-5-[2-(4-hexiltio-3-trifluorometilfenil)etil]-1,3-dioxan-5-il)carbámico en forma de un sólido amarillo pálido. El sólido amarillo pálido obtenido se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un sólido blanco. El sólido blanco se purificó por HPLC preparativa, se añadió éter que contenía cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) al residuo obtenido para dar una sal de hidrocloreto. El precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el producto objetivo (132 mg) en forma de un polvo blanco.

50 MS (ESI) m/z: 380 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,85 (3H, t, J=6,6Hz), 1,20-1,31 (4H, m), 1,32-1,43 (2H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,03 (2H, t, J=7,2Hz), 3,52 (4H, d, J=5,0Hz), 5,41 (2H, t, J=5,1Hz), 7,47 (1H, d, J=8,7Hz), 7,57-7,59 (2H, m), 7,84 (3H, s ancho).

Ejemplo 28

(E)-2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]propano-1,3-diol

(28-1) Síntesis de ácido 4-heptiloxi-3-trifluorometilbenzoico (compuesto 28-1)

A una suspensión de t-butoxido potásico (20,7 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió n-heptanol (15,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de ácido 4-fluoro-3-trifluorometilbenzoico (16,7 g) en N,N-dimetilformamida (60 ml) a la mezcla de reacción a 0°C, y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua (320 ml), y se añadió ácido clorhídrico 6 M (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se disolvieron en etanol (60 ml) a 70°C, se añadió gota a gota agua (96 ml) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se dejó que se enfriara a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min enfriando con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el producto objetivo (24,1 g) en forma de cristales marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,6Hz), 1,28-1,49 (8H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 4,13 (2H, t, J=6,3Hz), 7,04 (1H, d, J=8,7Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,1Hz, 9,0Hz), 8,33 (1H, d, J=1,8Hz).

(28-2) Síntesis de alcohol 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencílico (compuesto 28-2)

A una disolución del compuesto 28-1 (30,0 g) en N,N-dimetilformamida (240 ml) se añadió gota a gota una disolución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio/tolueno (65% en peso) (20,0 g) en tolueno (80 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota una disolución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio/tolueno (65% en peso) (80,0 g) en tolueno (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió con hielo. Se añadió gota a gota disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se repartió y se extrajo, se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N (100 ml), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (28,3 g) en forma de cristales blancos.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,6Hz), 1,26-1,56 (8H, m), 1,65 (1H, t, J=5,7Hz), 1,77-1,85 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,3Hz), 4,65 (2H, d, J=5,7Hz), 6,97 (1H, d, J=8,4Hz), 7,47 (1H, dd, J=1,5Hz, 8,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,8Hz).

(28-3) Síntesis de cloruro de 4-heptiloxi-3-trifluorometilbencilo (compuesto 28-3)

A una disolución del compuesto 28-2 (26,8 g) en cloruro de metileno (107 ml) se añadieron varias gotas de N,N-dimetilformamida, y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,09 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se repartió y se extrajo, se lavó con agua (50 ml) y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (70 ml), y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (28,3 g) en forma de cristales blancos.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,5Hz), 1,26-1,54 (8H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=6,4Hz), 4,56 (2H, s), 6,96 (1H, d, J=8,6Hz), 7,49 (1H, dd, J=2,0Hz, 8,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,9Hz).

(28-4) Síntesis de (4-heptiloxi-3-trifluorometilbencil)fosfonato de dietilo (compuesto 28-4)

Una disolución del compuesto 28-3 (27,3 g) en fosfito de trietilo (29,3 g) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. El fosfito de trietilo se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (36,1 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,6Hz), 1,23-1,59 (14H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 3,10 (2H, d, J=21,3Hz), 3,98-4,08 (4H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4Hz), 7,42 (1H, dd, J=2,4Hz, 8,4Hz), 7,45 (1H, d, J=2,1Hz).

(28-5) Síntesis de éster t-butilico del ácido (E)-{2,2-dimetil-5-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 28-5)

A una disolución de t-butoxido potásico (24,9 g) en tetrahidrofurano (177 ml) se añadieron gota a gota enfriando con hielo una disolución del compuesto del ejemplo de referencia 1-2 (28,8 g) y el compuesto 28-4 (35,1 g) en tetrahidrofurano (203 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. Se añadieron heptano (203 ml) y después agua (203 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se repartió y se extrajo, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en hexano (50 ml) y se recogió por filtración para dar el producto objetivo (32,6 g) en forma de cristales blancos.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (3H, t, $J=6,6\text{Hz}$), 1,30-1,57 (8H, m), 1,44 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,76-1,84 (2H, m), 3,90 (2H, d, $J=11,4\text{Hz}$), 3,94 (2H, d, $J=13,8\text{Hz}$), 4,03 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 5,21 (1H, s ancho), 6,10 (1H, d, $J=16,5\text{Hz}$), 6,48 (1H, d, $J=16,5\text{Hz}$), 6,91 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,43-7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$).

5 (28-6) Síntesis de hidrocloreto de (E)-2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]propano-1,3-diol (compuesto 28-6)

El compuesto 28-5 (500 mg) se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (330 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z : 359

10 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,86 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,25-1,39 (6H, m), 1,40-1,46 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 3,59-3,67 (4H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 5,48 (2H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 6,24 (1H, d, $J=16,8\text{Hz}$), 6,71 (1H, d, $J=16,8\text{Hz}$), 7,27 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,25-7,28 (2H, m), 8,12 (3H, s ancho).

Ejemplo 29

(E)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)-3-buten-1-ol

15 (29-1) Síntesis de (E)-{4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etenil]-2-oxazolina} (compuesto 29-1)

20 A una disolución del compuesto 28-6 (280 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,366 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,129 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 270 mg de un aceite marrón. A una disolución del aceite marrón (270 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (95 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,407 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió una disolución de decano que contenía hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,408 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3 - acetato de etilo solo) para dar el producto objetivo (200 mg) en forma de un aceite amarillo.

30 RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,90 (3H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 1,29-1,45 (6H, m), 1,47-1,53 (2H, m), 1,49 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,94-3,98 (1H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,08 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 4,23 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 4,50 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,30 (1H, d, $J=16,2\text{Hz}$), 6,64 (1H, d, $J=16,2\text{Hz}$), 7,11 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,59-7,62 (2H, m).

(29-2) E-[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)-3-buten-1-ol] (compuesto 29-2)

35 El compuesto 29-1 (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. El disolvente se concentró a presión reducida, y se añadieron metanol (3 ml), éter dietílico (3 ml) y óxido de propileno (5 ml) al residuo. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (45 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 456 $[\text{M}+\text{H}]$

40 RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J=6,9\text{Hz}$), 1,27-1,47 (6H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 3,75 (1H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,83 (1H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,98-4,04 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 6,22 (1H, d, $J=16,7\text{Hz}$), 6,76 (1H, d, $J=16,7\text{Hz}$), 7,14 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 7,65-7,67 (2H, m).

Ejemplo 30

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-difluorometil-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol

(30-1) Síntesis de 2-benciloxi-5-bromobenzaldehído (compuesto 30-1)

45 A una suspensión de 5-bromosalicilaldehído (25,0 g) y carbonato potásico (51,4 g) en N,N-dimetilformamida (250 ml) se añadió bromuro de bencilo (15,4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 min enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó sucesivamente con disolución acuosa de hidróxido sódico 0,1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en hexano (200 ml) y se recogió por filtración para dar el producto objetivo (32,7 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

50

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 5,19 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,34-7,43 (5H, m), 7,61 (1H, dd, $J=2,8, 8,8\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J=2,8\text{Hz}$), 10,46 (1H, s).

(30-2) Síntesis de 1-benciloxi-4-bromo-2-difluorometilbenceno (compuesto 30-2)

5 A una disolución del compuesto 30-1 (2,70 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió una disolución de (dietilamino) trifluoruro de azufre (DAST, 1,66 g) en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (2,16 g) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 5,11 (2H, s), 6,86 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 6,95 (1H, t, $J=55,3\text{Hz}$), 7,33-7,42 (5H, m), 7,49 (1H, dd, $J=1,6, 9,8\text{Hz}$), 7,69 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

(30-3) Síntesis de éster t-butílico del ácido {5-[(4-benciloxi-3-difluorometilfenil)etilil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 30-3)

15 El compuesto 30-2 (9,48 g), éster t-butílico del ácido (2,2-dimetil-5-etilil-1,3-dioxan-5-il)carbámico (7,34 g) sintetizado por un método conocido (por ejemplo, *Tetrahedron* vol. 57 (2001) 6531-6538), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (868 mg), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II) (157 mg) y carbonato de cesio (25,6 g) en acetonitrilo (200 ml) se agitaron a 80 °C durante 8 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto objetivo (11,1 g) en forma de un aceite marrón pálido.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,45 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,50 (3H, s), 4,03 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 4,10 (2H, d, $J=11,2\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 5,20 (1H, s ancho), 6,91 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 6,94 (1H, t, $J=55,4\text{Hz}$), 7,33-7,40 (5H, m), 7,46 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,65 (1H, s).

25 (30-4) Síntesis de éster t-butílico del ácido {5-[2-(3-difluorometil-4-hidroxifenil)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 30-4)

30 El compuesto 30-3 (11,1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 ml), se añadió paladio sobre carbón al 10% (3,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h en atmósfera de hidrógeno. El interior del recipiente de reacción se desplazó con nitrógeno, la disolución se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en una disolución mezcla de éter diisopropílico y hexano, y se recogió por filtración para dar el producto objetivo (8,17 g) en forma de un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,43 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,48 (9H, s), 1,92-1,96 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 3,69 (2H, d, $J=11,7\text{Hz}$), 3,89 (2H, d, $J=11,7\text{Hz}$), 5,03 (1H, s ancho), 5,57 (1H, s ancho), 6,77 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,84 (1H, t, $J=55,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,23 (1H, s).

(30-5) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-difluorometil-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 30-5)

35 El compuesto 30-4 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (516 mg) y bromuro de n-heptilo (0,240 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 620 mg de un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en etanol (15 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC preparativa, se añadió éter que contenía cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) al residuo obtenido para dar el hidrocloreto. El precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el producto objetivo (160 mg) en forma de un polvo blanco. MS (ESI) m/z : 360 $[M+H]$

45 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0,87 (3H, t, $J=6,8\text{Hz}$), 1,25-1,37 (6H, m), 1,38-1,45 (2H, m), 1,68-1,79 (4H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 3,52 (4H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 4,02 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 5,40 (2H, t, $J=4,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, t, $J=55,4\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,32 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,36 (1H, s), 7,80 (3H, s ancho).

Ejemplo 31

2-Amino-4-(3-difluorometil-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

50 (31-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-(3-difluorometil-4-heptiloxifenil)etil]-2-oxazolina (compuesto 31-1)

A una disolución del compuesto 30-5 (115 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,156 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,055 ml), y la mezcla se agitó a 120°C durante 12,5 h. A la mezcla de reacción se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,156 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,055 ml) otra vez, y la mezcla se agitó a 120°C durante 3,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 140 mg de un aceite marrón. A una disolución del aceite marrón (140 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadieron 1H-tetrazol (41 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,174 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió una disolución de decano que contenía hidroperóxido de t-butilo (5-6M, 0,174 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objetivo (110 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,7Hz), 1,30-1,42 (6H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,48 (18H, 2xs), 1,70-1,90 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,51-2,69 (2H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,4Hz), 4,17 (1H, d, J=9,0Hz), 4,32 (1H, d, J=9,0Hz), 6,91 (1H, t, J=55,8Hz), 6,97 (1H, d, J=8,5Hz), 7,29 (1H, d, J=8,5Hz), 7,36 (1H, s).

(31-2) Síntesis de 2-amino-4-(3-difluorometil-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 31-2)

El compuesto 31-1 (110 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadieron metanol (1 ml), éter dietílico (1 ml) y óxido de propileno (2 ml) al residuo. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico para dar el producto objetivo (60 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 440 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,8Hz), 1,26-1,43 (6H, m), 1,44-1,52 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 3,70 (2H, s ancho), 3,91-4,04 (4H, m), 6,92 (1H, t, J=55,8Hz), 6,98 (1H, d, J=8,5Hz), 7,33 (1H, d, J=8,3Hz), 7,40 (1H, s ancho).

Ejemplo 32

Hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)etil]propano-1,3-diol

(32-1) Síntesis de éster t-butílico del ácido {2,2-dimetil-5-[2-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)etil]-1,3-dioxan-5-il}carbámico (compuesto 32-1)

El compuesto 30-4 (600 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (412 mg) y 1-bromooctano (0,311 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1 - 3:1) para dar el producto objetivo (230 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,89 (3H, t, J=6,8Hz), 1,25-1,49 (8H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,75-1,81 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 3,68 (2H, d, J=11,8Hz), 3,89 (2H, d, J=11,7Hz), 3,97 (2H, t, J=6,4Hz), 4,98 (1H, s ancho), 6,82 (1H, d, J=8,4Hz), 6,93 (1H, t, J=55,8Hz), 7,21 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35 (1H, s ancho).

(32-2) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 32-2)

El compuesto 32-1 (230 mg) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (105 mg) en forma de un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 374 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,8Hz), 1,24-1,38 (8H, m), 1,39-1,44 (2H, m), 1,68-1,80 (4H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 3,52 (4H, d, J=4,6Hz), 4,01 (2H, t, J=6,4Hz), 5,39 (2H, t ancho, J=4,8Hz), 7,05 (1H, t, J=55,4Hz), 7,07 (1H, d, J=8,5Hz), 7,32 (1H, d, J=8,5Hz), 7,36 (1H, s), 7,79 (3H, s ancho).

Ejemplo 33

2-Amino-4-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol

(33-1) Síntesis de 4-di(t-butil)fosforiloximetil-2-metil-4-[2-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)etil]-2-oxazolina (compuesto 33-1)

A una disolución del compuesto 32-2 (226 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,296 ml) y ortoacetato de trimetilo (0,139 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 220 mg de un aceite marrón. A una disolución del aceite marrón (220 mg) en cloruro de metileno (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se añadieron 1H-tetrazol (77 mg) y dietilfosforamidita de di-t-butilo (0,329 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se enfrió con hielo, se añadió una disolución de decano que contenía hidroperóxido de t-butilo (5-6 M, 0,330 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4 - acetato de etilo solo) para dar el producto objetivo (280 mg) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=7,0Hz), 1,28-1,41 (8H, m), 1,45-1,52 (2H, m), 1,48 (18H, 2xs), 1,75-1,90 (4H, m), 2,01 (3H, s), 2,51-2,70 (2H, m), 3,87-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, t, J=6,3Hz), 4,17 (1H, d, J=9,0Hz), 4,32 (1H, d, J=9,0Hz), 6,92 (1H, t, J=55,7Hz), 6,97 (1H, d, J=8,4Hz), 7,29 (1H, d, J=8,9Hz), 7,36 (1H, s ancho).

(33-2) Síntesis de 2-amino-4-(3-difluorometil-4-octiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol (compuesto 33-2)

El compuesto 33-1 (280 mg) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadieron metanol (2 ml), éter dietílico (2 ml) y óxido de propileno (5 ml) al residuo. El polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol y éter dietílico para dar el producto objetivo (175 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ESI) m/z: 454 [M+H]

RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,90 (3H, t, J=6,9Hz), 1,26-1,42 (8H, m), 1,44-1,52 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,67-3,74 (2H, m), 3,94-4,04 (4H, m), 6,92 (1H, t, J=55,8Hz), 6,98 (1H, d, J=8,5Hz), 7,33 (1H, d, J=8,5Hz), 7,40 (1H, s ancho).

Ejemplo 34

Hidrocloreto de 2-dimetilamino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol

(34-1) Síntesis de hidrocloreto de 2-dimetilamino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto 34-1)

A una disolución del compuesto 1-3 (1,24 g), formaldehído al 37% (20 ml) y disolución acuosa de ácido acético al 30% (3 ml) en acetonitrilo (30 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (0,817 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) a la mezcla de reacción, y el acetonitrilo se evaporó a presión reducida. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la concentración obtenida, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo (10 ml) y disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 M (5 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo, y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el producto objetivo (0,808 g) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 406 [M+H]

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (3H, t, J=6,7Hz), 1,24-1,35 (6H, m), 1,38-1,45 (2H, m), 1,71 (2H, quint, J=6,8Hz), 1,87-1,91 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,80 (6H, d, J=4,8Hz), 3,70 (2H, dd, J=4,9, 12,9Hz), 3,76 (2H, dd, J=4,8, 12,8Hz), 4,06 (2H, t, J=6,2Hz), 5,71 (2H, t, J=4,6Hz), 7,18 (1H, d, J=8,2Hz), 7,49-7,51 (2H, m).

Ejemplo sintético 1 del compuesto de comparación hidrocloreto de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-metilfenil)etil]propano-1,3-diol

(1-1) Síntesis de 4'-metoxi-3'-metilacetofenona (compuesto de comparación 1-1)

A una disolución de 4'-hidroxi-3'-metilacetofenona (25,0 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadieron carbonato potásico (69,1 g) y yoduro de metilo (11,4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (27,5 g) en forma de un aceite amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,25 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,85 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,77 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 7,82 (1H, dd, $J=2,2, 8,6\text{Hz}$).

5 (1-2) Síntesis de bromuro de 4'-metoxi-3'-metilfenacilo (compuesto de comparación 1-2)

A una disolución del compuesto de comparación 1-1 (27,2 g) en ácido acético (170 ml) se añadió tribromuro de piridinio (90%, 59,0 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, cloruro amónico saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto objetivo (40,3 g) en forma de un sólido marrón.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2,26 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,40 (2H, s), 6,87 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J=2,2, 8,6\text{Hz}$).

15 (1-3) Síntesis del éster dietílico del ácido 2-acetamido-2-[2-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-oxoetil]malónico (compuesto de comparación 1-3)

A una disolución de 2-acetamidomalonato de dietilo (29,1 g) en N,N-dimetilformamida (140 ml) se añadió hidruro sódico (60%, 5,63 g) en 4 porciones enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h. A esta disolución se añadió una disolución del compuesto de comparación 1-2 (39,1 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h enfriando con hielo. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto objetivo (45,0 g) en forma de un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,24 (6H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,96 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,26 (4H, dq, $J=1,4, 7,0\text{Hz}$), 6,84 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,10 (1H, s ancho), 7,77 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 7,83 (1H, dd, $J=2,2, 8,6\text{Hz}$).

25 (1-4) Síntesis del éster dietílico del ácido 2-acetamido-2-[2-(4-metoxi-3-metilfenil)etil]malónico (compuesto de comparación 1-4)

A una disolución del compuesto de comparación 1-3 (45,0 g) en ácido trifluoroacético (260 ml) se añadió trietilsilano (133 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron éter dietílico y hexano al residuo obtenido y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el producto objetivo (31,3 g) en forma de un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (6H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,00 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,37-2,41 (2H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,15-4,27 (4H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 6,75 (1H, s ancho), 6,90-6,93 (2H, m).

35 (1-5) Síntesis de N-[1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-metoxi-3-metilfenil)propil]acetamida (compuesto de comparación 1-5)

A una disolución del compuesto de comparación 1-4 (31,3 g) en etanol (300 ml) y agua (60 ml) se añadió cloruro de calcio (19,0 g), y se disolvió el sólido. Se añadió borohidruro sódico (13,0 g) a esta mezcla en 5 porciones enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (300 ml) a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 M (700 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco. El producto objetivo (22,8 g) se obtuvo en forma de un aceite incoloro trabajando de la misma forma mencionada antes para este sólido blanco.

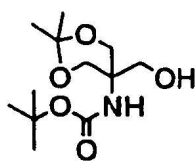
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1,91-1,95 (2H, m), 1,95 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,55-2,59 (2H, m), 3,62 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,87 (2H, d, $J=11,6\text{Hz}$), 5,84 (1H, s ancho), 6,74 (1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,97-6,98 (2H, m).

45 (1-6) Síntesis de éster t-butílico del ácido [1,1-bis(hidroximetil)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)propil]carbámico (compuesto de comparación 1-6)

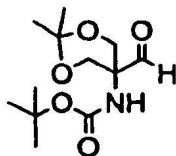
A una disolución del compuesto de comparación 1-5 (22,5 g) en cloruro de metileno (200 ml) se añadió gota a gota disolución de tribromuro de boro-cloruro de metileno 1 M (320 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a lo largo de 1 h hasta que la temperatura alcanzó 0 °C, y después se agitó durante 1,5 h enfriando con hielo. Se añadió gradualmente metanol (300 ml) a la mezcla de reacción enfriando con hielo y la mezcla se concentró a presión reducida. A una

- disolución del residuo obtenido en etanol (100 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (100 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido y N,N-diisopropiletilamina (34,8 ml) en metanol (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (19,2 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo, y después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter dietílico para dar el producto objetivo (15,1 g) en forma de un polvo blanco.
- 5
- 10 RMN ¹H (CDCl₃)8(ppm): 1,45 (9H, s), 1,82-1,86 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,50-2,54 (2H, m), 3,39 (2H, s ancho), 3,64 (2H, dd, J=6,8, 11,5Hz), 3,88 (2H, dd, J=5,5, 11,5Hz), 4,83 (1H, s ancho), 4,99 (1H, s ancho), 6,68 (1H, d, J=8,1Hz), 6,88 (1H, dd, J=1,9, 8,1Hz), 6,94 (1H, d, J=1,9Hz).
- (1-7) Síntesis del hidrocloreuro de 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-metilfenil)etil]propano-1,3-diol (compuesto de comparación 1-7)
- 15 El compuesto de comparación 1-6 (500 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (425 mg) y bromuro de n-heptilo (0,296 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 640 mg de un aceite incoloro. El aceite incoloro (640 mg) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), se añadió dioxano que contenía
- 20 cloruro de hidrógeno (4 mol/l, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó por HPLC preparativa, se añadió éter que contenía cloruro de hidrógeno (1 mol/l, 15 ml) al residuo obtenido para dar el hidrocloreuro. El precipitado se recogió por filtración, y se secó para dar el producto objetivo (320 mg) en forma de un polvo blanco.
- 25 MS (ESI) m/z: 324 [M+H]
- RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J=6,6Hz), 1,30-1,42 (6H, m), 1,43-1,52 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,53-2,58 (2H, m), 3,64-3,71 (4H, m), 3,94 (2H, t, J=6,4Hz), 6,77 (1H, d, J=8,0Hz), 6,96-6,98 (2H, m).

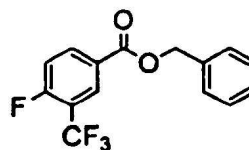
A continuación se muestran las estructuras de los compuestos sintetizados.



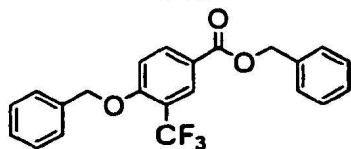
(Compuesto del ejemplo de referencia 1-1)



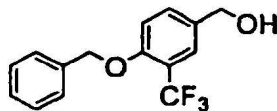
(Compuesto del ejemplo de referencia 1-2)



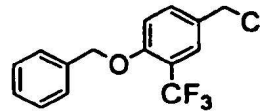
(Compuesto del ejemplo de referencia 2-1)



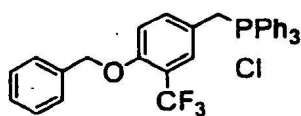
(Compuesto del ejemplo de referencia 2-2)



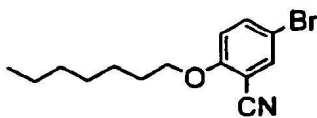
(Compuesto del ejemplo de referencia 2-3)



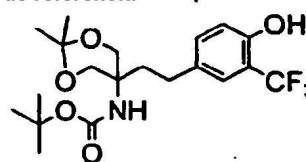
(Compuesto del ejemplo de referencia 2-4)



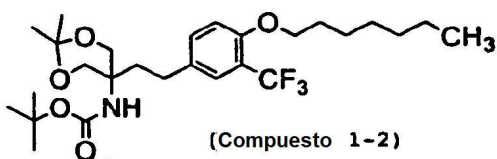
(Compuesto del ejemplo de referencia 2-5)



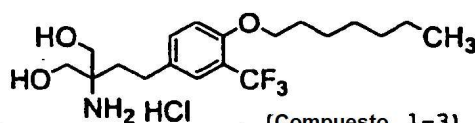
(Compuesto del ejemplo de referencia 3-1)



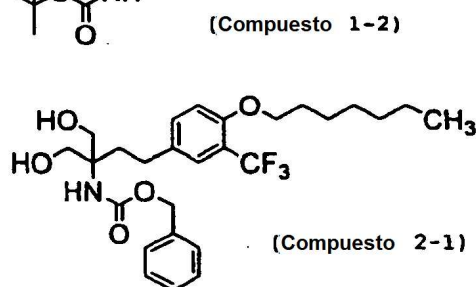
(Compuesto 1-1)



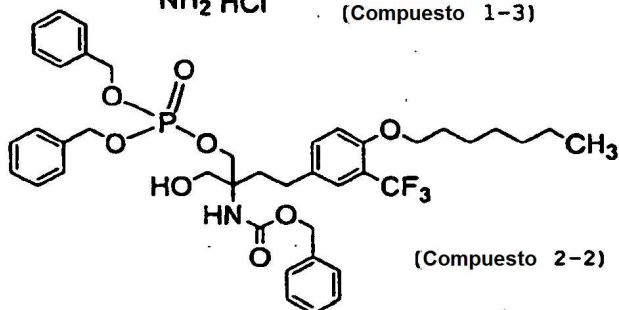
(Compuesto 1-2)



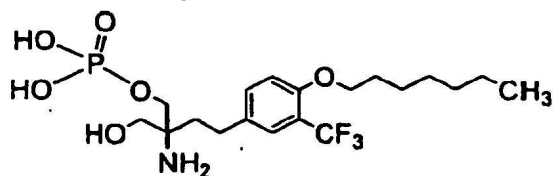
(Compuesto 1-3)



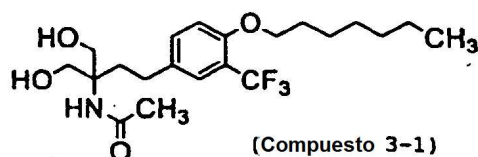
(Compuesto 2-1)



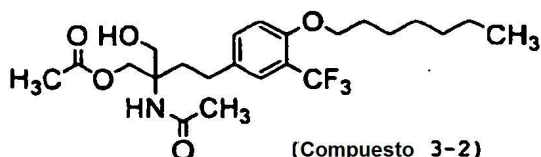
(Compuesto 2-2)



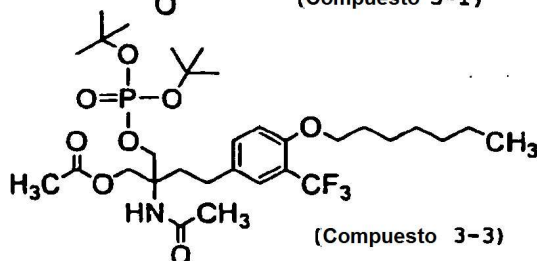
(Compuesto 2-3)



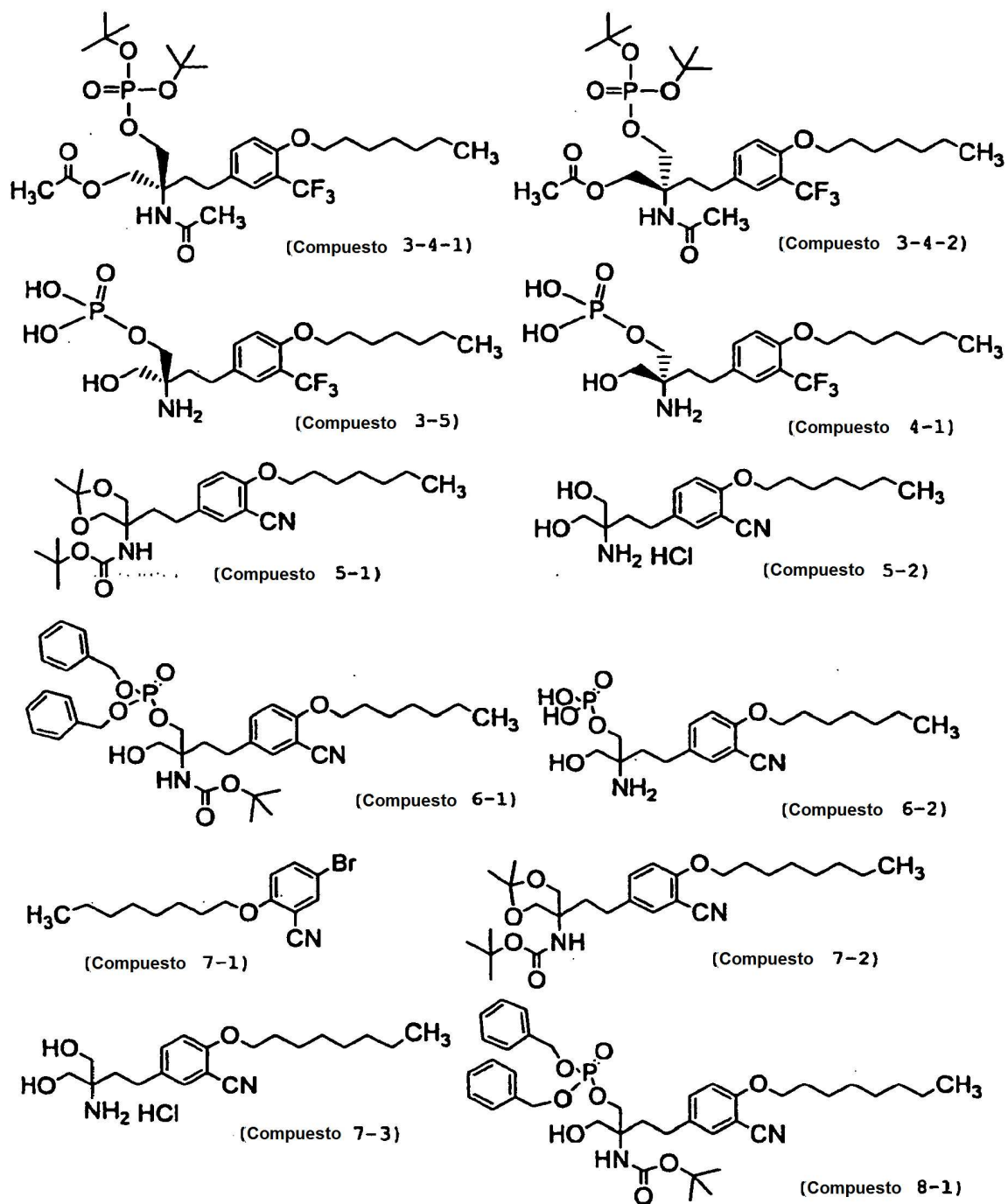
(Compuesto 3-1)

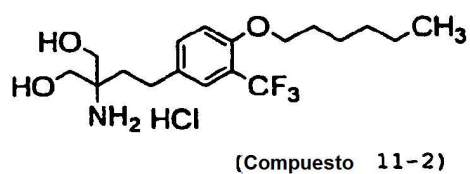
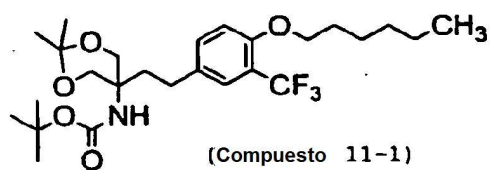
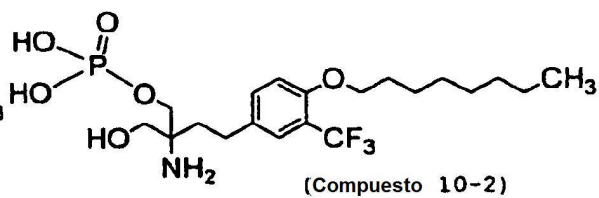
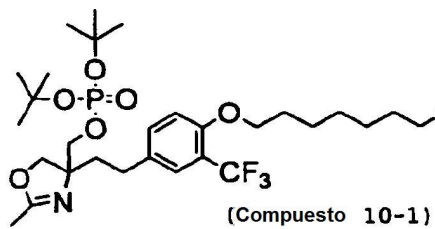
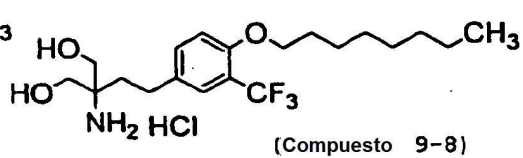
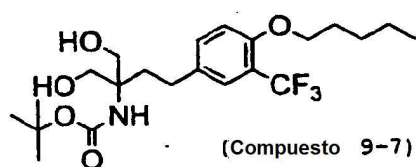
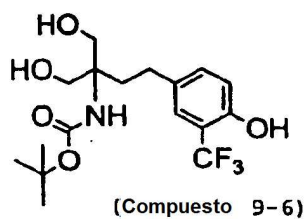
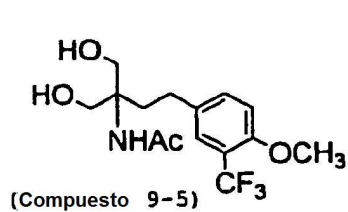
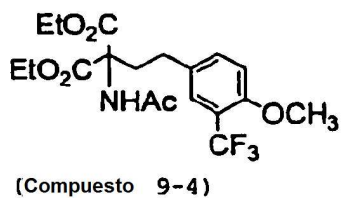
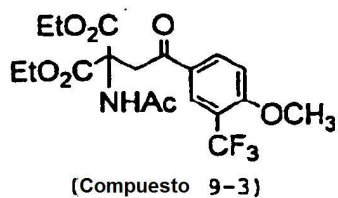
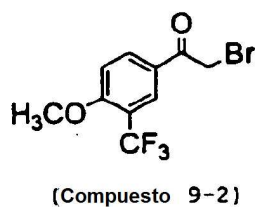
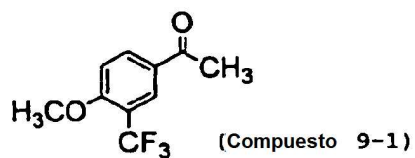
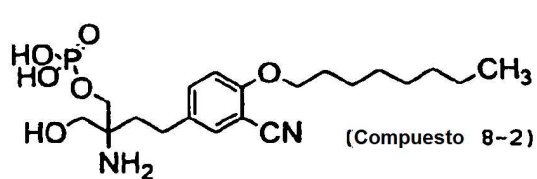


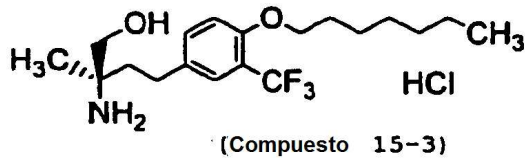
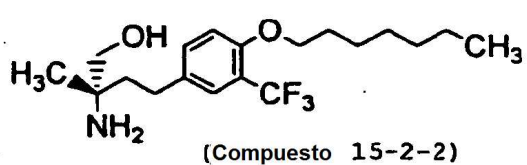
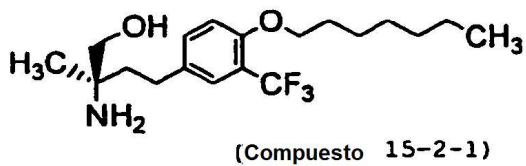
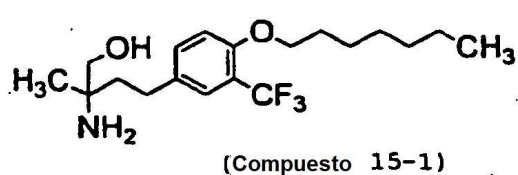
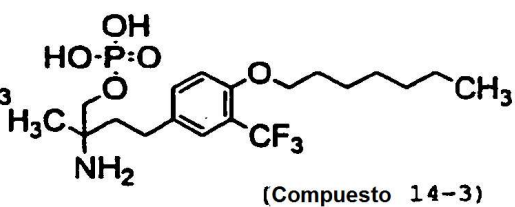
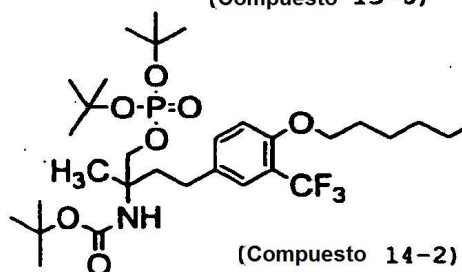
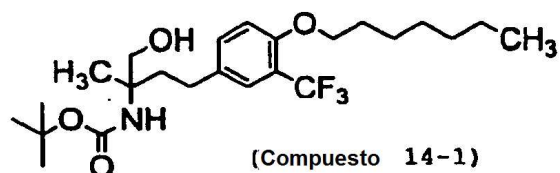
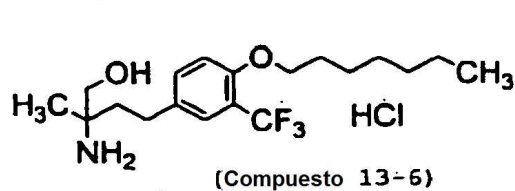
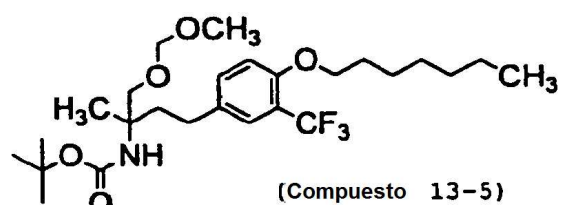
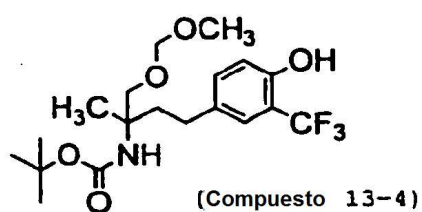
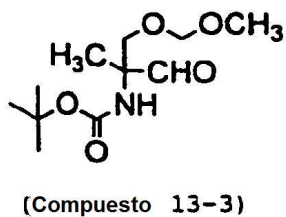
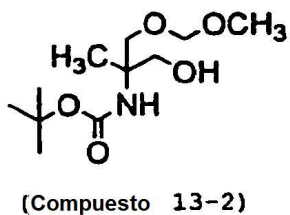
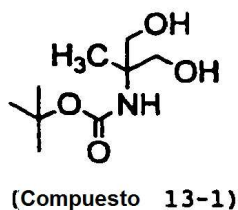
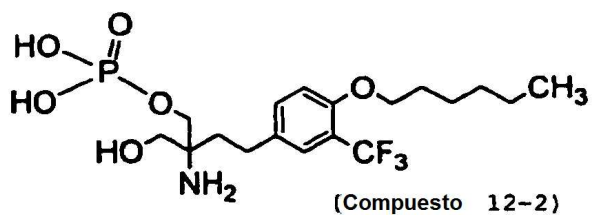
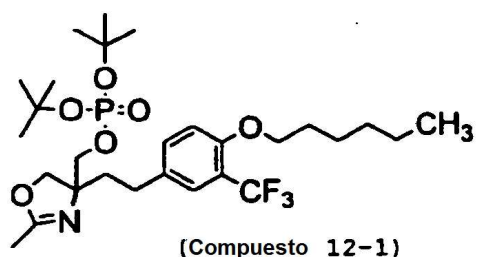
(Compuesto 3-2)

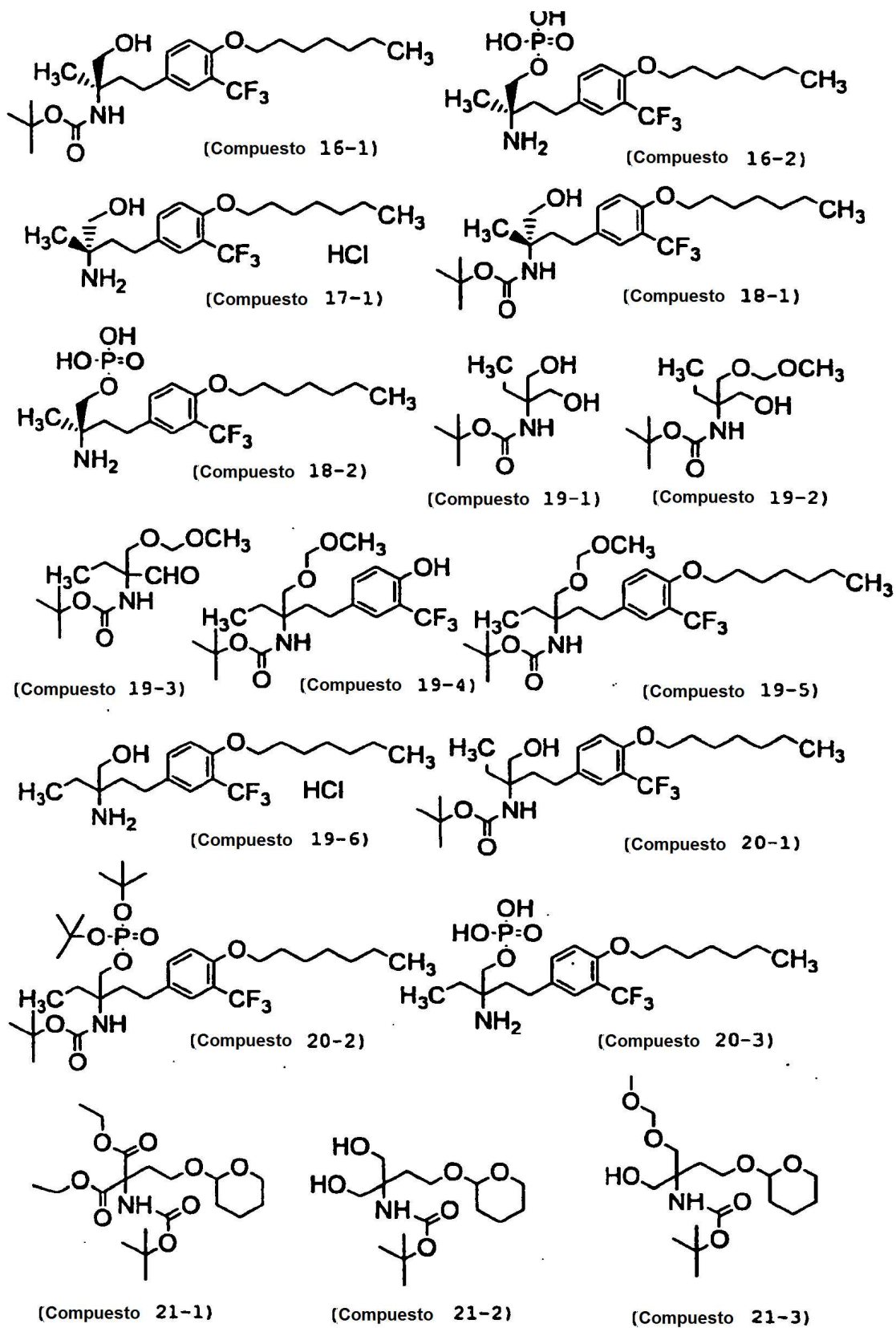


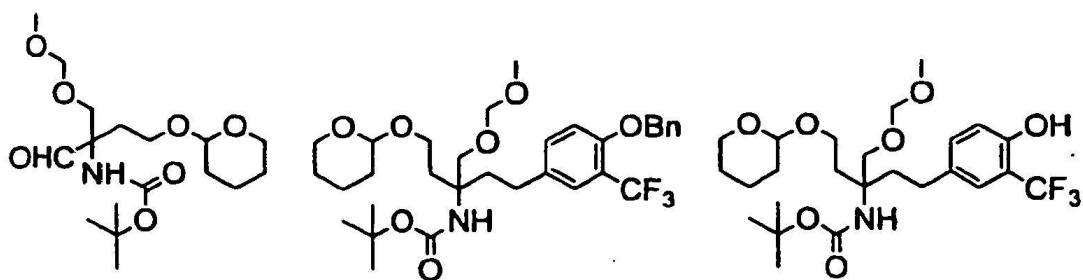
(Compuesto 3-3)







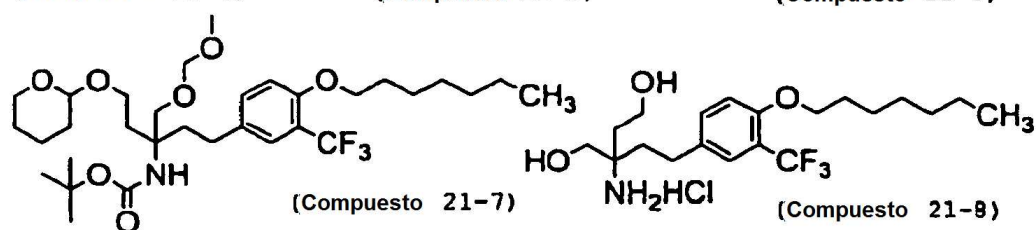




(Compuesto 21-4)

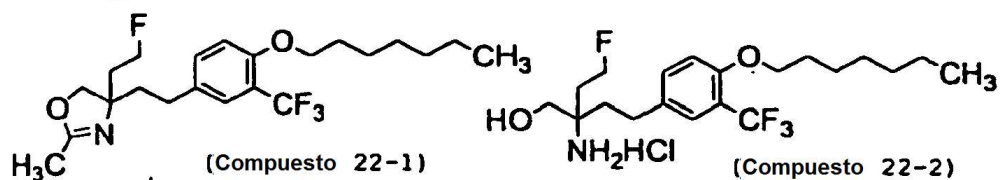
(Compuesto 21-5)

(Compuesto 21-6)



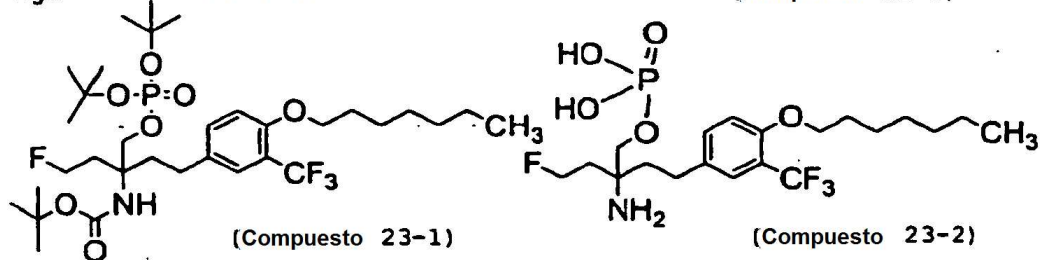
(Compuesto 21-7)

(Compuesto 21-8)



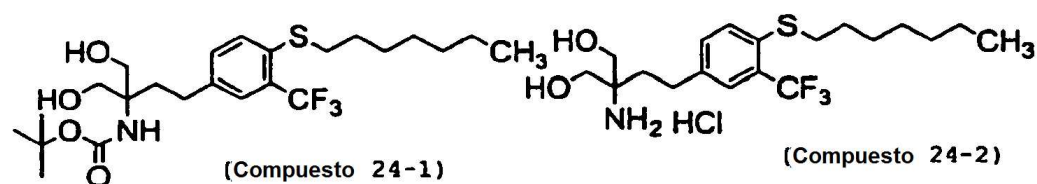
(Compuesto 22-1)

(Compuesto 22-2)



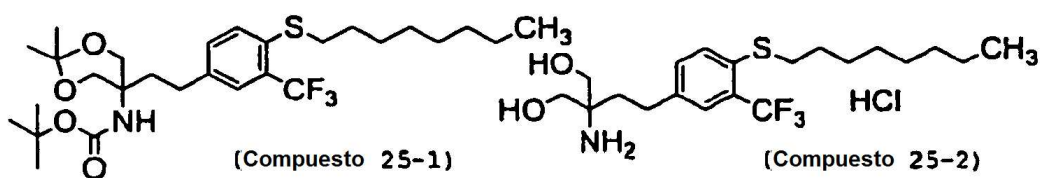
(Compuesto 23-1)

(Compuesto 23-2)



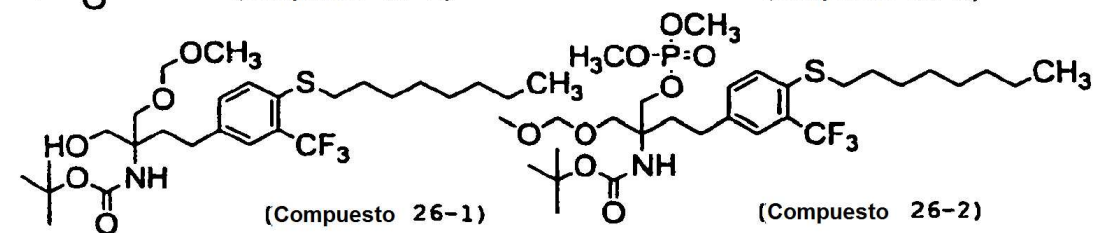
(Compuesto 24-1)

(Compuesto 24-2)



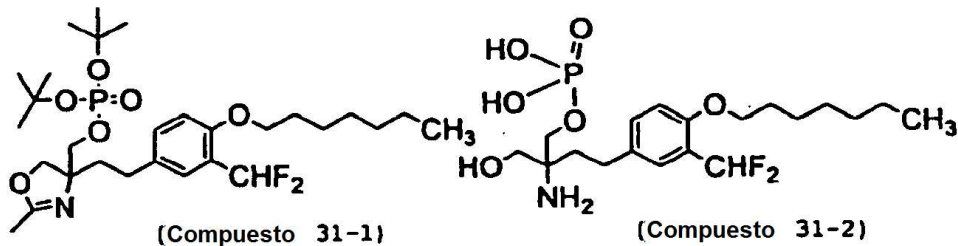
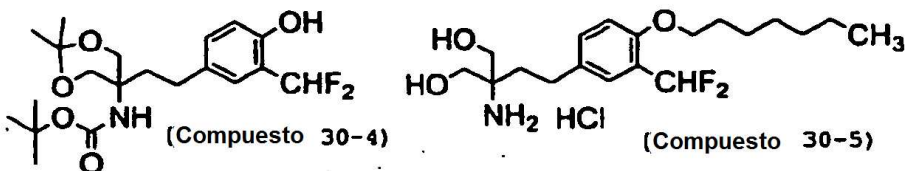
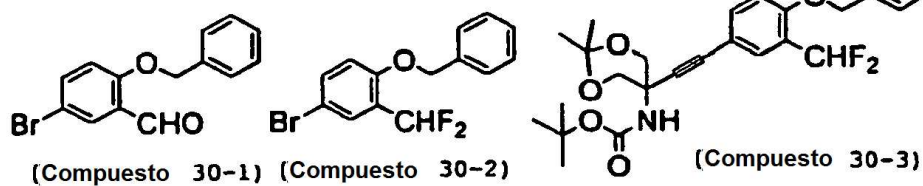
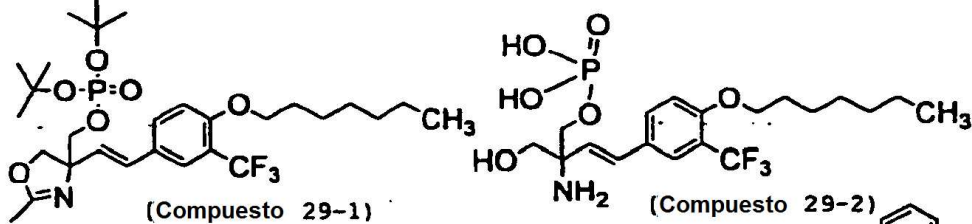
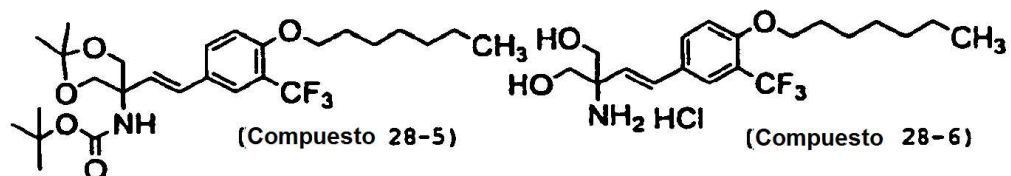
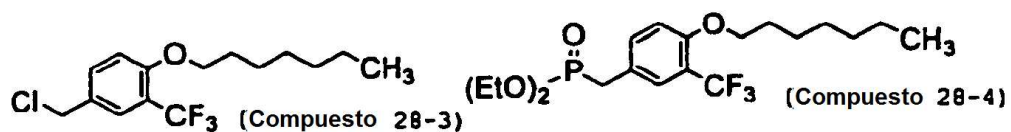
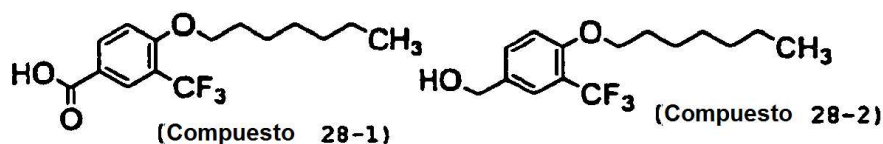
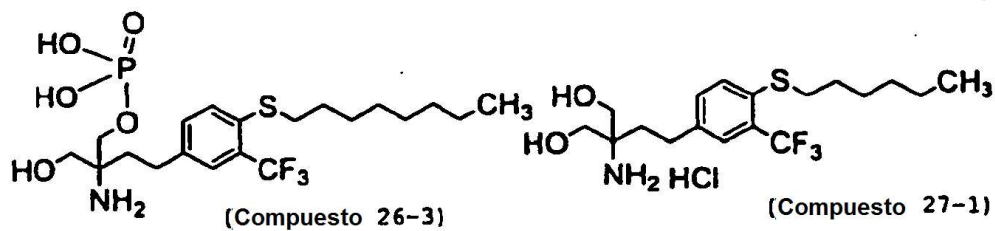
(Compuesto 25-1)

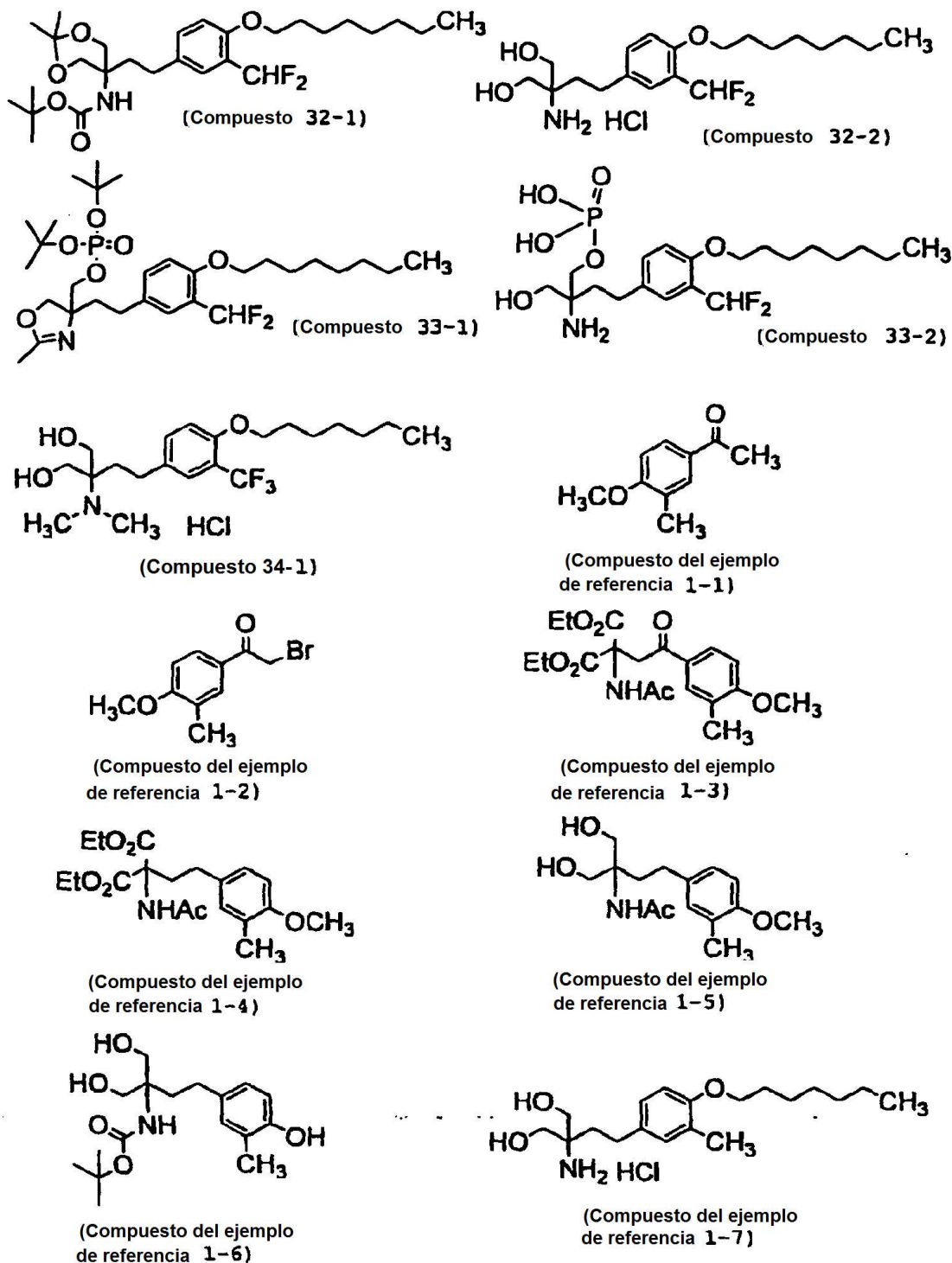
(Compuesto 25-2)



(Compuesto 26-1)

(Compuesto 26-2)





Ejemplo experimental 1: evaluación del efecto de disminución del recuento de leucocitos de la sangre periférica en ratones

- 5 El compuesto de la presente invención se disolvió o suspendió en ciclodextrina al 20% (fabricada por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD), y se administró por vía intraperitoneal a ratones macho BALB/cAnNCrj de 7 a 10 semanas de edad (CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPAN INC.) con una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal. Después de 24 h desde la administración del compuesto de la presente invención, se extrajo sangre

periférica (aproximadamente 0,3 ml) de la vena cava inferior del ratón con una jeringa de tuberculina tratada con heparina sódica (fabricada por NovoNordisk) (fabricada por TERUMO CORPORATION) con anestesia de éter. La sangre (0,1 ml) se hemolizó con un aparato de tratamiento de hemólisis automático (TQ-Prep, fabricado por BECKMAN-COULTER), y se contó el número de linfocitos con un citómetro de flujo (CYTOMICS FC 500, fabricado por BECKMAN-COULTER) por un método de acotamiento usando dispersión frontal y ortogonal del haz láser como índices y usando fluoróforos Flow-Count™ (fabricados por BECKMAN-COULTER), cuyo recuento de partículas estándar es conocido, como referencia interna. Se calculó la dosis necesaria para reducir 50% el recuento de linfocitos del grupo de vehículo como 100% y se usó como el valor de DE_{50} (mg/kg de peso corporal). El efecto de la disminución del recuento de linfocitos de la sangre periférica de ratón del compuesto de comparación 1-7 era 0,64 mg/kg de peso corporal para el valor de DE_{50} , el efecto de la disminución del recuento de linfocitos de la sangre periférica de ratón del compuesto 1-3, compuesto 13-6, compuesto 15-3 y compuesto 28-6 era 0,04, 0,02, 0,02 y 0,03 mg/kg de peso corporal, respectivamente, para el valor DE_{50} .

Ejemplo experimental 2: efecto en la frecuencia cardíaca en la telemetría de rata

Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley (IGS) por administración intraperitoneal de nembutal (fabricado por DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), se insertó un sensor de presión conectado a un transmisor de telemetría (TL11M2-C50-PTX, fabricado por Data Sciences International) en la arteria abdominal, y el transmisor subcutáneo se dejó en el abdomen. Se recogieron los datos de presión arterial y frecuencia cardíaca por un software de análisis (Dataquest A.R.T., Data Science) mediante un receptor (RPC-1, fabricado por Data Sciences International). Cuando habían transcurrido de 10 días a 2 semanas de la cirugía, se confirmó la recuperación del ritmo circadiano de la frecuencia cardíaca, y las ratas se sometieron al experimento. El compuesto de la presente invención se suspendió en hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se administró por vía oral. La frecuencia cardíaca se midió desde 24 h antes de la administración a 72 h después de la administración. El compuesto 1-3 no afectó a la frecuencia cardíaca de la rata hasta una dosis de 30 mg/kg de peso corporal.

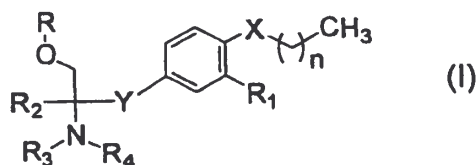
Ejemplo experimental 3: efecto en la frecuencia cardíaca de la rata con anestesia

Se anestesiaron ratas macho Sprague-Dawley (IGS) por administración intraperitoneal de nembutal (fabricado por DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), y se fijaron en una posición dorsal. Se montan electrodos en las 4 extremidades, y se registra el electrocardiograma mediante una derivación II de extremidades estándar usando un amplificador de electrocardiograma (AC-601G, fabricado por NIHON KOHDEN CORPORATION). La frecuencia cardíaca se cuenta usando una unidad medidora de la frecuencia cardíaca instantánea (AT-601G, fabricada por NIHON KOHDEN CORPORATION) y una onda electrocardiográfica como iniciador. El compuesto de ensayo se disuelve en ciclodextrina al 20% (fabricada por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD) y se administra a lo largo de 30 segundos con una dosis de 0,001 - 10 mg/kg de peso corporal. La frecuencia cardíaca se mide antes de la administración y 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 15 min después de la administración.

A partir de los resultados del ejemplo experimental 1 mencionado antes, puesto que el compuesto de la presente invención tiene una acción superior de disminución de los linfocitos de la sangre periférica, se puede esperar que muestre una acción inmunosupresora, acción supresora de rechazo y acción supresora de alergia superiores, y se considera que es eficaz para el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes; profilaxis o supresión de la resistencia o rechazo agudo o rechazo crónico del trasplante de órgano o tejido; tratamiento o profilaxis de la enfermedades de injerto contra huésped (GvH) debido al trasplante de médula ósea; o tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas. Además, de los resultados del ejemplo experimental 2 mencionado antes, el compuesto de la presente invención se considera que es un compuesto que presenta efectos secundarios reducidos tales como bradicardia y similares.

REIVINDICACIONES

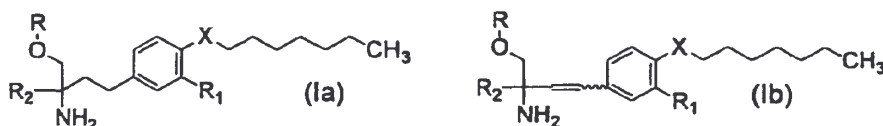
- 1.- Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



en la que R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y es CH_2CH_2 o $CH=CH$, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4, y n es 5 - 8, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- 10 2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_3 y R_4 son cada uno un átomo de hidrógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- 3.- El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente fórmula (Ia) o (Ib)



en la que R es un átomo de hidrógeno o $P(=O)(OH)_2$, X es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R_1 es trifluorometilo, difluorometilo o ciano, R_2 es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 4 y opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo o un átomo o átomos de halógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

- 4.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un átomo de oxígeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 20 5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es CH_2CH_2 , o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 6.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_1 es trifluorometilo o difluorometilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 25 7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_1 es trifluorometilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 8.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_2 es metilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos hidroxilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 30 9.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_2 es hidroximetilo, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 10.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- 35 11.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es cualquiera de los siguientes a - e, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.

a. 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos

- b. (E)-2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)vinil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- c. 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 5 d. (R)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- e. 2-amino-2-[2-(3-ciano-4-heptiloxifenil)etil]propano-1,3-diol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 10 12.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es cualquiera de los siguientes f - j, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos.
- f. 2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)butanol, una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 15 g. (E)-2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-(fosforiloximetil)-3-buten-1-ol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- h. éster mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- i. éster (R)-mono[2-amino-4-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)-2-metilbutílico] del ácido fosfórico, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 20 j. 2-amino-4-(3-ciano-4-heptiloxifenil)-2-(fosforiloximetil)butanol, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o uno de sus hidratos o uno de sus solvatos
- 13.- El compuesto de la reivindicación 1, que es el 2-amino-2-[2-(4-heptiloxi-3-trifluorometilfenil)etil]propano-1,3-diol, o un hidrocloreto del mismo.
- 25 14.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15.- La composición farmacéutica de la reivindicación 14, para usar en el tratamiento o profilaxis de enfermedades autoinmunes; la profilaxis o supresión de la resistencia o el rechazo agudo o el rechazo crónico del trasplante de órgano o tejido; el tratamiento o profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (GvH) debido al trasplante de médula ósea; o el tratamiento o profilaxis de enfermedades alérgicas.
- 30 16.- La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la enfermedad autoinmune es la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, encefalomiелitis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome nefrótico, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.
- 17.- La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la enfermedad alérgica es la dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma.