

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 376**

51 Int. Cl.:

C07D 233/60 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

A01N 43/707 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2010 E 10798835 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2509958**

54 Título: **Derivados de azol, métodos para producirlos, compuestos intermedios de los mismos, agentes agrohortícolas**

30 Prioridad:

08.12.2009 JP 2009278593

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

05.12.2014

73 Titular/es:

**KUREHA CORPORATION (100.0%)
3-3-2, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku, Tokyo 103-8552, JP**

72 Inventor/es:

**ARAKI, NOBUYUKI;
YAMAZAKI, TORU;
KUSANO, NOBUYUKI;
IMAI, EIYU;
KANNO, HISASHI;
MORI, MASARU y
MIYAKE, TAIJI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 524 376 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de azol, métodos para producirlos, compuestos intermedios de los mismos, agentes agrohortícolas

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de azol nuevo. También se refiere a un agente agrohortícola y a un agente protector de materiales industriales que contiene el derivado como principio activo así como al método para producir los derivados.

10

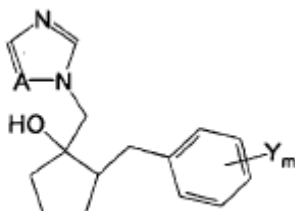
Técnica anterior

Se sabe que un determinado derivado de 2-sustituido-bencil-1-azolilmetilciclopentanol tiene actividad biocida (por ejemplo, véanse JP-A-01-93574 y JP-A-01-186871).

15

Se ha descrito que algunos compuestos incluidos entre los derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol presentan actividades anticonvulsivas y antiansiolíticas (véase DE-A-39 02 031). No obstante, DE-A-39 02 031 no contiene ninguna descripción relativa a agentes agrohortícolas y agentes protectores de materiales industriales, ni tampoco una descripción específica de los compuestos abarcados por la invención. Además, los compuestos de la siguiente fórmula general se revelan en JP-A-60-215674 y JP-A-62-149667:

20



Más bibliografía de patentes en JP-A-05-271197 y JP-A-01-301664.

25

Sumario de la invenciónProblema técnico

30

Convencionalmente, se ha deseado un pesticida agrohortícola que tenga baja toxicidad para seres humanos y animales, que se pueda manipular de forma segura, y que presente un elevado efecto de control sobre una amplia gama de enfermedades de los vegetales. También, ha existido la necesidad de un regulador del crecimiento de los vegetales que regule una amplia variedad de cultivos y plantas hortícolas, presentando de ese modo efectos de aumento en el rendimiento y mejora de la calidad, o un agente protector de material industrial que proteja un material industrial contra una amplia gama de microorganismos peligrosos que invaden ese tipo de materiales.

35

De acuerdo con lo expuesto, la presente invención tiene como objetivo principalmente proporcionar un agente agrohortícola y un material industrial que satisfaga la necesidad descrita recientemente.

40

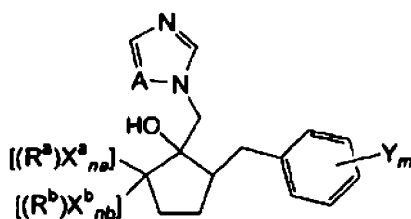
Solución del problema

A los efectos de lograr el objetivo mencionado anteriormente, los inventores han realizado un estudio exhaustivo sobre las estructuras químicas y las actividades biológicas de los derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol. Como resultado, los inventores han descubierto que un derivado de azol (específicamente, un derivado de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol) de fórmula (I) que se muestra a continuación posee una excelente actividad, con lo cual se establece la presente invención. La invención se basa en estos hallazgos novedosos, e incluye los siguientes aspectos inventivos.

45

Por lo tanto, un derivado de azol de la invención tiene una estructura de fórmula (I):

50



en donde

5 R^a es H; o C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo o C_{2-6} -alquinilo, sustituido cada uno opcionalmente por na grupos X^a ;

R^b es H; o C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenilo o C_{2-6} -alquinilo, sustituido cada uno opcionalmente por nb grupos X^b ;

en donde

10

- R^a y R^b no son ambos H; y

- $(na + nb)$ es ≥ 1 ;

15

X^a cada uno independientemente es un átomo halógeno;

X^b cada uno independientemente es un átomo halógeno;

20

Y cada uno independientemente es halógeno, grupo C_{1-4} -alquilo, C_{1-4} -haloalquilo, C_{1-4} -alcoxi,

C_{1-4} -haloalcoxi, fenilo, ciano o nitro;

m es 0-5; y

25

A es N o CH.

Como resultado de tener la estructura mostrada anteriormente, el derivado de azol de la invención es ventajoso ya que presenta un excelente efecto biocida sobre una gran cantidad de microorganismos causantes de enfermedades en los vegetales.

30

Se prefiere que en el derivado de azol de la invención

R^a es C_{1-4} -alquilo, C_{2-4} -alquenilo o C_{2-4} -alquinilo, sustituido cada uno opcionalmente por $na = 0-5$ grupos X^a seleccionado cada uno de F, Cl y Br;

35

R^b es C_{1-4} -alquilo, C_{2-4} -alquenilo o C_{2-4} -alquinilo, sustituido cada uno opcionalmente por $nb = 0-5$ grupos X^b seleccionado cada uno de F, Cl y Br;

Y cada uno independientemente es halógeno, C_{1-3} -alquilo,

40

C_{1-3} -haloalquilo, C_{1-3} -alcoxi o C_{1-3} -haloalcoxi;

m es 0-3; y

45

A es N.

También se prefiere que en el derivado de azol de la invención

R^a es C_{1-3} -alquilo sustituido opcionalmente por $na = 0-3$ grupos X^a seleccionado cada uno de Cl y Br;

50

R^b es C_{1-3} -alquilo sustituido opcionalmente por $nb = 0-3$ grupos X^b seleccionado cada uno de Cl y Br;

Y cada uno independientemente es halógeno, C_{1-2} -alquilo, C_{1-2} -haloalquilo o C_{1-2} -haloalcoxi, y

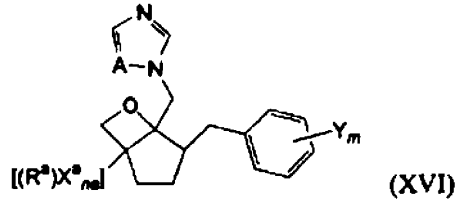
55

m es 0-2.

También se prefiere que en el derivado de azol de la invención na , nb y m son cada uno de 0 a 1, y cada Y es halógeno.

La invención incluye también los siguientes compuestos intermedios de los derivados de azol.

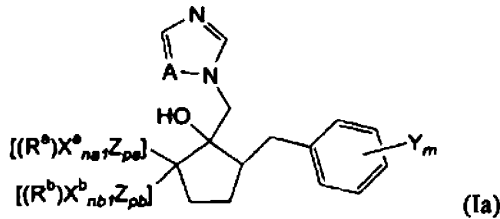
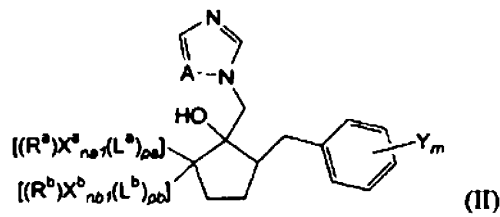
Más aún, un compuesto intermedio de los derivados de azol de la invención es un compuesto de oxetano de fórmula (XVI):



5 La invención incluye, además, las siguientes invenciones como métodos para producir los derivados de azol mostrados anteriormente.

Un método para producir el derivado de azol de la invención comprende sustituir un grupo saliente que se puede sustituir por halógeno, en un compuesto de Fórmula (II), por un átomo de halógeno para obtener de ese modo un compuesto de Fórmula (Ia):

10



en donde

15

R^a es tal como se define en la fórmula (I), sustituido opcionalmente por $na1$ grupos X^a y pa grupos L^a o Z;

R^b es tal como se define en la fórmula (I), sustituido opcionalmente por $nb1$ grupos X^b y pb grupos L^b o Z;

20

en donde $(pa + pb)$ es ≥ 1 ;

L^a cada uno es un grupo saliente con un átomo de halógeno sustituible;

L^b cada uno es un grupo saliente con un átomo de halógeno sustituible;

25

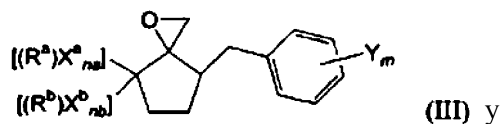
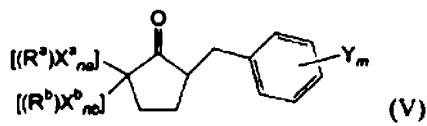
Z es halógeno; y

A, X^a , X^b , Y y m son tal como se define en la fórmula (I).

30

Además, un método para producir el derivado de azol de la invención comprende

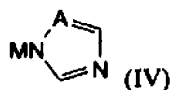
(i) convertir un compuesto de carbonilo de fórmula (V) en un derivado de oxirano de fórmula (III)



35

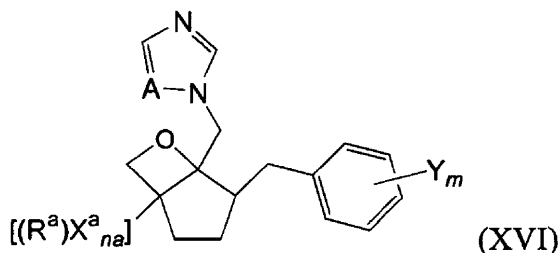
en donde R^a , R^b , X^a , X^b , Y , na , nb y m son tal como se define en la fórmula (I), y

(ii) hacer reaccionar después un compuesto (III) con un compuesto de fórmula (IV),

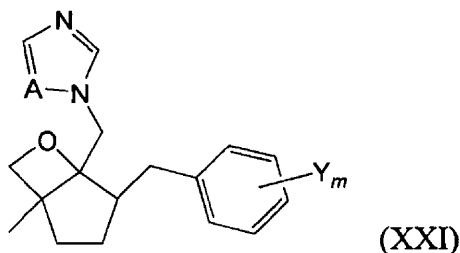
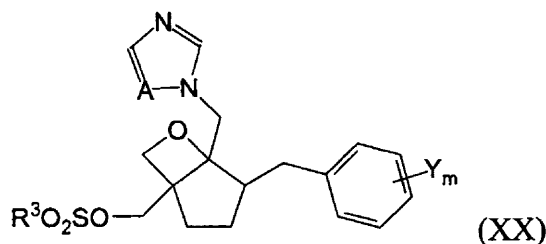


en donde A es tal como se define en la reivindicación 1 y M es H o un metal alcalino.

10 Además, un método para producir el derivado de azol de la invención comprende un paso para someter un compuesto de oxetano de fórmula (XVI), en donde R^a , X^a , na , A, Y y m son tal como se define en la fórmula (I), a una apertura de anillo utilizando un ácido halogénico



15 La invención incluye además el siguiente método para producir un compuesto intermedio de fórmula (XXI) para un derivado de azol de la invención que comprende reducir un éster sulfona de fórmula (XX)



20 en donde A, Y y m son tal como se define en la fórmula (I), y R^3 es un alquilo inferior, un fenilo sustituido opcionalmente o un naftilo sustituido opcionalmente, para obtener un compuesto (XXI).

La invención también abarca un agente agrohortícola o un agente protector de materiales industriales que contiene como principio activo un derivado de azol de acuerdo con la invención.

25 En la memoria descriptiva y materia relacionada, un símbolo que define un grupo funcional (o átomo) idéntico en cada fórmula se indica con un símbolo idéntico aunque se omita su descripción detallada. Por ejemplo, un R^a mostrado en la fórmula (I) y un R^a mostrado en una fórmula diferente son idénticos. Esta comprensión no se limita a R^a , y es aplicable también a otros grupos funcionales (o átomos).

30 Efectos ventajosos de la invención

Un derivado de azol de acuerdo con la invención posee un excelente efecto biocida sobre una gran cantidad de microorganismos que causan enfermedades en los vegetales. Por lo tanto, un agente agrohortícola que contiene el derivado de azol de acuerdo con la invención como principio activo puede presentar ventajosamente un elevado efecto de control sobre una amplia gama de enfermedades de los vegetales.

Además, el agente agrohortícola que contiene el derivado de azol de acuerdo con la invención como principio activo puede regular ventajosamente el crecimiento de diversos cultivos y vegetales hortícolas, con lo cual se logra el aumento del rendimiento a la vez que se mejora su calidad.

5 Por otro lado, un agente protector de materiales industriales que contiene el derivado de azol de acuerdo con la invención como principio activo puede proteger adicionalmente un material industrial de una amplia gama de microorganismos peligrosos que invaden ese tipo de materiales.

Descripción de las realizaciones

10

Se describen a continuación realizaciones para llevar a cabo la invención de la mejor manera. Las descripciones se realizan en el orden mostrado a continuación.

15

1. Derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol

(1) X^a , X^b , n^a y n^b

(2) $(R^a)X^an^a$ y $(R^b)X^bn^b$

20

(3) Y y m

(4) A

(5) Estereoisómeros

25

(6) Ejemplos típicos

2. Métodos para producir derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol

30

(1) Solventes

(2) Bases y ácidos

(3) Primer método para producir el Compuesto (I)

35

(3-1) Paso 1A

(3-2) Paso 1B

40

(3-3) Paso 1C

(3-3-1) Paso 1C1

(3-3-2) Paso 1C2

45

(3-3-3) Paso 1C3

(3-4) Paso 1D

50

(3-4-1) Paso 1D1

(3-4-2) Paso 1D2

(3-4-3) Paso 1D3

55

(4) Segundo método para producir el Compuesto (I)

(4-1) Paso 2A

60

(4-1-1) Paso 2A1

(4-1-2) Paso 2A2

(4-2) Paso 2B

65

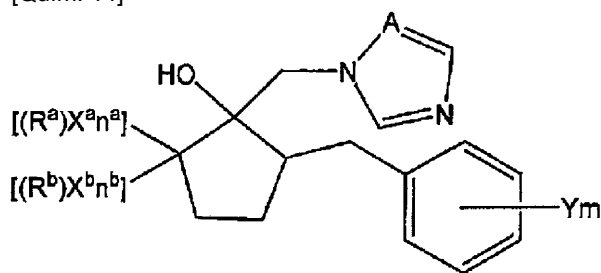
(4-2-1) Paso 2B1

- (4-2-2) Paso 2B2
- (5) Tercer método para producir el Compuesto (I)
- 5 (5-1) Paso 3A
- (5-1-1) Paso 3A1
- (5-1-2) Paso 3A2
- 10 (6) Cuarto método para producir el Compuesto (I)
- (6-1) Paso 4A
- 15 (6-1-1) Paso 4A1
- (6-1-2) Paso 4A2
- (6-1-3) Paso 4A3
- 20 (6-1) Paso 4B
- (6-2-1) Paso 4B1
- 25 (6-2-2) Paso 4B2
- (6-2-3) Paso 4B3
- (6-2) Paso 4C
- 30 (6-3-1) Paso 4C1
- (6-3-2) Paso 4C2
- 35 (6-3-3) Paso 4C3
3. Agentes agrohortícolas y agentes protectores de materiales industriales
- (1) Efectos de control sobre enfermedades de los vegetales
- 40 (2) Efecto promotor del crecimiento de los vegetales
- (3) Efecto protector de materiales industriales
- 45 (4) Formulaciones

1. Derivados de 1, 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol

50 Se describe a continuación un derivado de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol representado por la Fórmula (I) que se muestra a continuación de acuerdo con la invención (de aquí en adelante mencionado como Compuesto (I)). El Compuesto (I) tiene un sustituyente hidrocarburo unido a la posición 2 del anillo de ciclopentano que es un sustituyente de hidrocarburo sustituido con halógeno. El Compuesto (I) es un compuesto nuevo que no se ha descrito en ninguna referencia.

[Quím. 14]



(I)

5 Los ejemplos típicos de los símbolos respectivos (R^a , R^b , X^a , X^b , n^a , n^b , Y , m , y A) en el Compuesto (I) se describen a continuación. Los símbolos respectivos de la fórmulas que denotan otros compuestos (R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} , R^{b2} , X^{a1} , X^{a2} , X^{b1} , X^{b2} , n^{a1} , n^{a2} , n^{b1} y n^{b2}) tienen significados similares a los indicados aquí (R^a , R^b , X^a , X^b , n^a y n^b).

(1) X^a , X^b , n^a y n^b

10 Cada X^a y X^b puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno.

El átomo de halógeno puede ser, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. De ellos, se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, especialmente un átomo de cloro.

15 n^a denota 0 o el número de X^a -átomos de hidrógeno sustituidos en R^a . n^b denota 0 o el número de X^b -átomos de hidrógeno sustituidos en R^b . n^a y n^b están preferiblemente en el rango de 0 a 5, más preferiblemente de 0 a 3 y especialmente de 0 a 1. No obstante, " n^a+n^b " es un número entero de 1 o más. Cuando n^a es 2 o más, entonces cada X^a puede ser igual o diferente. Cuando n^b es 2 o más, entonces cada X^b puede ser igual o diferente.

20 (2) $(R^a)X^a n^a$ y $(R^b)X^b n^b$

En primer lugar, cuando n^a es 0, los siguientes sustituyentes se pueden ejemplificar como R^a .

Átomo de hidrógeno: con la condición de que R^a y R^b no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo.

25

Cuando R^a es un átomo de hidrógeno, R^a no está sustituido con X^a . Esta comprensión no se limita a R^a , y es aplicable también a R^b .

30 Grupo alquilo C_1 - C_6 : específicamente, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo (1-metil)etilo, un grupo n-propilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo n-butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo y un grupo 1,1-dimetiletilo. De ellos, se prefiere el grupo alquilo C_1 - C_4 especialmente el grupo alquilo C_1 - C_3 .

35 Grupo alqueno C_2 - C_6 : específicamente, un grupo etenilo, un grupo 1,2-dimetilenilo, un grupo 4-metil-1,3-butadienilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 3-metil-2-propenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo y un grupo 3-metil-3-butenilo. De ellos, se prefiere el grupo alqueno C_2 - C_4 .

Grupo alquino C_2 - C_6 : específicamente, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo y un grupo 2-butinilo. De ellos, se prefiere el grupo alquino C_2 - C_4 .

40 $(R^b)X^b n^b$ cuando n^b es 0 es similar a $(R^a)X^a n^a$ cuando n^a es 0.

Cuando n^a es 1 a 3, los siguientes sustituyentes se pueden ejemplificar como $(R^a)X^a n^a$.

45 Grupo alquilo C_1 - C_6 : específicamente, por ejemplo, un grupo alquilo C_1 - C_6 sustituido con halógeno, como, por ejemplo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 1-cloro-1-metiletilo, un grupo 2-cloro-1-metiletilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoretilo, un grupo 1-fluoretilo, un grupo 2,2-difluoretilo, un grupo 1,2-difluoretilo, un grupo 2,2,2-trifluoretilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 2,3-difluorpropilo, un grupo 1-fluor-1-metiletilo, un grupo 2-fluor-1-metiletilo, un grupo 2-fluorpropilo, un grupo 3,3,3-trifluorpropilo, un grupo 2,2,3,3-tetrafluorpropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluorpropilo, un grupo 4-fluorbutilo, un grupo 5-fluorpentilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2,2-dibromoetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo 2,2,2-tribromoetilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 1-bromo-1-metiletilo, un grupo 2-bromo-1-metiletilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo

4-bromobutilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo yodometilo, un grupo diyodometilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 1-yodoetilo, un grupo 2,2-diyodoetilo, un grupo 1,2-diyodoetilo, un grupo 2,2,2-triyodoetilo, un grupo 3-yodopropilo, un grupo 2,3-diyodopropilo, un grupo 1-yodo-1-metiletilo, un grupo 2-yodo-1-metiletilo, un grupo 2-yodopropilo, un grupo 4-yodobutilo y similares. De ellos, se prefiere el grupo alquilo C₁-C₄ especialmente el grupo alquilo C₁-C₃. Grupo alqueno C₂-C₆:
 5 específicamente, por ejemplo, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido con halógeno, como, por ejemplo, un grupo 2-cloroetenilo, un grupo 2,2-dicloroetenilo, un grupo 2-cloro-2-propenilo, un grupo 3,3-dicloro-2-propenilo, un grupo 2,3-dicloro-2-propenilo, un grupo 3,3-dicloro-2-metil-2-propenilo, un grupo 3-cloro-2-butenilo, un grupo 2-fluoroetenilo, un grupo 2,2-difluoroetenilo, un grupo 2-fluor-2-propenilo, un grupo 3,3-difluor-2-propenilo, un grupo 2,3-difluor-2-propenilo, un grupo 3,3-difluor-2-metil-2-propenilo, un grupo 3-fluor-2-butenilo, un grupo 2-bromoetenilo, un grupo 2,2-dibromoetenilo, un grupo
 10 2-bromo-2-propenilo, un grupo 3,3-dibromo-2-propenilo, un grupo 2,3-dibromo-2-propenilo, un grupo 3,3-dibromo-2-metil-2-propenilo, un grupo 3-bromo-2-butenilo, un grupo 2-yodoetenilo, un grupo 2,2-diyodoetenilo, un grupo 2-yodo-2-propenilo, un grupo 3,3-diyodo-2-propenilo, un grupo 2,3-diyodo-2-propenilo y similares. De ellos, se prefiere el grupo alqueno C₂-C₄.

Grupo alquino C₂-C₆: específicamente, por ejemplo, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido con halógeno, como, por ejemplo, un grupo 2-fluoroetino, un grupo 2-cloroetino, un grupo 3-fluor-2-propino, un grupo 3-cloro-2-propino, un grupo 3-bromo-2-propino y similares. De ellos, se prefiere el grupo alquino C₂-C₄.

$(R^b)X^n$ cuando n es 1 a 3 es similar a $(R^a)X^n$ cuando n es 1 a 3.

20 (3) Y y m

Los siguientes sustituyentes se pueden ejemplificar como Y.

25 Átomo de halógeno: específicamente, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

Grupo alquino C₁-C₄: específicamente, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo 1-metiletilo, un grupo 2-metilpropilo, un grupo n-butilo, un grupo 1,1-dimetiletilo y similares.

30 Grupo haloalquilo C₁-C₄: específicamente, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoretilo, un grupo clorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo y similares.

Grupo alcoxi C₁-C₄: específicamente, se pueden ejemplificar, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y similares.

35 Grupo haloalcoxi C₁-C₄: específicamente, por ejemplo, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoretoxi, un grupo 2,2,2-trifluoretoxi y similares.

Y puede ser también un grupo fenilo, un grupo ciano o un grupo nitro.

40 Y es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₃, un grupo haloalcoxi C₁-C₃, un grupo alquilo C₁-C₃ y un grupo alcoxi C₁-C₃, prefiriéndose especialmente un átomo de halógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₂ y un grupo haloalcoxi C₁-C₂.

45 m denota un número entero de 0 a 5. Cuando m es 2 o más, cada Y puede ser igual o diferente, m es preferiblemente de 0 a 3, y más preferiblemente de 0 a 2.

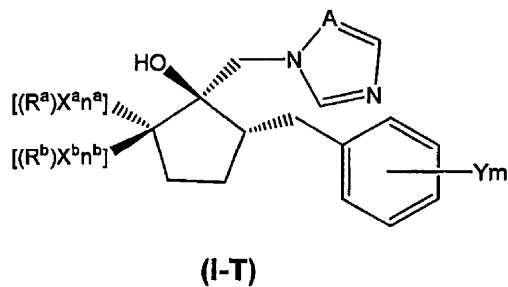
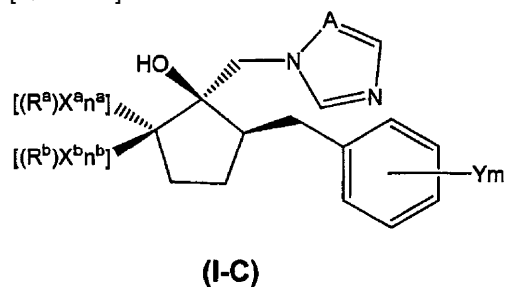
(4) A

50 Un átomo de nitrógeno o un grupo metino se pueden ejemplificar como A. Con mayor preferencia, A es un átomo de nitrógeno.

(5) Estereoisómeros

55 El Compuesto (I) existe como un estereoisómero representado por la Fórmula (I-C) o (I-T) (tipo C o tipo T). El Compuesto (I) puede ser cualquiera de los isómeros o una mezcla de ellos. En la fórmula mostrada a continuación, la configuración estérica relativa de un tipo cis entre el grupo hidroxilo de la posición 1 y el grupo bencilo de la posición 5 se denomina (I-C), mientras que la configuración estérica relativa de un tipo trans se denomina (I-T).

[Quím. 15]



(6) Ejemplos típicos

5

Según la combinación de $(R^a)X^a n^a$, $(R^b)X^b n^b$, Y_m , A y los isómeros descritos anteriormente, los Compuestos indicados en la Tabla 1 a la Tabla 13 mostrados a continuación se pueden ejemplificar como Compuestos (I).

Cada tabla se puede entender del modo descrito a continuación.

10

1) Columnas de $(R^a)X^a n^a$

$(R^a)X^a n^a$ se indica como sustituyente único. En el Compuesto (I), a menos que R^a sea un átomo de hidrógeno, se debería entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de $(R^a)X^a n^a$ sirve para la unión al anillo de ciclopentano. Un caso que no posee ningún átomo de halógeno en $(R^a)X^a n^a$ significa aquí $n^a=0$.

15

2) Columnas de $(R^b)X^b n^b$

$(R^b)X^b n^b$ se indica como sustituyente único. En el Compuesto (I), a menos que R^b sea un átomo de hidrógeno, se debería entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de $(R^b)X^b n^b$ sirve para la unión al anillo de ciclopentano. Un caso que no posee ningún átomo de halógeno en el sustituyente significa en la presente $n^b=0$.

20

3) Columnas de Y_m

“- (guion)” indica una no sustitución ($m=0$). El número que aparece antes del guion “-” indica la posición de unión cuando se considera que el átomo de carbono que se une al átomo de carbono unido al anillo de ciclopentano está en posición 1 en caso que posea un sustituyente en un anillo de fenilo.

25

[Tabla 1]

30

N.º de Compuesto	$(R^a)X^a n^a$ ¹⁾	$(R^b)X^b n^b$ ²⁾	Y_m ³⁾	A	Tipo
I-1	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-2	CH ₃	CHCl ₂	4-Cl	N	C
I-3	CH ₃	CCl ₃	4-Cl	N	C
I-4	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-5	CH ₃	CHClCH ₃	4-Cl	N	C
I-6	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	4-Cl	N	C
I-7	CH ₃	CHC ₁ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-8	CH ₃	CHOCCLG	4-Cl	N	C
I-9	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-10	CH ₃	CH ₃ CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-11	CH ₃	CCl(CH ₂)CH ₃	4-Cl	N	C
I-12	CH ₃	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	C
I-13	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-14	CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-15	CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	C
I-16	CH ₃	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-17	CH ₃	CH ₂ CCl=CHCl	4-Cl	N	C
I-18	CH ₃	CH ₂ CH=C(Cl)CH ₃	4-Cl	N	C
I-19	CH ₃	C≡CCl	4-Cl	N	C
I-20	CH ₃	CH ₃ F	4-Cl	N	C
I-21	CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	C
I-22	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	C
I-23	CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	C
I-24	CH ₃	CH=CF ₃	4-Cl	N	C

ES 2 524 376 T3

I-25	CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-26	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-27	CH ₃	CHBrCH ₃	4-Cl	N	C
I-28	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	4-Cl	N	C
I-29	CH ₃	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-30	CH ₃	CH ₂ CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-31	CH ₃	CBr(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-32	CH ₃	CH(CH ₂ Br)CH ₃	4-Cl	N	C
I-33	CH ₃	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	C
I-34	CH ₃	CH ₂ C≡CBr	4-Cl	N	C
I-35	CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	C
I-36	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-37	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-38	CH ₂ CH ₃	CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-39	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-40	CH ₂ CH ₃	CCl(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-41	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	C
I-42	CH ₂ CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-43	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	C
I-44	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-45	CH ₂ CH ₃	CH ₂ F	4-Cl	N	C
I-46	CH ₂ CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	C
I-47	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	C
I-48	CH ₂ CH ₃	CF(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-49	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	C

[Tabla 2]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-50	CH ₂ CH ₃	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-51	CH ₂ CH ₃	CBr(CH ₂)CH ₃	4-Cl	N	C
I-52	CH ₂ CH ₃	CH=CB ₂	4-Cl	N	C
I-53	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	C
I-54	CH ₂ CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	C
I-55	H	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-56	H	CH ₃ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-57	H	CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-58	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-59	H	CCl(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-60	H	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	C
I-61	H	CH=CCl ₃	4-Cl	N	C
I-62	H	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	C
I-63	H	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-64	H	CH ₂ F	4-Cl	N	C
I-65	H	CF ₃	4-Cl	N	C
I-66	H	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	C
I-67	H	CF(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-68	H	CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-69	H	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-70	H	CBr(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-71	H	CH=CB ₂	4-Cl	N	C
I-72	H	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	C
I-73	CH ₃	CH ₂ Cl	-	N	C
I-74	CH ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	N	C
I-75	CH ₃	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	N	C
I-76	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Br	N	C
I-77	CH ₃	CH ₂ Cl	4-F	N	C
I-78	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	N	C
I-79	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	C
I-80	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Me	N	C
I-81	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OMe	N	C
I-82	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	N	C
I-83	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CN	N	C

ES 2 524 376 T3

I-84	CH ₃	CH ₂ Cl	4-NO ₂	N	C
I-85	CH ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	N	C
I-86	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F	N	C
I-87	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂	N	C
I-88	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	N	C
I-89	CH ₃	CH ₂ Cl	3-F,4-Cl	N	C
I-90	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F,4-Cl	N	C
I-91	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-F	N	C
I-92	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	N	C
I-93	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	C
I-94	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Me	N	C
I-95	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-OMe	N	C
I-96	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	N	C
I-97	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	-	N	C
I-98	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	N	C

[Tabla 3]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a 1)}	(R ^b)X ^b n ^{b 2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-101	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-102	CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-103	CCl ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-104	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-105	CHClCH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-106	CH ₂ CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-107	CHClCH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-108	CH ₂ CCl ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-109	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-110	CH ₂ CHClCH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-111	CCl(CH ₃)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-112	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-113	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-114	CH=CCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-115	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-116	CH ₂ CH=CCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-117	CH ₂ CCl=CHCl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-118	CH ₂ CH=C(Cl)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-119	C≡CHCl	CH ₃	4-Cl	N	C
I-120	CH ₂ F	CH ₃	4-Cl	N	C
I-121	CF ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-122	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	4-Cl	N	C
I-123	CH ₂ CF ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-124	CH=CF ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-125	CH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	C
I-126	CH ₂ CH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	C
I-127	CHBrCH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-128	CH ₂ CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-129	CHBrCH ₃ Br	CH ₃	4-Cl	N	C
I-130	CH ₂ CHBrCH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	C
I-131	CBr(CH ₃)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-132	CH(CH ₂ Br)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	C
I-133	CH ₂ CBr=CH ₂	CH ₃	4-Cl	N	C
I-134	CH ₂ C≡CHBr	CH ₃	4-Cl	N	C
I-135	CH ₂ I	CH ₃	4-Cl	N	C
I-136	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-137	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-138	CHClCH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-139	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-140	CCl(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-141	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-142	CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-143	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-144	CH ₂ CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C

I-145	CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-146	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-147	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-148	CF(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-149	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C

[Tabla 4]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a 1)}	(R ^b)X ^b n ^{b 2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-150	CHBrCH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-151	CBr(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-152	CH=CBr ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-153	CH ₃ CBr=CH ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-154	CH ₂ I	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-155	CH ₃ Cl	H	4-Cl	N	C
I-156	CH ₂ CH ₂ Cl	H	4-Cl	N	C
I-157	CHClCH ₂ Cl	H	4-Cl	N	C
I-158	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	4-Cl	N	C
I-159	CCl(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	C
I-160	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	H	4-Cl	N	C
I-161	CH=CCl ₂	H	4-Cl	N	C
I-162	CH ₂ CCl=CH ₂	H	4-Cl	N	C
I-163	CH ₂ CH=CCl ₂	H	4-Cl	N	C
I-164	CH ₂ F	H	4-Cl	N	C
I-165	CF ₃	H	4-Cl	N	C
I-166	CH ₂ CH ₂ F	H	4-Cl	N	C
I-167	CF(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	C
I-168	CH ₂ Br	H	4-Cl	N	C
I-169	CHBrCH ₂ Br	H	4-Cl	N	C
I-170	CBr(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	C
I-171	CH=CBr ₂	H	4-Cl	N	C
I-172	CH ₂ CBr=CH ₂	H	4-Cl	N	C
I-173	CH ₂ Cl	CH ₃	-	N	C
I-174	CH ₂ Cl	CH ₃	3-Cl	N	C
I-175	CH ₂ Cl	CH ₃	3,4-Cl ₂	N	C
I-176	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Br	N	C
I-177	CH ₂ Cl	CH ₃	4-F	N	C
I-178	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CF ₃	N	C
I-179	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OCF ₃	N	C
I-180	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Me	N	C
I-181	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OMe	N	C
I-182	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	N	C
I-183	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CN	N	C
I-184	CH ₂ Cl	CH ₃	4-NO ₂	N	C
I-185	CH ₂ Cl	CH ₃	2-Cl	N	C
I-186	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F	N	C
I-187	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-Cl ₂	N	C
I-188	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-F ₂	N	C
I-189	CH ₂ Cl	CH ₃	3-F,4-Cl	N	C
I-190	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F,4-Cl	N	C
I-191	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-F	N	C
I-192	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	N	C
I-193	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	N	C
I-194	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Me	N	C
I-195	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-OMe	N	C
I-196	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Ph	N	C
I-197	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	-	N	C
I-198	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	2,4-F ₂	N	C

5 [Tabla 5]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a 1)}	(R ^b)X ^b n ^{b 2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-201	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C

I-202	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-203	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-204	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-205	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-206	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-207	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-208	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	C
I-209	CH(CH ₃)CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-210	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	C
I-211	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	C
I-212	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	C
I-213	CH(CH ₃)CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	C
I-214	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	C
I-215	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	C
I-216	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	C
I-217	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	C
I-218	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-219	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-220	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	C
I-221	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	C
I-222	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-Cl	N	C
I-223	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Cl	N	C
I-224	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	N	C
I-225	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-F	N	C
I-226	CH ₂ CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-F	N	C
I-227	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	N	C
I-228	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	C
I-229	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-PH	N	C
I-230	CH=CCl ₂	CH(CH ₃)CH ₃	4-Me	N	C
I-231	CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	N	C
I-232	CH ₂ CCl=CH ₂	CH(CH ₃)CH ₃	4-Br	N	C
I-233	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-234	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-235	CF ₃	CHCH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-236	CH ₂ CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-237	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-238	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	C
I-239	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-240	CH ₂ Br	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-241	CH ₂ I	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	C
I-242	CH ₂ I	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	C
I-243	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	CH	C
I-244	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-245	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-246	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-247	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-248	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-249	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C

[Tabla 6]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-251	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-252	CH=CCl ₂	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-253	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-254	CF ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	CH	C
I-255	CH ₂ CF ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	CH	C
I-256	CH ₂ Br	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	CH	C
I-257	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-F	CH	C
I-258	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	3-F	CH	C
I-259	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-CF ₃	CH	C
I-260	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-OCF ₃	CH	C
I-261	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	CH	C

ES 2 524 376 T3

I-262	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Me	CH	C
I-263	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-Br	CH	C
I-264	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Br	CH	C
I-265	CH ₂ Cl	CH ₂ F	4-Cl	CH	C
I-266	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	CH	C
I-267	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	CH	C
I-268	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	C
I-269	CH ₂ Cl	CH=CCl ₂	4-Cl	CH	C
I-270	CH ₂ Cl	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	CH	C
I-271	CH ₂ Cl	CF ₃	4-Cl	CH	C
I-272	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃	4-Cl	CH	C
I-273	CH ₂ Cl	CH ₂ Br	4-Cl	CH	C
I-274	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	CH	C
I-275	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	C
I-276	CH ₂ CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	CH	C
I-277	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	C
I-278	CH ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	CH	C
I-279	CH ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	CH	C
I-280	CH ₃	CH ₂ Cl	4-F	CH	C
I-281	CH ₃	CH ₂ Cl	3-F	CH	C
I-282	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F	CH	C
I-283	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	CH	C
I-284	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	CH	C
I-285	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂	CH	C
I-286	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	CH	C
I-287	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	CH	C
I-288	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Br	CH	C
I-289	CH ₂ Cl	CH ₃	3-Cl	CH	C
I-290	CH ₂ Cl	CH ₃	2-Cl	CH	C
I-291	CH ₂ Cl	CH ₃	4-F	CH	C
I-292	CH ₂ Cl	CH ₃	3-F	CH	C
I-293	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F	CH	C
I-294	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OCF ₃	CH	C
I-295	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CF ₃	CH	C
I-296	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-Cl ₂	CH	C
I-297	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-F ₂	CH	C
I-298	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	CH	C
I-299	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Br	CH	C

[Tabla 7]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-301	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-302	CH ₃	CHCl ₂	4-Cl	N	T
I-303	CH ₃	CCl ₃	4-Cl	N	T
I-304	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-305	CH ₃	CHClCH ₃	4-Cl	N	T
I-306	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	4-Cl	N	T
I-307	CH ₃	CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-308	CH ₃	CH ₂ CCl ₃	4-Cl	N	T
I-309	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-310	CH ₃	CH ₂ CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-311	CH ₃	CCl(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-312	CH ₃	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	T
I-313	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-314	CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-315	CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	T
I-316	CH ₃	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-317	CH ₃	CH ₂ CCl=CHCl	4-Cl	N	T
I-318	CH ₃	CH ₂ CH=C(Cl)CH ₃	4-Cl	N	T
I-319	CH ₃	C≡CCl	4-Cl	N	T
I-320	CH ₃	CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-321	CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	T

ES 2 524 376 T3

I-322	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-323	CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	T
I-324	CH ₃	CH=CF ₂	4-Cl	N	T
I-325	CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-326	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-327	CH ₃	CHBrCH ₃	4-Cl	N	T
I-328	CH ₃	CH ₂ CHCl ₂	4-Cl	N	T
I-329	CH ₃	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-330	CH ₃	CH ₂ CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-331	CH ₃	CBr(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-332	CH ₃	CH(CH ₂ Br)CH ₃	4-Cl	N	T
I-333	CH ₃	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	T
I-334	CH ₃	CH ₂ C≡CBr	4-Cl	N	T
I-335	CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	T
I-336	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-337	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-338	CH ₂ CH ₃	CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-339	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-340	CH ₂ CH ₃	CCl(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-341	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	T
I-342	CH ₂ CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-343	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	T
I-344	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-345	CH ₂ CH ₃	CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-346	CH ₂ CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	T
I-347	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-348	CH ₂ CH ₃	CF(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-349	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	T

[Tabla 8]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a 1)}	(R ^b)X ^b n ^{b 2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-350	CH ₂ CH ₃	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-351	CH ₂ CH ₃	CBr(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-352	CH ₂ CH ₃	CH=CBF ₂	4-Cl	N	T
I-353	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	T
I-354	CH ₂ CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	T
I-355	H	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-356	H	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-357	H	CHClCH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-358	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-359	H	CCl(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-360	H	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	4-Cl	N	T
I-361	H	CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-362	H	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	T
I-363	H	CH ₂ CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-364	H	CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-365	H	CF ₃	4-Cl	N	T
I-366	H	CH ₂ CH ₂ F	4-Cl	N	T
I-367	H	CF(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-368	H	CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-369	H	CHBrCH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-370	H	CBr(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-371	H	CH=CBF ₂	4-Cl	N	T
I-372	H	CH ₂ CBr=CH ₂	4-Cl	N	T
I-373	CH ₃	CH ₂ Cl	-	N	T
I-374	CH ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	N	T
I-375	CH ₃	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	N	T
I-376	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Br	N	T
I-377	CH ₃	CH ₂ Cl	4F	N	T
I-378	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	N	T
I-379	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	T
I-380	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Me	N	T

ES 2 524 376 T3

I-381	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OMe	N	T
I-382	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	N	T
I-383	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CN	N	T
I-384	CH ₃	CH ₂ Cl	4-NO ₂	N	T
I-385	CH ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	N	T
I-386	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F	N	T
I-387	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂	N	T
I-388	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	N	T
I-389	CH ₃	CH ₂ Cl	3-F, 4-Cl	N	T
I-390	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F, 4-Cl	N	T
I-391	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-F	N	T
I-392	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	N	T
I-393	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	T
I-394	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Me	N	T
I-395	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-OMe	N	T
I-396	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	N	T
I-397	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	-	N	T
I-398	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	N	T

[Tabla 9]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a _n ^{a 1)}	(R ^b)X ^b _n ^{b 2)}	Y _m ³⁾	A	Tipo
I-401	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-402	CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-403	CCl ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-404	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-405	CHClCH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-406	CH ₂ CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-407	CHClCH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-408	CH ₂ CCl ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-409	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-410	CH ₂ CHClCH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-411	CCl(CH ₃)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-412	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-413	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-414	CH=CCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-415	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-416	CH ₂ CH=C(Cl) ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-417	CH ₂ CCl=CHCl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-418	CH ₂ CH=C(Cl)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-419	C≡CCl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-420	CH ₂ F	CH ₃	4-Cl	N	T
I-421	CF ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-422	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	4-Cl	N	T
I-423	CH ₂ CF ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-424	CH=CF ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-425	CH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	T
I-426	CH ₂ CH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	T
I-427	CHBrCH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-428	CH ₂ CHCl ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-429	CHBrCH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	T
I-430	CH ₂ CHBrCH ₂ Br	CH ₃	4-Cl	N	T
I-431	CBr(CH ₃)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-432	CH(CH ₂ Br)CH ₃	CH ₃	4-Cl	N	T
I-433	CH ₂ CBr=CH ₂	CH ₃	4-Cl	N	T
I-434	CH ₂ C≡CBr	CH ₃	4-Cl	N	T
I-435	CH ₂ I	CH ₃	4-Cl	N	T
I-436	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-437	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-438	CHClCH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-439	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-440	CCl(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-441	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T

I-442	CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-443	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-444	CH ₂ CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-445	CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-446	CF ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-447	CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-448	CF(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-449	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T

[Tabla 10]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-450	CHBrCH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-451	CBr(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-452	CH=CBr ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-453	CH ₂ CBr=CH ₂	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-454	CH ₂ I	CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-455	CH ₂ Cl	H	4-Cl	N	T
I-456	CH ₂ CH ₂ Cl	H	4-Cl	N	T
I-457	CHClCH ₂ Cl	H	4-Cl	N	T
I-458	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	4-Cl	N	T
I-459	CCl(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	T
I-460	CH(CH ₂ Cl)CH ₃	H	4-Cl	N	T
I-461	CH=CCl ₂	H	4-Cl	N	T
I-462	CH ₃ CCl=CH ₂	H	4-Cl	N	T
I-463	CH ₂ CH=CCl ₂	H	4-Cl	N	T
I-464	CH ₂ F	H	4-Cl	N	T
I-465	CF ₃	H	4-Cl	N	T
I-466	CH ₂ CH ₂ F	H	4-Cl	N	T
I-467	CF(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	T
I-468	CH ₂ Br	H	4-Cl	N	T
I-469	CHBrCH ₂ Br	H	4-Cl	N	T
I-470	CBr(CH ₃)CH ₃	H	4-Cl	N	T
I-471	CH=CBr ₂	H	4-Cl	N	T
I-472	CH ₂ CBr=CH ₂	H	4-Cl	N	T
I-473	CH ₂ Cl	CH ₃	-	N	T
I-474	CH ₂ Cl	CH ₃	3-Cl	N	T
I-475	CH ₂ Cl	CH ₃	3,4-Cl ₂	N	T
I-476	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Br	N	T
I-477	CH ₂ Cl	CH ₃	4F	N	T
I-478	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CF ₃	N	T
I-479	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OCF ₃	N	T
I-480	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Me	N	T
I-481	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OMe	N	T
I-482	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	N	T
I-483	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CN	N	T
I-484	CH ₂ Cl	CH ₃	4-NO ₂	N	T
I-485	CH ₂ Cl	CH ₃	2-Cl	N	T
I-486	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F	N	T
I-487	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-Cl ₂	N	T
I-488	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-F ₂	N	T
I-489	CH ₂ Cl	CH ₃	3-F, 4-Cl	N	T
I-490	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F, 4-Cl	N	T
I-491	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-F	N	T
I-492	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	N	T
I-493	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-OCF ₃	N	T
I-494	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Me	N	T
I-495	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-OMe	N	T
I-496	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Ph	N	T
I-497	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	-	N	T
I-498	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	2,4-F ₂	N	T

[Tabla 11]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-501	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-502	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-503	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-504	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-505	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-506	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-507	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-508	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-509	CH(CH ₃)CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-510	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH=CCl ₂	4-Cl	N	T
I-511	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	T
I-512	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	N	T
I-513	CH(CH ₃)CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	T
I-514	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	4-Cl	N	T
I-515	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	T
I-516	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	T
I-517	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	T
I-518	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-519	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-520	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	T
I-521	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ I	4-Cl	N	T
I-522	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-Cl	N	T
I-523	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Cl	N	T
I-524	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	N	T
I-525	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-F	N	T
I-526	CH ₂ CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-F	N	T
I-527	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CF ₃	N	T
I-528	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	N	T
I-529	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Ph	N	T
I-530	CH=CCl ₂	CH(CH ₃)CH ₃	4-Me	N	T
I-531	CH=CCl ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	N	T
I-532	CH ₂ CCl=CH ₂	CH(CH ₃)CH ₃	4-Br	N	T
I-533	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-534	CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-535	CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-536	CH ₂ CF ₃	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-537	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-538	CH ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₃	4-Cl	N	T
I-539	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-540	CH ₂ Br	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-541	CH ₂ I	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	N	T
I-542	CH ₂ I	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	N	T
I-543	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	N	T
I-544	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-545	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-546	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-547	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-548	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T
I-549	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	N	T

[Tabla 12]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^{a1)}	(R ^b)X ^b n ^{b2)}	Ym ³⁾	A	Tipo
I-551	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	T
I-552	CH=CCl ₂	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	T
I-553	CH ₂ CCl=CH ₂	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	T
I-554	CF ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	CH	T
I-555	CH ₂ CF ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	CH	T
I-556	CH ₂ Br	CH ₂ Cl	3,4-Cl ₂	CH	T
I-557	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-F	CH	T

I-558	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	3-F	CH	T
I-559	CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-CF ₃	CH	T
I-560	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ Cl	4-OCF ₃	CH	T
I-561	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	CH	T
I-562	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Me	CH	T
I-563	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	3-Br	CH	T
I-564	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Br	CH	T
I-565	CH ₂ Cl	CH ₂ Cl	4-Cl	CH	T
I-566	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	4-Cl	CH	T
I-567	CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	CH	T
I-568	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	T
I-569	CH ₂ Cl	CH=CCl ₂	4-Cl	CH	T
I-570	CH ₂ Cl	CH ₂ CCl=CH ₂	4-Cl	CH	T
I-571	CH ₂ Cl	CF ₃	4-Cl	CH	T
I-572	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃	4-Cl	CH	T
I-573	CH ₂ Cl	CH ₂ Br	4-Cl	CH	T
I-574	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	4-Cl	CH	T
I-575	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	T
I-576	CH ₂ CH ₂ Cl	CH(CH ₃)CH ₃	4-Cl	CH	T
I-577	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	T
I-578	CH ₃	CH ₂ Cl	3-Cl	CH	C
I-579	CH ₃	CH ₂ Cl	2-Cl	CH	C
I-580	CH ₃	CH ₂ Cl	4-F	CH	C
I-581	CH ₃	CH ₂ Cl	3-F	CH	C
I-582	CH ₃	CH ₂ Cl	2-F	CH	C
I-583	CH ₃	CH ₂ Cl	4-OCF ₃	CH	C
I-584	CH ₃	CH ₂ Cl	4-CF ₃	CH	C
I-585	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂	CH	C
I-586	CH ₃	CH ₂ Cl	2,4-F ₂	CH	C
I-587	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Ph	CH	C
I-588	CH ₃	CH ₂ Cl	4-Br	CH	C
I-589	CH ₂ Cl	CH ₃	3-Cl	CH	C
I-590	CH ₂ Cl	CH ₃	2-Cl	CH	C
I-591	CH ₂ Cl	CH ₃	4-F	CH	C
I-592	CH ₂ Cl	CH ₃	3-F	CH	C
I-593	CH ₂ Cl	CH ₃	2-F	CH	C
I-594	CH ₂ Cl	CH ₃	4-OCF ₃	CH	C
I-595	CH ₂ Cl	CH ₃	4-CF ₃	CH	C
I-596	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-Cl ₂	CH	C
I-597	CH ₂ Cl	CH ₃	2,4-F ₂	CH	C
I-598	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Ph	CH	C
I-599	CH ₂ Cl	CH ₃	4-Br	CH	C

[Tabla 13]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^a	(R ^b)X ^b n ^b	Ym	A	Tipo
I-601	CH ₃	CH ₂ Br	4-F	N	C
I-602	CH ₃	CH ₂ Br	-	N	C
I-603	CH ₃	CH ₂ Br	3-Cl	N	C
I-604	CH ₃	CH ₂ Br	2-Cl	N	C
I-605	CH ₃	CH ₂ Br	3-F	N	C
I-606	CH ₃	CH ₂ Br	2-F	N	C
I-607	CH ₃	CH ₂ Br	4-OCF ₃	N	C
I-608	CH ₃	CH ₂ Br	4-CF ₃	N	C
I-609	CH ₃	CH ₂ Br	4-Me	N	C
I-610	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	C
I-611	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-F	N	C
I-612	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	-	N	C
I-613	CH ₃	CH ₂ Br	4-F	N	T
I-614	CH ₃	CH ₂ Br	-	N	T
I-615	CH ₃	CH ₂ Br	3-Cl	N	T
I-616	CH ₃	CH ₂ Br	2-Cl	N	T
I-617	CH ₃	CH ₂ Br	3-F	N	T

I-618	CH ₃	CH ₂ Br	2-F	N	T
I-619	CH ₃	CH ₂ Br	4-OCF ₃	N	T
I-620	CH ₃	CH ₂ Br	4-CF ₃	N	T
I-621	CH ₃	CH ₂ Br	4-Me	N	T
I-622	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-Cl	N	T
I-623	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	4-F	N	T
I-624	CH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	-	N	T
I-625	CH ₂ Br	CH ₃	4-F	CH	C
I-626	CH ₂ Br	CH ₃	-	CH	C
I-627	CH ₂ Br	CH ₃	3-Cl	CH	C
I-628	CH ₂ Br	CH ₃	2-Cl	CH	C
I-629	CH ₂ Br	CH ₃	3-F	N	C
I-630	CH ₂ Br	CH ₃	2-F	N	C
I-631	CH ₂ Br	CH ₃	4-OCF ₃	CH	C
I-632	CH ₂ Br	CH ₃	4-CF ₃	CH	C
I-633	CH ₂ Br	CH ₃	4-Me	CH	C
I-634	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	C
I-635	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-F	CH	C
I-636	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	-	CH	C
I-637	CH ₂ Br	CH ₃	4-F	CH	T
I-638	CH ₂ Br	CH ₃	-	CH	T
I-639	CH ₂ Br	CH ₃	3-Cl	CH	T
I-640	CH ₂ Br	CH ₃	2-Cl	CH	T
I-641	CH ₂ Br	CH ₃	3-F	N	T
I-642	CH ₂ Br	CH ₃	2-F	N	T
I-643	CH ₂ Br	CH ₃	4-OCF ₃	CH	T
I-644	CH ₂ Br	CH ₃	4-CF ₃	CH	T
I-645	CH ₂ Br	CH ₃	4-Me	CH	T
I-646	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-Cl	CH	T
I-647	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	4-F	CH	T
I-648	CH ₂ Br	CH ₂ CH ₃	-	CH	T

2. Métodos para producir derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol

5 El método para producir el Compuesto (I) se describe a continuación. Los solventes, bases, ácidos y similares empleados en cada paso de cada uno de los métodos de producción descritos a continuación pueden ser los mencionados a continuación a menos que se indique otra cosa.

(1) Solventes

10 Aunque el solvente empleado no se limita particularmente salvo que esté implicado en la reacción, se puede tratar generalmente de éteres como, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, y similares, alcoholes, como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares, hidrocarburos aromáticos como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares, hidrocarburos alifáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, metilciclohexano y similares, amidas, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y similares. De lo contrario, los solventes pueden ser, por ejemplo, agua, acetonitrilo, acetato de etilo, anhídrido acético, ácido acético, piridina, dimetilsulfóxido, y similares. Dos o más de estos solventes se pueden emplear en combinación.

20 Uno que también se puede ejemplificar como solvente consiste en una composición de solvente que consta de solventes que no forman una capa homogénea entre sí. En ese caso, se puede agregar al sistema de reacción un catalizador de transferencia de fases como, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario de uso habitual o un éter corona.

(2) Bases y ácidos

25 Al solvente descrito anteriormente se puede agregar una base o un ácido.

30 La base empleada no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato de un metal alcalino como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio y similares; un carbonato de un metal alcalino térreo como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de bario y similares; un hidróxido de un metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y similares; un metal alcalino como, por ejemplo, litio, sodio, potasio y similares; un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares; un hidruro de metal alcalino como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio y similares; un compuesto de organometálico de un metal alcalino como, por ejemplo, n-butil litio y similares; un metal alcalino como, por ejemplo, sodio, potasio, litio y similares; una amida de metal

alcalino como, por ejemplo, amida de diisopropilo de litio y similares; y una amina orgánica como, por ejemplo, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo-7-[5.4.0]undeceno y similares.

El ácido empleado no se encuentra particularmente limitado. El ácido, por ejemplo, puede ser un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y similares, un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y similares, un ácido de Lewis, como, por ejemplo, cloruro de litio, bromuro de litio, cloruro de rodio, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro y similares.

De acuerdo con su uso en la presente, “ácido halogénico” se refiere a ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. El ácido halogénico puede ser un gas, líquido, o una solución acuosa. Es posible también utilizar una solución formada mediante su disolución en un solvente orgánico adecuado.

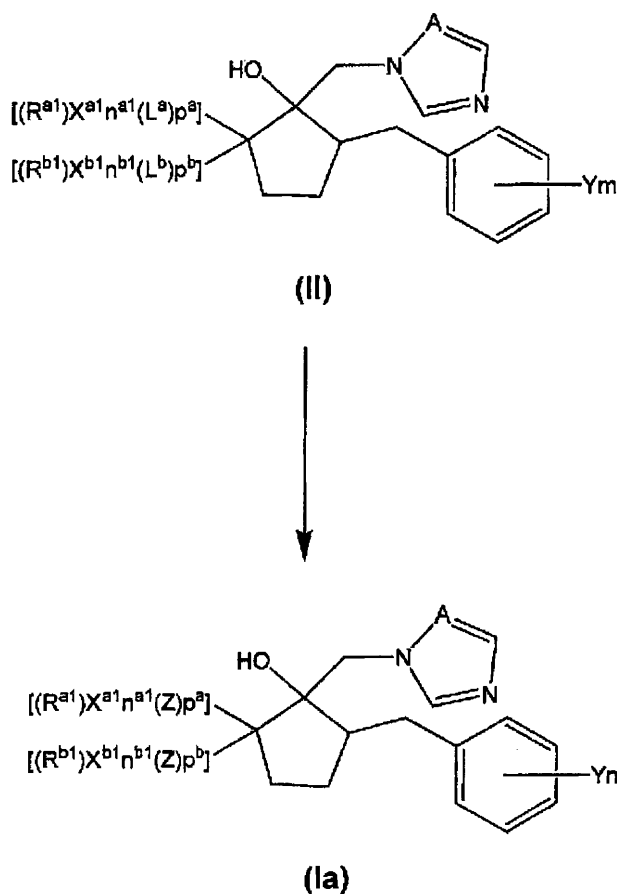
(3) Primer método para producir el Compuesto (I)

(3-1) Paso 1A

A continuación, se describe un método de producción de acuerdo con la invención. Una realización de este método de producción comprende un paso para sustituir un determinado grupo funcional de un compuesto representado por la Fórmula (II) mostrada a continuación por un átomo de halógeno para obtener un derivado de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol representado por la Fórmula (Ia) mostrada a continuación (Paso 1A) (véase el Esquema (1) mostrado a continuación). El compuesto representado por la Fórmula (II) mostrada a continuación es un compuesto que tiene un grupo saliente en el sustituyente de la posición 2 del anillo de ciclopentano. De aquí en adelante, el compuesto representado por la Fórmula (II) se denomina “Compuesto (II)”, mientras que el compuesto representado por la Fórmula (Ia) se denomina “Compuesto (Ia)”.

Esquema (1)

[Quim. 16]



En la presente memoria, Y, m, y A son como se han descrito anteriormente. X^{a1} y X^{b1} tienen significados similares a X^a y X^b.

Z denota un átomo de halógeno. El átomo de halógeno puede ser, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. De ellos, se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, especialmente un átomo de cloro.

5 Cada uno de R^{a1} y R^{b1} denota independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 o un grupo alquino C_2-C_6 . El grupo alquilo C_1-C_6 , el grupo alqueno C_2-C_6 y el grupo alquino C_2-C_6 pueden ser sustituidos por X^{a1} , X^{b1} , L^a , L^b y z.

10 Cada L^a y L^b denota un grupo saliente sustituible por un átomo de halógeno.

10 n^{a1} y n^{b1} denotan los números de X^{a1} y X^{b1} en R^{a1} y R^{b1} . p^a y p^b denotan el número de L^a y L^b en R^{a1} y R^{b1} . “ $n^{a1}+p^a$ ” denota 0 o el número de átomos de hidrógeno sustituidos con X^{a1} , L^a o Z entre los átomos de hidrógeno de R^{a1} . “ $n^{b1}+p^b$ ” denota 0 o el número de átomos de hidrógeno sustituidos con X^{b1} , L^b o Z entre los átomos de hidrógeno en R^{b1} . “ p^a+p^b ” denota un número entero de 1 o más. Cuando n^{a1} es 2 o más, entonces cada X^{a1} puede ser igual o diferente. Cuando n^{b1} es 2 o más, entonces cada X^{b1} puede ser igual o diferente.

15 El método para sustituir el grupo saliente por el átomo de halógeno puede ser, por ejemplo, (a) un método para sustituir un compuesto que tiene un grupo sulfoniloxi sustituido como, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo metanosulfoniloxi en un solvente con una sal halogenada, (b) un método para sustituir un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi con el uso de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, (c) un método para sustituir un grupo hidroxilo con el uso de un fósforo halogenado, y (d) un método para hacer reaccionar un grupo hidroxilo con un haluro de tionilo.

20 Entre los métodos de sustitución indicados como (a) a (d) descritos anteriormente, se prefiere el método (a). El método de sustitución indicado como (a) se explica en detalle a continuación.

25 En el método indicado como (a), la reacción se lleva a cabo de manera general mezclando el Compuesto (II) con una sal halogenada como, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, cloruro del litio, cloruro de potasio, bromuro de litio, bromuro de magnesio, yoduro de sodio, y similares, en un solvente.

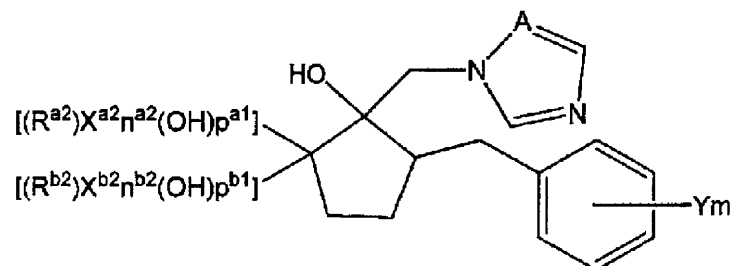
30 La cantidad de sal halogenada empleada por mol del Compuesto (II) es generalmente 0,1 a 100 moles y, preferiblemente, 0,8 a 20 moles. La temperatura de reacción es generalmente de 0 a 250 °C, y, preferiblemente temperatura ambiente hasta 200 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,1 horas a varios días, preferiblemente 0,2 horas a 2 días.

35 (3-2) Paso 1B

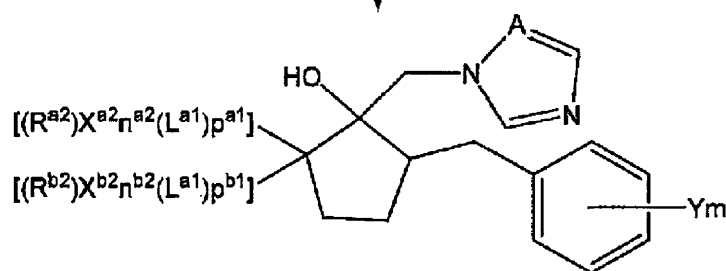
35 Un compuesto representado por la Fórmula (IIa) empleado en el Paso 1A (de aquí en adelante mencionado como “Compuesto (IIa)”) se obtiene mediante un paso donde se hace reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (VI) (“Compuesto (VI)”) con un cloruro de sulfonilo sustituido representado por la Fórmula (XV) (“Compuesto (XV)”) (“Paso 1B”) (véase el Esquema (2) mostrado a continuación). El Compuesto (IIa) es un derivado de 5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol que tiene un sustituyente sustituido con un grupo sulfoniloxi sustituido en la posición 2. El Compuesto (VI) es un derivado de 5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol que tiene un sustituyente sustituido con el grupo hidroxilo en la posición 2.

Esquema (2)

[Quim. 17]



(VI)

RSO₂Cl (XV)

(IIa)

5 En la presente memoria, Y, m, y A son como se han descrito anteriormente. X^{a2} y X^{b2} tienen significados similares a X^a y X^b, respectivamente. L^{a1} denota un grupo sulfoxilo sustituido sustituible por un átomo de halógeno.

10 Cada uno de R^{a2} y R^{b2} denota independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo alquino C₂-C₆. El grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alqueno C₂-C₆ y el grupo alquino C₂-C₆ pueden ser sustituidos por X^{a2}, X^{b2}, o por un grupo hidróxilo.

15 n^{a2} y n^{b2} denotan los números de X^{a2} y X^{b2} en R^{a2} y R^{b2}. p^{a1} y p^{b1} denotan el número de los grupos hidróxilo y de L^{a1} en R^{a2} y R^{b2}. "n^{a2}+p^{a1}", denota 0 o el número de átomos de hidrógeno sustituidos con X^{a2}, grupo hidroxilo o L^{a1} entre los átomos de hidrógeno de R^{a2}. "n^{b2}+p^{b1}", denota 0 o el número de átomos de hidrógeno sustituidos con X^{b2}, grupo hidroxilo o L^{a1} entre los átomos de hidrógeno de R^{b2}. "p^{a1}+p^{b1}", denota un número entero de 1 o más. Cuando n^{a2} es 2 o más, entonces cada X^{a2} puede ser igual o diferente. Cuando n^{b2} es 2 o más, entonces cada X^{b2} puede ser igual o diferente.

20 En la Fórmula (XV), R denota un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo o un grupo naftilo. El grupo alquilo inferior puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo y similares. El grupo fenilo y el grupo naftilo pueden estar sustituidos. El grupo fenilo opcionalmente sustituido y el grupo naftilo pueden ser, por ejemplo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-nitrofenilo, y un grupo 5-dimetilaminonaftilo. De ellos, se prefieren el grupo metilo y el grupo 4-metilfenilo.

25 La cantidad de Compuesto (XV) empleada por mol de Compuesto (VI) es generalmente 0,5 a 10 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 5 moles. Aunque la reacción puede continuar sin añadir ninguna base, es preferible añadir una base para retirar el cloruro de hidrógeno generado. En ese caso, la cantidad de base empleada por mol de Compuesto (VI) es generalmente de 0 a 5 moles o menos (con exclusión de 0), preferiblemente de 0,5 a 3 moles.

La base empleada no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino como, por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio y similares; y una amina orgánica como, por ejemplo, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina y similares.

5 La temperatura de reacción se puede seleccionar adecuadamente según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción es preferiblemente de -50 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, de -20 °C a 150 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. El tiempo de reacción es, preferiblemente, de 0,1 horas a varios días, con mayor preferencia de 0,5 horas a 1 día.

10 (3-3) Paso 1C

El Compuesto (VI) empleado en el paso 1B se puede producir mediante un método conocido (por ejemplo, véase la bibliografía de patente 4). Sin embargo, el Compuesto (VIa) que tiene un grupo hidroximetilo y un grupo alquilo en la posición 2 se produce, preferiblemente, mediante el método sintético mostrado a continuación.

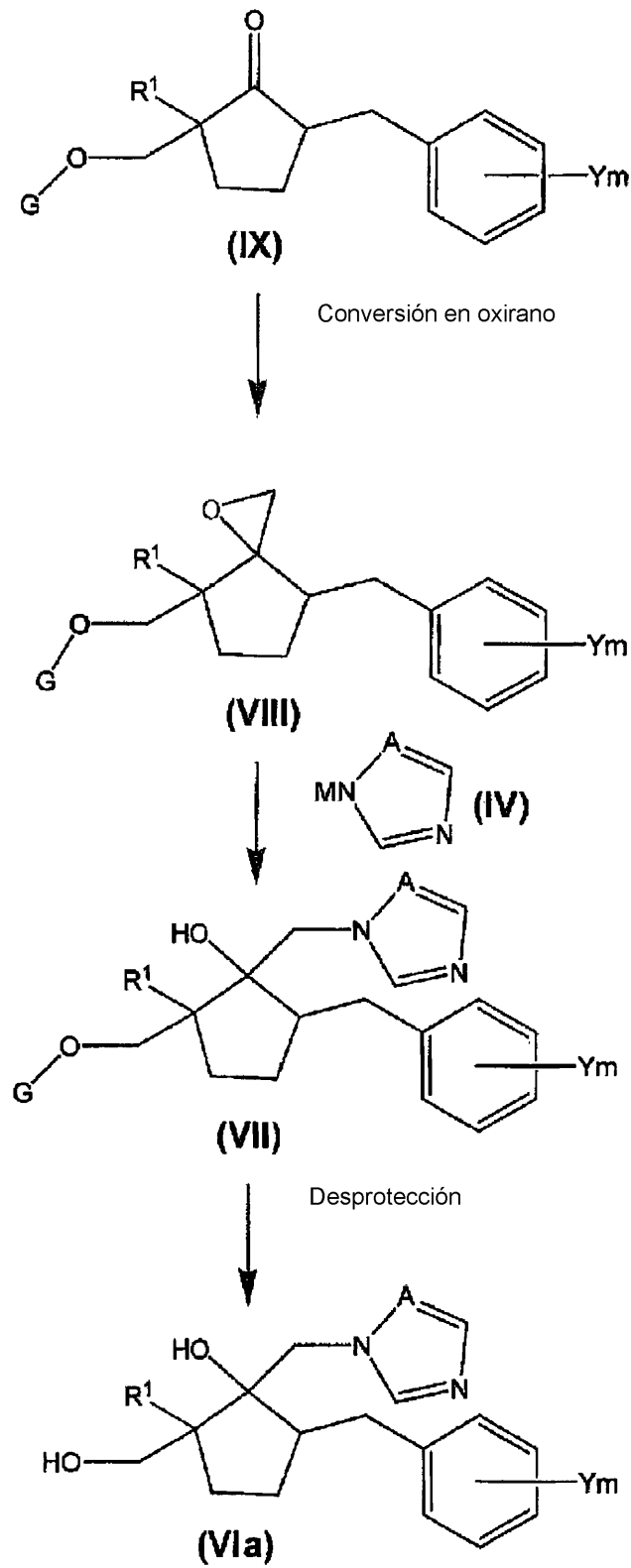
15

En primer lugar, un compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (IX) mostrada a continuación (de aquí en adelante mencionado como “Compuesto (IX)”) se somete a una conversión a oxirano para obtener un derivado de oxirano representado por la Fórmula (VIII) mostrada a continuación (“Compuesto (VIII)”). Posteriormente, el compuesto resultante (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de 1,2,4-triazol o imidazol representado por la Fórmula (IV) mostrada a continuación (“Compuesto (IV)”) para obtener un compuesto representado por la Fórmula (VII) mostrada a continuación (“Compuesto (VII)”). Posteriormente, el grupo protector del grupo hidroxilo representado por G en el Compuesto (VII) se desprotege, sintetizando de esta forma el Compuesto (VIa). Una serie de procedimientos de reacción (“Paso 1C”) se representada por el Esquema (3) mostrado a continuación.

20

Esquema (3)

[Quim. 18]



5 En la presente memoria, Y, m, y A son como se han descrito anteriormente.

R¹ denota un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo alquino C₂-C₆. Los ejemplos específicos del grupo alquilo C₁-C₆, grupo alqueno C₂-C₆ y grupo alquino C₂-C₆ son los mismos que los ejemplos específicos en R^a y R^b descritos anteriormente y, de acuerdo con ello, no se especifican en forma detallada en la presente memoria.

5 G denota un grupo protector, y no se encuentra particularmente limitado con la condición de que el Compuesto (VIa) se pueda producir a partir del Compuesto (VII). El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo alcoximetilo como por ejemplo, un grupo metoximetilo y un grupo etoximetilo, un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo y un grupo metilo así como también un grupo bencilo sustituido o no sustituido y similares.

10 M denota un átomo de hidrógeno o un metal alcalino.

(3-3-1) Paso 1C1

15 Se describe a continuación un paso para someter el Compuesto (IX) a una conversión a oxirano para obtener el Compuesto (VIII) (Paso 1C1) en este Paso 1C.

20 En primer lugar, se puede ejemplificar un primer método sintético preferido para el Compuesto (VIII), un método que comprende hacer reaccionar el Compuesto (IX) con un iluro de sulfuro que incluye metiluros de sulfonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfonio y similares o metiluros de sulfoxonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfoxonio y similares en un solvente.

25 Los metiluros de sulfonio y los metiluros de sulfoxonio empleados se pueden producir haciendo reaccionar en un solvente una sal de sulfonio (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio y similares) o una sal de sulfoxonio (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, bromuro de trimetilsulfoxonio, y similares) con una base.

La cantidad de dicho metiluro de sulfonio y metiluro de sulfoxonio por mol de Compuesto (IX) descrito anteriormente es, preferiblemente, de 0,5 a 5 moles, y, con mayor preferencia, 0,8 a 2 moles.

30 El solvente empleado no se encuentra particularmente limitado. El solvente puede ser, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares, éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares, así como también una mezcla solvente.

35 La base empleada para producir metiluros de sulfonio y metiluros de sulfoxonio no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares.

40 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se pueden seleccionar de forma adecuada según los tipos de solvente, Compuesto (IX), sal de sulfonio o sal de sulfoxonio, la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción está preferiblemente comprendida en un intervalo de -100 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

45 A continuación, se describe más adelante un segundo método sintético para el Compuesto (VIII), un método en el que el Compuesto (IX) se hace reaccionar con yoduro de samario y diyodometano en un solvente y, posteriormente, se trata con una base.

50 La base no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, hidróxido de sodio. El yoduro de samario empleado se puede producir haciendo reaccionar un samario metálico con 1,2-diyodoetano o diyodometano en un solvente anhidro. El solvente empleado no se encuentra limitado de ninguna manera particular y puede ser, por ejemplo, un éter como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares.

Aunque la cantidad de la base por mol de Compuesto (IX) no se encuentra particularmente limitada, es preferiblemente de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 6 moles. Cuando se trata con la base, se puede emplear, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio ya que no se requiere un sistema anhidro.

55 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se pueden seleccionar en forma adecuada según los tipos de solvente, el Compuesto (IX), la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción está preferiblemente comprendida en un intervalo de -100 °C a 150 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

60 (3-3-2) Paso 1C2.

A continuación se describe un paso para hacer reaccionar el Compuesto (VIII) y el Compuesto (IV) para obtener el Compuesto (VII) (Paso 1C2) en este paso 1C.

El Compuesto (VII) se produce mezclando el Compuesto (VIII) con el Compuesto (IV) en un solvente para formar un enlace carbono-nitrógeno entre el átomo de carbono que conforma el anillo de oxirano en un derivado oxirano (Compuesto (VIII)) y el átomo de nitrógeno del 1,2,4-triazol o imidazol.

5 Aunque el solvente empleado no se limita en forma particular, y puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares.

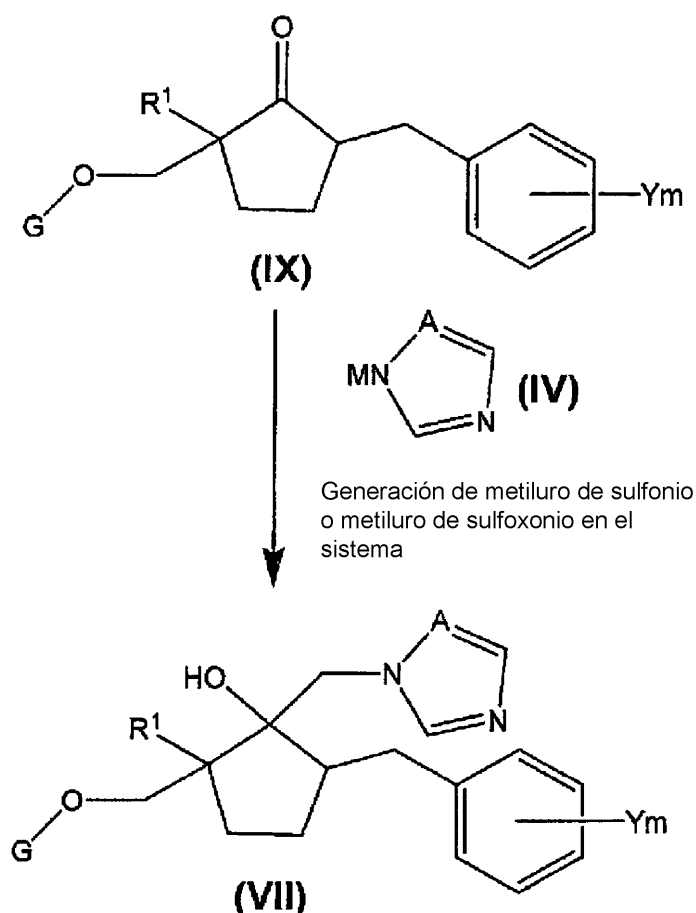
10 La cantidad de Compuesto (IV) empleada por mol de Compuesto (VIII) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 5 moles. En caso necesario se puede añadir una base. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (IV) es, preferiblemente, de 0 a 5 moles (con exclusión de 0) en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,5 a 2 moles.

15 La temperatura de reacción se puede seleccionar adecuadamente según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de 10 °C a 150 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. El tiempo de reacción es, preferiblemente, de 0,1 horas a varios días, con mayor preferencia de 0,5 horas a 2 días.

20 Es posible producir el Compuesto (VII) mediante la producción del Compuesto (VIII) y, posteriormente, haciendo reaccionar este por pasos con el Compuesto (IV) según lo descrito anteriormente. No obstante, cuando la reacción de conversión a oxirano se lleva a cabo en solitario en el primer método de síntesis descrito anteriormente, se produce un subproducto como, por ejemplo, un derivado de oxetano, dando como resultado una reducción en el rendimiento reducido. Para evitar esta reducción en el rendimiento, se puede realizar una conversión a un azol durante la producción del Compuesto (VIII) (véase el esquema (4) mostrado a continuación).

25 Esquema (4)

[Quim. 19]



30 En la presente memoria, Y, m, A, R¹, G y M son como se han descrito anteriormente.

En ese caso, el Compuesto (IX) y el Compuesto (IV) descritos anteriormente se disuelven en un solvente polar que tiene un enlace de amida, o sulfóxido de dimetilo o una mezcla solvente de un alcohol con un solvente polar. A

continuación, se añade a lo anterior una sal de trimetilsulfonio o una sal de trimetilsulfoxonio y una base de manera intermitente a fin de producir metiluros de sulfonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfonio y similares o metiluros de sulfoxonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfoxonio y similares en el sistema de reacción, para llevar a cabo de ese modo la conversión en un azol mientras se permite la producción del Compuesto (VIII).

5

El solvente empleado aquí no se limita a ninguno en particular. Como solvente preferido, se pueden ejemplificar un solvente polar que tenga enlace amida como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, o dimetil sulfóxido, o una mezcla solvente de un solvente polar con un alcohol. El alcohol puede ser t-butanol.

10

La base empleada para producir metiluros de sulfonio y metiluros de sulfoxonio no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares. Además, también se puede usar una sal de metal alcalino de 1,2,4-triazol o imidazol.

15

La temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solvente, Compuesto (IX), sal de sulfonio o sal de sulfoxonio, base y similares que se empleen. La temperatura de reacción es preferiblemente de -100 °C a 250 °C, y más preferiblemente de -50 °C a 200 °C. El tiempo de reacción puede seleccionarse adecuadamente en función de los tipos de disolvente, compuesto (IX), sal de sulfonio o sal de sulfoxonio, base y similares que se empleen. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

20

La cantidad de veces que un haluro de trimetilsulfonio o un haluro de trimetil sulfonio y una base se añaden de manera intermitente no se limita a ninguna en particular con la condición de que esa cantidad de veces permita lograr un objetivo predeterminado. Una cantidad de veces preferida puede ser generalmente de 2 a 20 veces, con mayor preferencia 3 a 15. La cantidad total de sal de trimetilsulfonio o sal de trimetilsulfoxonio empleada por mol de Compuesto (IX) es, preferiblemente, de 0,5 a 5 moles, con mayor preferencia 0,8 a 2 moles.

25

La cantidad de Compuesto (IV) empleada por mol de Compuesto (IX) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 5 moles. Se prefiere el uso del Compuesto (IV) en el que M es una sal de metal alcalino.

30

Para obtener datos sobre los pasos para llevar a cabo la conversión a un azol mientras se permite la producción del derivado de oxirano durante la producción del derivado de azolilmetilcicloalcanol, véase la bibliografía de patente 5.

(3-3-3) Paso 1C3

35

A continuación se describe un paso para desproteger el grupo protector del Compuesto (VII) para obtener el Compuesto (VIa) (Paso 1C3) en este paso 1C.

40

Si bien la condición preferida difiere según el tipo de grupo protector, en los casos, por ejemplo, de usar un grupo alcóximetilo como, por ejemplo, un grupo metoximetilo o un grupo etoxietilo, o un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo o un grupo metilo, la desprotección se realiza, preferiblemente, en un solvente, en condiciones ácidas que comprenden cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico y similares.

45

El ácido empleado aquí es, preferiblemente, un hidrógeno halogenado como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido sulfúrico. Aunque la cantidad empleada no se encuentra particularmente limitada, la cantidad de ácido empleada por mol de Compuesto (VII) es, generalmente, 0,5 a 100 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 20 moles.

50

La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, desde temperatura ambiente a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

(3-4) Paso 1D

55

El Compuesto (XII) empleado en el paso 1C se puede sintetizar, preferiblemente, mediante el método mostrado a continuación.

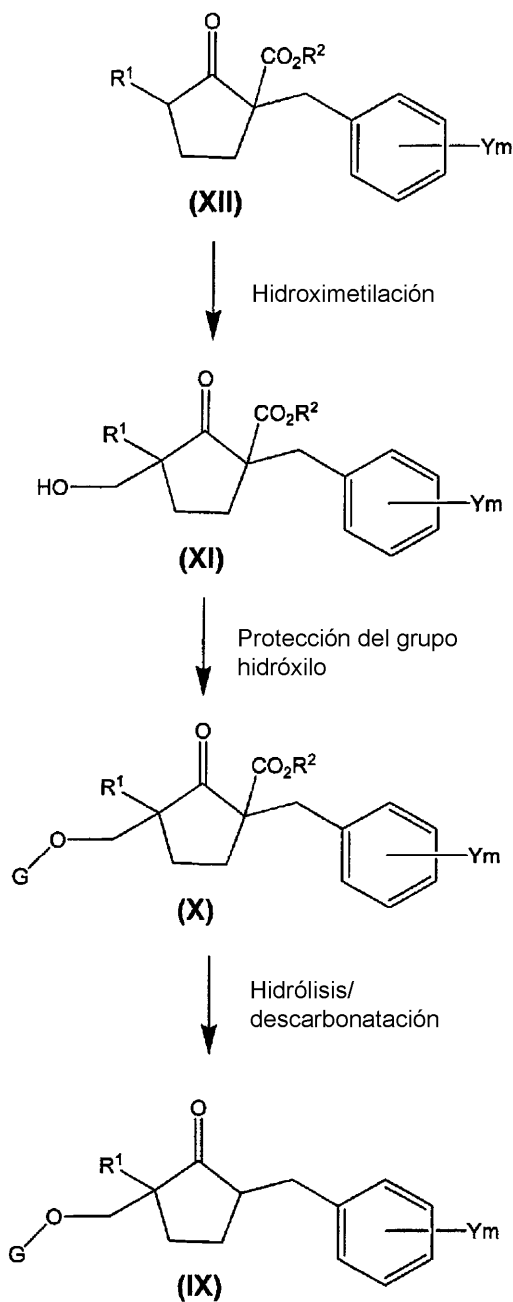
60

Así, un compuesto cetoéster representado por la Fórmula (XII) mostrada a continuación (de aquí en adelante denominado "Compuesto (XII)") se hidroximetila para obtener un Compuesto representado por la Fórmula (XI) que se muestra a continuación ("Compuesto (XI)"). Posteriormente, un grupo protector, como, por ejemplo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo y similares se introduce en el grupo hidroxilo en el Compuesto (XI) para efectuar la derivación a un Compuesto representado por la siguiente Fórmula (X) ("Compuesto (X)"). Posteriormente, el Compuesto (X) se hidroliza/descarbonata para obtener un Compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (XI) que se muestra a continuación ("Compuesto (XI)"). Una serie de estos procedimientos de reacción ("Paso 1D") se encuentra representada por el siguiente Esquema (5).

65

Esquema (5)

[Quim. 20]



5 En la presente memoria, Y, m, R^1 y G son como se han descrito anteriormente.

R^2 denota un grupo alquilo C1-C4. Los ejemplos específicos de los grupos alquilo en R^2 son iguales a los ejemplos específicos en R^a y R^b descritos anteriormente, y, por ende, no se especifican detalladamente en la presente memoria.

10 (3-4-1) Paso 1D1

En este paso 1D, en el paso para obtener el Compuesto (XI) por hidroximetilación del Compuesto (XII), se puede emplear un método que comprende una reacción con formaldehído en presencia de una base en un solvente.

15 La cantidad de formaldehído empleado por mol de Compuesto (XII) es generalmente 0,5 a 20 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 10 moles.

- La base puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, un carbonato de un metal alcalino como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, así como también un hidróxido de un metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio y similares. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (XII) es generalmente 0,1 a 10 moles y, preferiblemente, 0,2 a 5 moles.
- 5 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.
- 10 El Compuesto (XII) empleado en la presente memoria se puede producir mediante un método conocido (por ejemplo, el método descrito en la bibliografía de patente 1).
- (3-4-2) Paso 1D2
- 15 A continuación se describe un paso para introducir un grupo protector en el grupo hidroxilo del Compuesto (XI) para obtener el Compuesto (X) (Paso 1D2) en este Paso 1D.
- Aunque el grupo protector para proteger el grupo hidroxilo no se encuentra particularmente limitado, los que se emplean preferiblemente son un grupo alcoximetilo, como, por ejemplo, un grupo metoximetilo y un grupo etoximetilo, y un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo y similares. La introducción de estos grupos protectores se realiza, preferiblemente, mediante (a) un intercambio de acetal del grupo hidroxilo en el Compuesto (XII) con el uso de un dialquilacetal de formaldehído en el caso de la introducción de un grupo alcoximetilo; (b) la adición del grupo hidroxilo en el Compuesto (XII) con el uso de isobuteno se utiliza preferiblemente para el caso introducir un grupo t-butilo.
- 20 En primer lugar, el caso (a) mencionado anteriormente se describe a continuación.
- Como ácido, se emplea un ácido inorgánico, como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico (que incluye un compuesto que permite la generación de un grupo ácido mediante la adición de un alcohol o agua, como, por ejemplo, pentóxido de difósforo) y ácido sulfúrico, y un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico y similares. En presencia de un ácido de este tipo, se utiliza un dialquilacetal de formaldehído preferiblemente en un solvente o en un sistema exento de solventes. Se prefiere, además, agregar un compuesto que permite eliminar todo alcohol generado, como, por ejemplo, pentóxido de difósforo.
- 30 La cantidad de dialquilacetal de formaldehído empleada por mol de Compuesto (XI) es generalmente 0,5 a 50 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 10 moles. La cantidad de ácido empleada por mol de Compuesto (XI) es generalmente de 0,01 a 10 moles, y, preferiblemente, 0,05 a 5 moles.
- 35 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 150 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.
- 40 En el caso (b) mencionado anteriormente, se prefiere realizar una reacción con isobuteno en un solvente en presencia de un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico y ácido trifluoroacético.
- 45 La cantidad de isobuteno empleada por mol de Compuesto (XI) es generalmente de 0,5 a 100 moles, y, preferiblemente, de 0,8 a 20 moles. La cantidad de ácido empleada por mol de Compuesto (XI) es generalmente de 0,01 a 10 moles, y, preferiblemente, 0,05 a 5 moles.
- 50 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.
- (3-4-3) Paso 1D3
- 55 A continuación, se describe un paso para hidrolizar/descarbonatar el Compuesto (X) para obtener el Compuesto (IX) (Paso 1D3) en este paso 1D.
- Esta reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base en un solvente. La base empleada generalmente incluye una base de metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (X) es generalmente de 0,1 a 50 moles, y, preferiblemente, de 0,2 a 20 moles.
- 60 El solvente puede ser generalmente agua, así como también agua combinada con un alcohol y similares, una mezcla solvente que consta de solventes que no forman una capa homogénea entre sí (como, por ejemplo, agua-tolueno) (en cuyo caso, puede ser conveniente utilizar un catalizador de transferencia de fases, como, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario de rutina, en el sistema de reacción).
- 65

La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a la temperatura de reflujo en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es, preferiblemente, un período de 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 24 horas.

5

(4) Segundo método para producir el Compuesto (I)

(4-1) Paso 2A

10

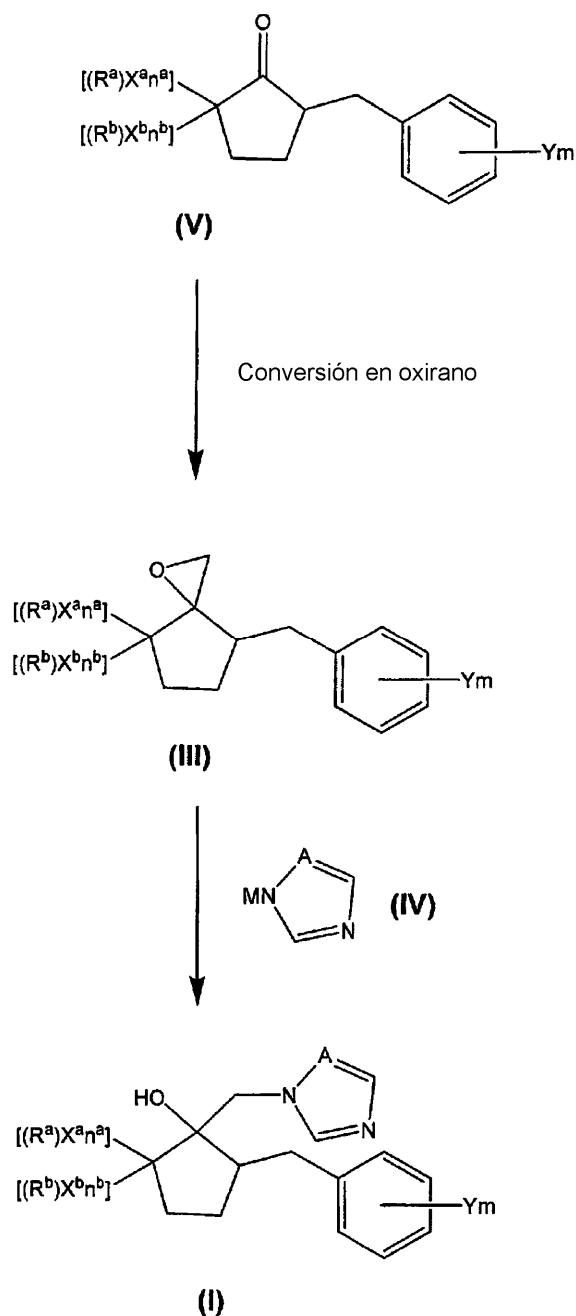
Se describe otra realización del método de producción de acuerdo con la invención. Esta realización comprende un paso para someter un compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (V) que se muestra a continuación a una conversión a oxirano para obtener de ese modo un derivado de oxirano representado por la Fórmula (III) mostrada a continuación, que se hace reaccionar posteriormente con un compuesto representado por la Fórmula (IV) que se muestra a continuación para obtener el Compuesto (I) (Paso 2A) (véase el Esquema (6) mostrado a continuación). A

15

partir de ahora en la presente memoria, el Compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (V) se denomina "Compuesto (V)", mientras que el derivado de oxirano representado por la Fórmula (III) se denomina "Compuesto (III)".

Esquema (6)

[Quim. 21]



5 En la presente memoria, R^a , R^b , X^a , X^b , n^a , n^b , Y , m , A y M son como se han descrito anteriormente.

(4-1-1) Paso 2A1

10 En primer lugar, se describe un paso para convertir el Compuesto (V) en un oxirano para obtener el Compuesto (III) (Paso 2A1).

15 Como primer método sintético preferido para el Compuesto (III), se puede ejemplificar un método que comprende la reacción de un Compuesto (V) con iluro de sulfuro que incluye metiluros de sulfonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfonio y similares, o metiluros de sulfoxonio como, por ejemplo, metiluro de dimetil sulfoxonio y similares, en un solvente.

Los metiluros de sulfonio o los metiluros de sulfoxonio se pueden producir haciendo reaccionar, en un solvente, una sal de sulfonio (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio y similares) o una sal de sulfoxonio

(por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, bromuro de trimetilsulfoxonio y similares) con una base. Aunque la base no se encuentra limitada de ningún modo en particular, las bases empleadas incluyen, preferiblemente, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares.

5

La cantidad de dicho metiluro de sulfonio y metiluro de sulfoxonio por mol de Compuesto (V) es de 0,5 a 5 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 2 moles.

10

Aunque el solvente empleado no se encuentra limitado de ningún modo en particular, el solvente puede ser, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares, así como también una mezcla de esos solventes.

15

Aunque la temperatura de reacción puede seleccionarse en forma adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (V), la sal de sulfonio o sal de sulfoxonio, la base y similares que se empleen, se encuentran preferiblemente en el intervalo de -100 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, -50 °C a 150 °C. Si bien el tiempo de reacción se puede seleccionar en forma adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (V), la sal de sulfonio o la sal de sulfoxonio, la base y similares que se empleen, se prefiere que sea de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

20

Como segundo método sintético preferido para el Compuesto (III), se puede ejemplificar un método que comprende hacer reaccionar el Compuesto (V) con yoduro de samario y diyodometano en un solvente y, a continuación, tratarlo con una base. La base empleada no se limita de ningún modo particular y puede ser, por ejemplo, hidróxido de sodio.

25

La cantidad de yoduro de samario por mol de Compuesto (V) es generalmente de 0,5 a 10 moles, y, preferiblemente, 1 a 6 moles. La cantidad de diyodometano por mol de Compuesto (V) es generalmente de 0,5 a 10 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 5 moles. El yoduro de samario se puede producir haciendo reaccionar un samario metálico con 1,2-diyodoetano o diyodometano en un solvente anhidro.

30

Aunque la cantidad de la base por mol de Compuesto (V) no se encuentra particularmente limitada, es preferiblemente de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 6 moles. Cuando se trata con la base, se puede emplear, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio ya que no se requiere un sistema anhidro.

35

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se pueden seleccionar en forma adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (V), la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción está preferiblemente comprendida en un intervalo de -100 °C a 150 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

(4-2-2) Paso 2A2

40

A continuación se describe un paso para obtener el Compuesto (I) a partir del Compuesto (III) y del Compuesto (IV) (Paso 2A2).

45

El Compuesto (I) se produce mezclando el Compuesto (III) con el Compuesto (IV) en un solvente para formar un enlace carbono-nitrógeno entre el átomo de carbono que conforma el anillo de oxirano en un derivado oxirano y el átomo de nitrógeno del 1,2,4-triazol o imidazol.

50

Aunque el solvente empleado no se limita en forma particular, puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares.

La cantidad de Compuesto (IV) empleada por mol de Compuesto (III) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 5 moles. En caso necesario se puede añadir una base. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (IV) es, preferiblemente, de 0 a 5 moles (con exclusión de 0) en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,5 a 2 moles.

55

La temperatura de reacción se puede seleccionar adecuadamente según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de 10 °C a 150 °C. El tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, la base y similares que se empleen. El tiempo de reacción es, preferiblemente, de 0,1 horas a varios días, con mayor preferencia de 0,5 horas a 2 días.

60

(4-2) Paso 2B

Aunque se emplea el Compuesto (V) en el Paso 2A, es posible utilizar un compuesto que se pueda sintetizar por medio de tecnología convencional. El Compuesto (Va) se produce preferiblemente mediante el siguiente método sintético.

65

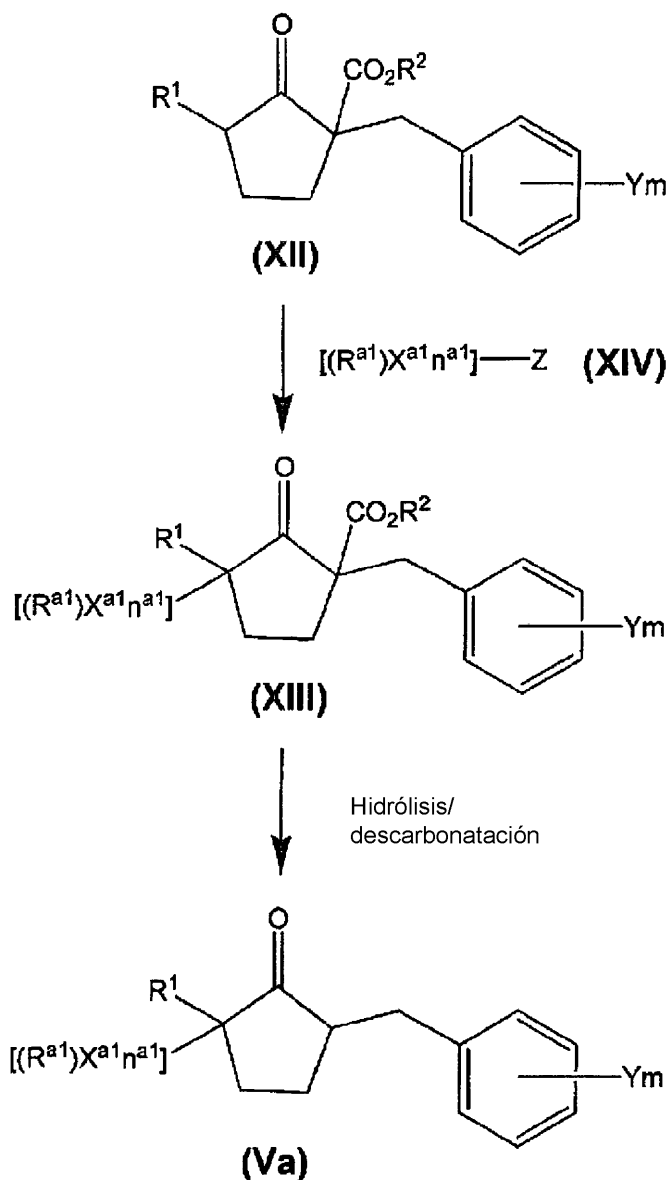
En primer lugar, en presencia de una base, el Compuesto (XII) se hace reaccionar con un compuesto halogenado representado por la Fórmula (XIV) que se muestra a continuación (a partir de ahora en el presente documento denominado "Compuesto (XIV)") para obtener un Compuesto de cetoéster representado por la Fórmula (XIII) (mencionado como

“Compuesto (XIII)”). Posteriormente, el Compuesto (XIII) así obtenido se hidroliza/descarbonata para obtener el Compuesto (Va). Una serie de estos procedimientos de reacción (“Paso 1D”) se encuentra representada por el siguiente Esquema (7).

Esquema (7)

5

[Quim. 22]



En la presente memoria, R^1 , R^2 , Y y m son como se han descrito anteriormente.

10 En primer lugar, se describe a continuación un paso para hacer reaccionar un Compuesto (XII) en presencia de una base con el Compuesto (XIV) para obtener el Compuesto (XIII) (Paso 2B1).

15 Esta reacción se realiza, preferiblemente, en un solvente. La base no se encuentra limitada de ninguna manera en particular, e incluye hidruros de metales alcalinos como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, y carbonatos de metales alcalinos como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares. La cantidad de base por mol de Compuesto (XII) es, preferiblemente, de 0,5 a 5 moles, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 2 moles.

20 La cantidad de Compuesto (XIV) por mol de Compuesto (XII) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 5 moles.

Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según el tipo de solvente, Compuesto (XII), Compuesto (XIV), base y similares que se empleen, se prefiere una temperatura de 0 °C a 250 °C, y, con mayor

preferencia, desde temperatura ambiente hasta 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según el tipo de solvente, Compuesto (XII), Compuesto (XIV), base y similares que se empleen, se prefiere un período de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, de 0,5 horas a 24 horas.
(4-2-2) Paso 2B2

5

A continuación, se describe un paso para hidrolizar/descarbonatar el Compuesto (XIII) (Paso 2B2).

Esta reacción se puede llevar a cabo en un solvente tanto en condiciones básicas como en condiciones ácidas.

10

Cuando se realiza la hidrólisis en condiciones básicas, la base es generalmente una base de metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. El solvente generalmente es agua, así como también agua combinada con alcoholes.

15

Cuando se realiza la hidrólisis en condiciones ácidas, el catalizador ácido es un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares. El solvente es generalmente agua, o agua combinada con un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido acético.

20

La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a la temperatura de reflujo en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es generalmente 0,1 horas a varios días, y, preferiblemente, 0,5 horas a 24 horas.

(5) Tercer método para producir el Compuesto (I)

25

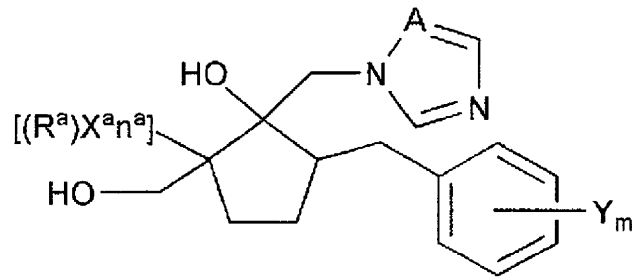
(5-1) Paso 3A

30

Se describe otra realización del método de producción de acuerdo con la invención. Esta realización comprende un paso para hacer reaccionar un compuesto representado por la Fórmula (VIb) mostrada a continuación ("Compuesto VIb") con un grupo cloruro de sulfonilo sustituido representado por la Fórmula (XV) mostrada a continuación ("Compuesto (XV)") para obtener un Compuesto de oxetano representado por la Fórmula (XVI) mostrada a continuación ("Compuesto (XVI)"). Se incluye también un paso para someter el Compuesto (XVI) a una apertura de anillo con el uso de cualquier ácido halogénico para obtener el Compuesto (Ib) (Paso 3A; véase el esquema (8) mostrado a continuación). El Compuesto (VIb) es un derivado de 5-bencil-1-azolilmetilciclopentanol que tiene un sustituyente sustituido con el grupo hidroxilo en la posición 2, y corresponde al Compuesto (VI), en donde $R^{a1}=R^a$, $X^{a1}=X^a$, $n^{a1}=n^a$, $p^{a1}=0$, R^{b2} =grupo metilo, $n^{b2}=0$, y $p^{b1}=1$.

Esquema (8)

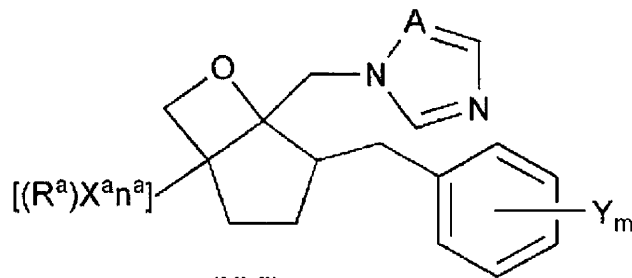
[Quim. 23]



(VIb)



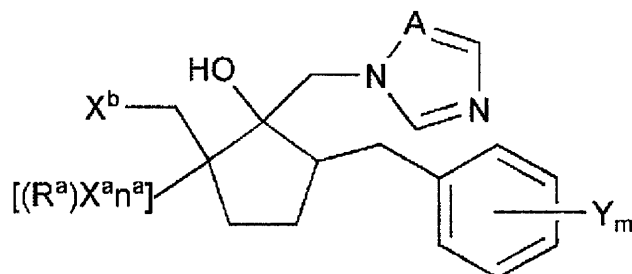
RSO_2Cl (XV)
Base



(XVI)



$H-X^b$



(Ib)

5 En la presente memoria, R^a , X^a , n^a , R , Y , m y X^b son como se han descrito anteriormente.

(5-1-1) Paso 3A1

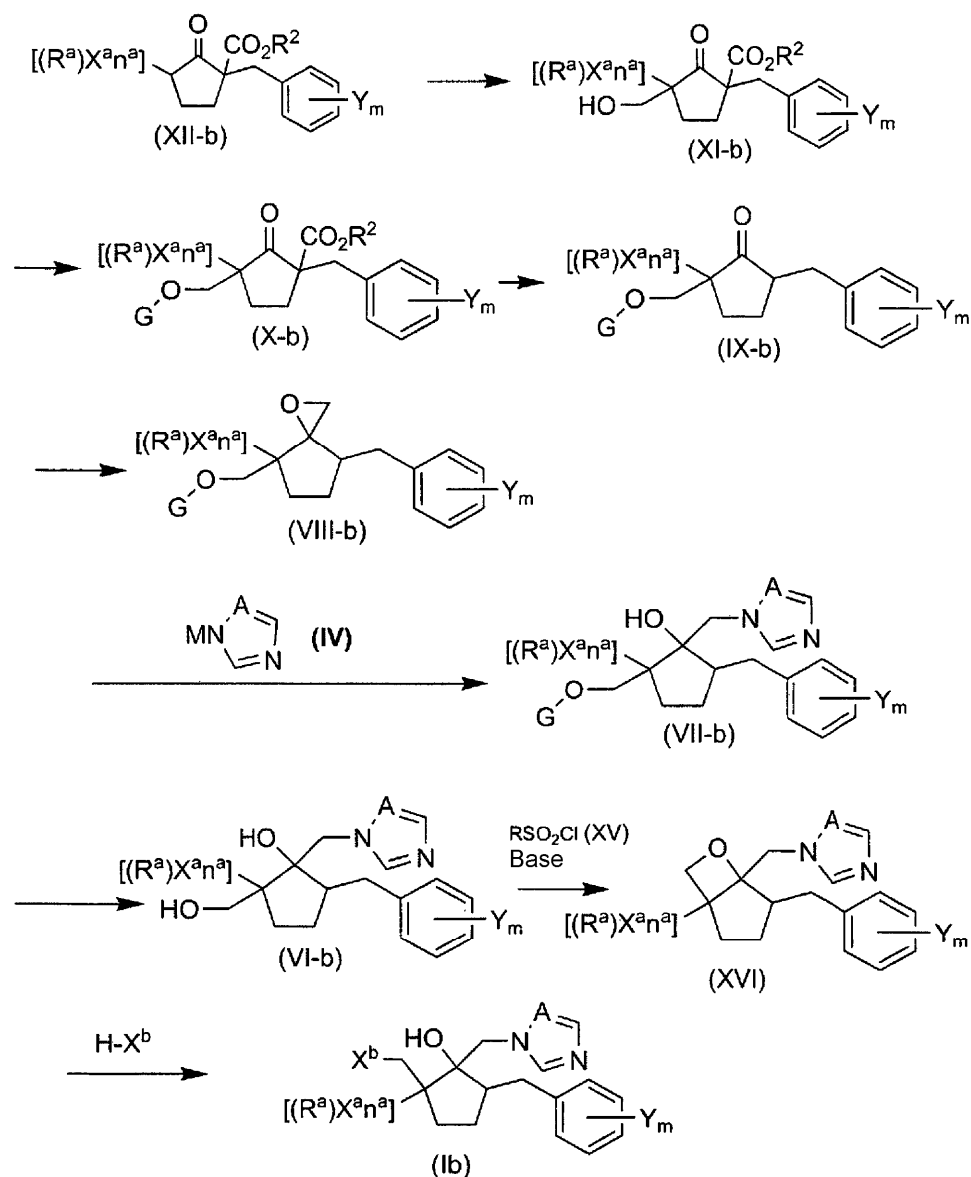
10 En primer lugar, se describe un paso para someter el Compuesto (VIb) al cierre de anillo para obtener un Compuesto de oxetano (XVI) (Paso 3A1).

Como método sintético preferido para el Compuesto (XVI), se puede ejemplificar un método para hacer reaccionar el Compuesto (VIb) en presencia de un cloruro de sulfonilo y una cantidad excesiva de base en un solvente.

- 5 El cloruro de sulfonilo puede ser, por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro y similares. De ellos, se emplea preferiblemente el cloruro de p-toluensulfonilo. Aunque la base no se encuentra limitada de ningún modo en particular, las bases empleadas incluyen, preferiblemente, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares.
- 10 La cantidad de cloruro de sulfonilo por mol de Compuesto (VIb) es, preferiblemente, de 0,5 a 5 moles, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 2 moles. La cantidad de base es, preferiblemente, de 1,5 a 5 moles, y, con mayor preferencia, de 1,8 a 3 moles.
- 15 Aunque el solvente no se limita de ninguna manera particular, incluye amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares, éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares, o dimetilsulfóxido así como también sus mezclas.
- 20 Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, Compuesto (VIb), cloruro de sulfonilo, la base y similares que se empleen, es preferiblemente de -100 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (VIb), cloruro de sulfonilo, la base y similares que se empleen, se prefiere un periodo de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.
- 25 (5-1-2) Paso 3A2
- A continuación, se describe a continuación un paso para obtener el Compuesto (Ib) a partir del Compuesto (XVI) (Paso 3A2).
- 30 El Compuesto (Ib) se puede producir preferiblemente mediante la mezcla del Compuesto (XVI) con el Compuesto H-X^b en un solvente para efectuar la apertura de anillo del anillo de oxetano del Compuesto (XVI), a fin de producir de ese modo un grupo metilo halogenado y un grupo hidroxilo terciario.
- 35 H-X^b denota un ácido halogénico, como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno y similares. El ácido halogénico se puede introducir también en forma de gas y se puede agregar a medida que se disuelve en una solución de solvente orgánico. Es posible agregar una sal de ácido halogénico y un ácido irrelevante a la sal de ácido halogénico (como, por ejemplo, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico y similares), para obtener de ese modo el Compuesto (Ib) a partir del Compuesto (XVI).
- 40 Aunque el solvente empleado no está particularmente limitado, puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, alcoholes como, por ejemplo, metanol y etanol, y éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares.
- La cantidad de Compuesto H-X^b empleado por mol de Compuesto (XVI) es generalmente de 0,5 a 50 moles, y, preferiblemente, de 1 a 20 moles.
- 45 Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un intervalo de -20 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de -10 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un periodo de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.
- 50 El Compuesto (VIb) empleado en el Paso 3A1 se puede sintetizar mediante el método similar al Paso 1C y al Paso 1D descritos en el primer método de producción. La totalidad de los pasos del tercer método de producción que comprende el paso para sintetizar el Compuesto (VIb) se indica en el Esquema (9) siguiente.

Esquema (9)

[Quim. 24]



5 (6) Cuarto método para producir el Compuesto (I)

(6-1) Paso 4A

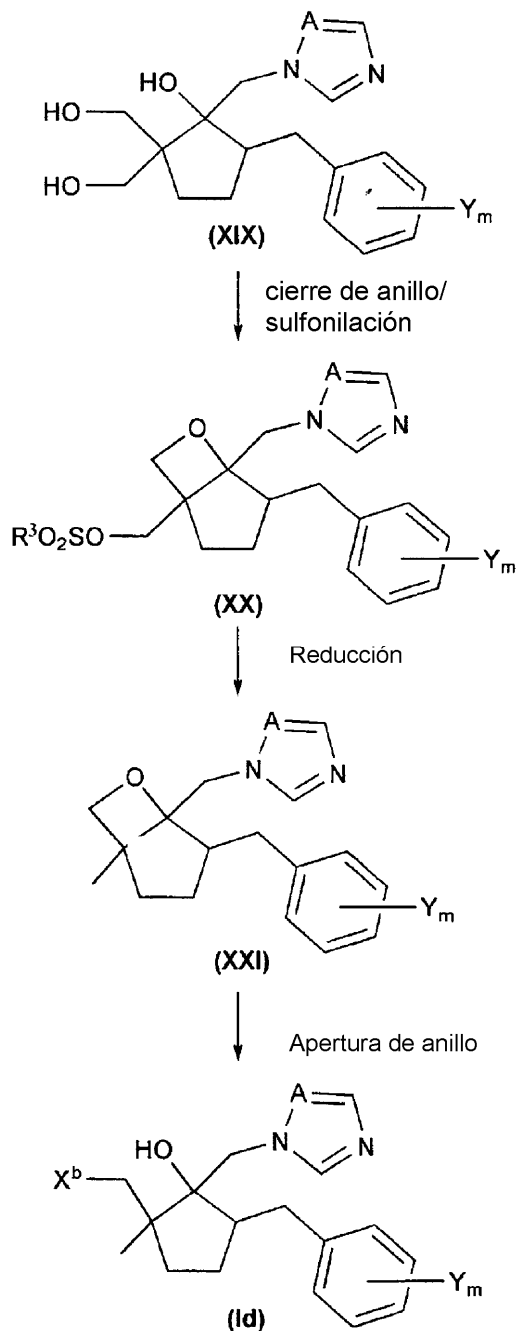
10 Se describe otra realización del método de producción de acuerdo con la invención. Esta realización comprende un paso para someter un Compuesto de bishidroximetilo representado por la Fórmula (XIX) que se muestra a continuación ("Compuesto (XIX)", que es el caso del Compuesto (VI) en donde $(R^{a2})X^{a2_n a2}(OH)^{p^{a1}}=CH_2OH$, $(R^{b2})X^{b2_n b2}(OH)^{p^{b1}}=CH_2OH$) al cierre de anillo para conseguir un compuesto de oxetano mientras se somete otra cadena secundaria a sulfonilación para obtener un derivado de sulfoniléster de oxetano representado por la Fórmula (XX) mostrada a continuación ("Compuesto (XX)"). Se incluye también un paso para reducir la cadena secundaria de sulfonilo del Compuesto (XX) a un grupo alquilo para obtener un derivado de 1-alkil-6-oxabicyclo[3,2,1]heptano representado por la Fórmula (XXI) mostrada a continuación ("Compuesto (XXI)"). También se incluye un paso para someter el oxetano del Compuesto (XXI) a una apertura de anillo con el uso de un ácido para proporcionar un grupo metilo halogenado y obtener de ese modo el Compuesto (Ib) (Paso 4A; véase el Esquema (10) siguiente). El compuesto (XIX) corresponde al compuesto (VI) en donde $(R^{a2})X^{a2_n a2}(OH)^{p^{a1}}=CH_2OH$, $(R^{b2})X^{b2_n b2}(OH)^{p^{b1}}=CH_2OH$.

15

20

Esquema (10)

[Quim. 25]



5 En la presente memoria, Y, m, A y X^b son como se han descrito anteriormente.

10 R^3 denota un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo o un grupo naftilo. El grupo alquilo inferior puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, y un grupo trifluorometilo. El grupo fenilo y el grupo naftilo pueden estar sustituidos. El grupo fenilo y el grupo naftilo que pueden estar sustituidos pueden ser, por ejemplo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-nitrofenilo y un grupo 5-dimetilaminonaftilo. De ellos, se emplean preferiblemente el grupo metilo o el grupo 4-metilfenilo.

(6-1-1) Paso 4A1

15 En primer lugar, se describe a continuación un paso para convertir el Compuesto (XIX) en un oxetano a la vez que se sulfonila para obtener el Compuesto (XX) (Paso 4A1).

Como método sintético preferido para el Compuesto (XX), se puede ejemplificar un método que comprende hacer reaccionar el Compuesto (XIX) en presencia de 2 equivalentes o más de un cloruro de sulfonilo y una cantidad excesiva de una base en un solvente.

5 El cloruro de sulfonilo puede ser, por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metanosulfonilo y similares. De ellos, se emplea preferiblemente el cloruro de p-toluensulfonilo. Aunque la base no se encuentra limitada de ningún modo en particular, las bases empleadas incluyen, preferiblemente, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, y un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares.

10 La cantidad de cloruro de sulfonilo por mol de Compuesto (XIX) es, preferiblemente, 1,8 a 10 moles, y, con mayor preferencia, 2 a 5 moles. La cantidad de la base es, preferiblemente de 2,5 a 10 moles, y, con mayor preferencia, de 2,8 a 6 moles.

15 Aunque el solvente no se limita de ninguna manera particular, incluye amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares, éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares, o dimetilsulfóxido así como también sus mezclas.

20 Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, Compuesto (XIX), cloruro de sulfonilo, la base y similares que se empleen, es preferiblemente de -100 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (XIX), cloruro de sulfonilo, la base y similares que se empleen, se prefiere un período de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

25 (6-1-2) Paso 4A2

A continuación, se describe un paso para obtener el Compuesto (XXI) a partir del Compuesto (XX) (Paso 4A2).

30 En un solvente adecuado, se pueden emplear diversas condiciones reductoras para reducir el grupo sulfonilo del Compuesto (XX) para obtener de ese modo el Compuesto (XXI).

35 El agente reductor puede ser, por ejemplo, un metal, un agente reductor de tipo hidruro, un catalizador de hidrogenación de hidrógeno/catalítico y similares. Por ejemplo, el metal incluye un polvo de hierro, polvo de zinc, una combinación de polvo de zinc y NaI y similares. El agente reductor de tipo hidruro incluye borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio aluminio y similares. El catalizador de hidrogenación catalítico incluye paladio/carbón, hidróxido de paladio/carbón, un platino/carbón, níquel Raney y similares. De ellos, el polvo de metal se emplea preferiblemente, donde lo más preferido es una combinación de polvo de zinc y NaI.

40 El solvente no se limita de manera particular y se puede seleccionar de manera adecuada según el tipo de agente reductor. El solvente puede ser un solvente de tipo éter como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietil éter y similares, un solvente de tipo alcohol como, por ejemplo, metanol, etanol y similares, o un solvente prótico que tenga una relación polar elevada como, por ejemplo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida y similares.

45 La cantidad de agente reductor empleado por mol de Compuesto (XX) es generalmente de 0,5 a 50 moles, y, preferiblemente, de 1 a 20 moles.

50 Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un intervalo de -20 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de -10 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un período de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 3 días.

(6-1-3) Paso 4A3

A continuación se describe un paso para obtener el Compuesto (Id) a partir del Compuesto (XXI) (Paso 4A3).

55 En este paso, el Compuesto (Id) se puede producir mezclando el Compuesto (XXI) con el Compuesto H-X^b en un solvente para efectuar la apertura de anillo del anillo de oxetano del Compuesto (XXI) a fin de producir un grupo metilo halogenado y un grupo hidroxilo terciario.

60 H-X^b denota un ácido halogénico, como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno y similares. El ácido halogénico se puede introducir también en forma de gas y se puede agregar a medida que se disuelve en una solución de solvente orgánico. Es posible agregar un ácido irrelevante a la sal de ácido halogénico (como, por ejemplo, ácido toluensulfónico, ácido metanosulfónico y similares) para obtener así el Compuesto (Id) a partir del Compuesto (XXI).

65 Aunque el solvente empleado no está particularmente limitado, puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, alcoholes como, por ejemplo, metanol y etanol, y éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares.

La cantidad de Compuesto H-X^b empleado por mol de Compuesto (XXI) es generalmente de 0,5 a 50 moles, y, preferiblemente, de 1 a 20 moles.

5 Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, H-X^b y similares que se empleen, se prefiere un intervalo de -20 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de -10 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un período de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

10 (6-2) Paso 4B

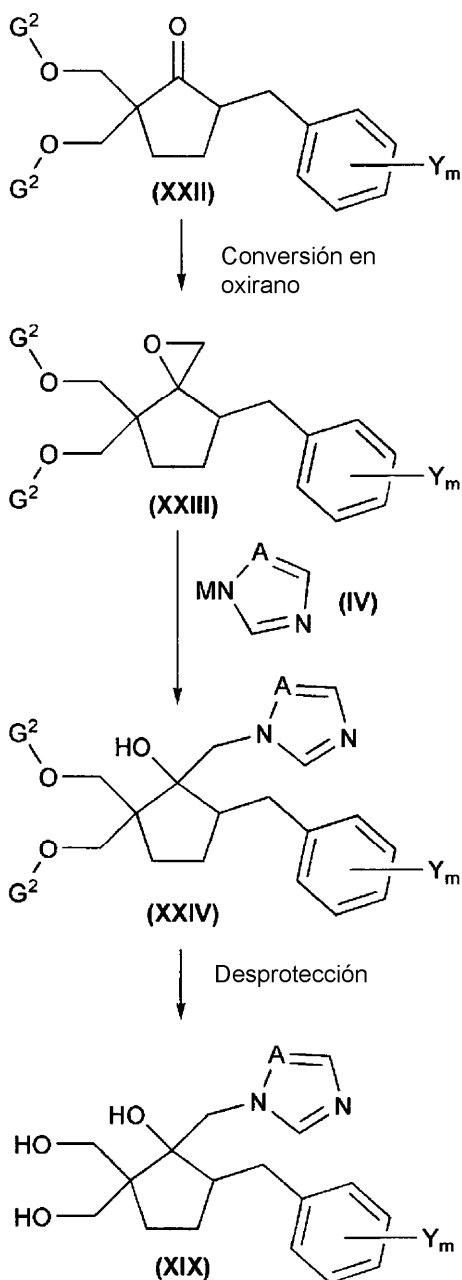
El Compuesto (XIX) empleado en el Paso 4A se puede producir preferiblemente mediante el siguiente método.

15 En primer lugar, un Compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (XXII) que se muestra a continuación (de aquí en adelante mencionado como el "Compuesto (XXII)") se somete a una conversión a un oxirano para obtener un derivado de oxirano representado por la Fórmula (XXIII) que se muestra a continuación ("Compuesto (XXIII)"). Posteriormente, el Compuesto resultante (XXIII) se hace reaccionar con un Compuesto de 1,2,4-triazol o imidazol representado por la Fórmula (IV) que se muestra a continuación ("Compuesto (IV)") para obtener un Compuesto representado por la Fórmula (XXIV) mostrada a continuación ("Compuesto (XXIV)"). Posteriormente, el grupo protector del grupo hidroxilo representado por G en el Compuesto (XXIV) se desprotege, sintetizando de esta forma el Compuesto (XIX). Una serie de estos procedimientos de reacción ("Paso 4B") se encuentra representada por el siguiente Esquema (11).

20

Esquema (11)

[Quim. 26]



5 En la presente memoria, Y, m, A y M son como se han descrito anteriormente.

10 G^2 denota un grupo protector y no se encuentra limitado en forma particular con la condición de que el Compuesto (XIX) se pueda producir a partir del Compuesto (XXIV). El grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo alcoximetilo como por ejemplo, un grupo metoximetilo y un grupo etoximetilo, un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo y un grupo metilo así como también un grupo bencilo sustituido o no sustituido y similares. Dos G^2 's se pueden tomar también juntos para formar un anillo, en cuyo caso el grupo protector puede ser, por ejemplo, acetal de metileno, isopropiliden cetal y similares.

(6-2-1) Paso 4B1

15 Se describe a continuación un paso para someter el Compuesto (XXII) a una conversión a oxirano para obtener el Compuesto (XXIII) (Paso 4B1) en este Paso 4B.

Como primer método sintético para el Compuesto (XXIII), se puede ejemplificar un método que comprende hacer reaccionar el Compuesto (XXII) con un iluro de azufre en un solvente. El iluro de azufre puede ser, por ejemplo, metiluros de sulfonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfonio y similares o metiluros de sulfoxonio como, por ejemplo, metiluro de dimetil sulfoxonio y similares.

5

Los metiluros de sulfonio o los metiluros de sulfoxonio empleados se pueden producir haciendo reaccionar, en un solvente, una sal de sulfonio (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio y similares) o una sal de sulfoxonio (por ejemplo, yoduro de trimetilsulfoxonio, bromuro de trimetilsulfoxonio y similares) con una base.

10

La cantidad de dicho metiluro de sulfonio o metiluro de sulfoxonio empleada por mol de Compuesto (XXII) descrito anteriormente es, preferiblemente de 0,5 a 5 moles, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 2 moles.

15

Aunque el solvente empleado no se encuentra limitado de ningún modo en particular, puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y similares, así como también una mezcla de esos solventes.

20

La base empleada para producir metiluros de sulfonio y metiluros de sulfoxonio no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, y un alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares.

25

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se seleccionan de manera adecuada según los tipos de solventes, el Compuesto (XXII), la sal de sulfonio o la sal de sulfoxonio, la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción está preferiblemente comprendida en un intervalo de -100 °C a 200 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 150 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

30

A continuación se describe otro método sintético (un segundo método sintético) para el Compuesto (XXIII). Específicamente, el Compuesto (XXIII) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XXII) con yoduro de samario y diyodometano en un solvente, y, a continuación por tratamiento del reactivo con una base.

35

Aunque la base no está limitada de ninguna manera en particular y puede ser, por ejemplo, hidróxido de sodio. El yoduro de samario empleado se puede producir haciendo reaccionar un samario metálico con 1,2-diyodoetano o diyodometano en un solvente anhidro. El solvente empleado no se encuentra limitado de ninguna manera particular y puede ser, por ejemplo, un éter como, por ejemplo, tetrahidrofurano y similares.

40

Aunque la cantidad de la base por mol de Compuesto (XXII) no se encuentra particularmente limitada, es preferiblemente de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 6 moles. Cuando se trata con la base, se puede emplear, por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio ya que no se requiere un sistema anhidro.

45

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se pueden seleccionar en forma adecuada según los tipos de solvente, el Compuesto (XXII), la base y similares que se empleen. La temperatura de reacción está preferiblemente comprendida en un intervalo de -100 °C a 150 °C, y, con mayor preferencia, de -50 °C a 100 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

(6-2-2) Paso 4B2

50

A continuación, se describe un paso para hacer reaccionar el Compuesto (XXIII) y el Compuesto (IV) para obtener el Compuesto (XXIV) (Paso 4B2) en este Paso 4B.

El Compuesto (XXIV) se produce mezclando el Compuesto (XXIII) con el Compuesto (IV) en un solvente para formar un enlace carbono-nitrógeno entre el átomo de carbono que conforma el anillo de oxirano en un derivado oxirano (Compuesto (XXIII)) y el átomo de nitrógeno del 1,2,4-triazol o imidazol (Compuesto (IV)).

55

Aunque el solvente empleado no se limita en forma particular, y puede ser, por ejemplo, amidas como, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares.

60

La cantidad de Compuesto (IV) empleada por mol de Compuesto (XXIII) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 5 moles. En caso necesario se puede añadir una base. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (IV) es, preferiblemente, de 0 a 5 moles (con exclusión de 0) en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,5 a 2 moles.

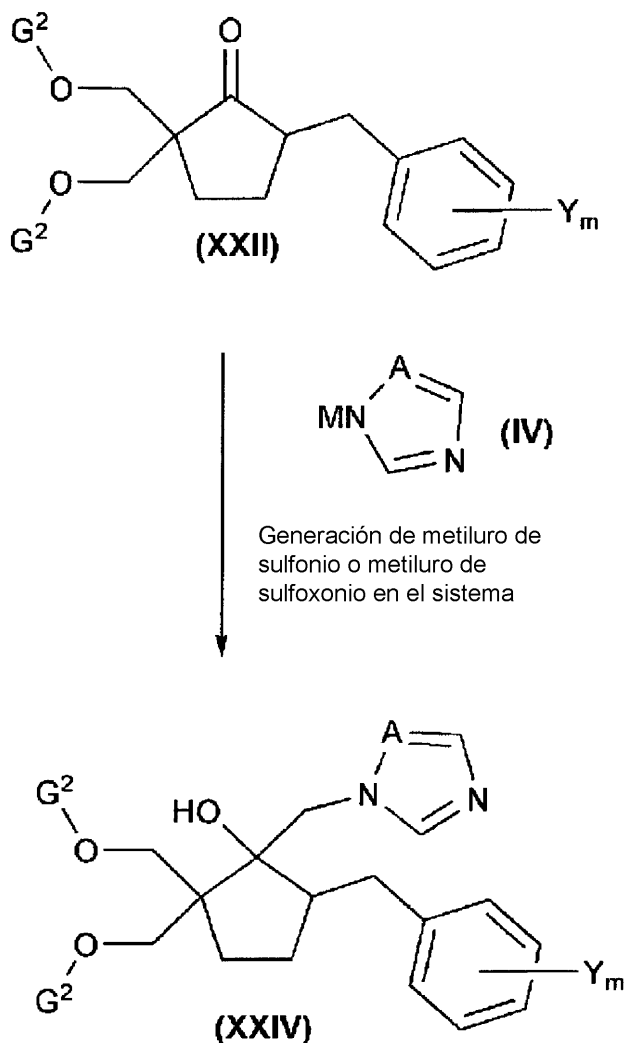
65

Aunque la temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un intervalo de 0 °C a 250 °C, y, con mayor preferencia, de 10 °C a 150 °C. Aunque el tiempo de reacción se puede seleccionar también de manera adecuada según los tipos de solventes, bases y similares que se empleen, se prefiere un período de 0,1 horas a varios días, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 2 días.

Es posible producir el Compuesto (XXIV) mediante la producción del Compuesto (XXII) y, posteriormente, haciendo reaccionar este por pasos con el Compuesto (IV) según lo descrito anteriormente. No obstante, cuando la reacción de conversión a oxirano se lleva a cabo en solitario en el primer método de síntesis descrito anteriormente, se produce un subproducto como, por ejemplo, un derivado de oxetano, dando como resultado una reducción en el rendimiento reducido. Para evitar esta reducción en el rendimiento, se puede realizar una conversión a un azol durante la producción del Compuesto (XXIII) (véase el esquema (12) siguiente).

Esquema (12)

[Quim. 27]



10

En la presente memoria, Y, m, A, G² y M son como se han descrito anteriormente.

15

En este caso, el Compuesto (XXII) y el Compuesto (IV) se disuelven en un solvente polar que tiene un enlace amida, o sulfóxido de dimetilo, o una mezcla solvente de un solvente polar con un alcohol. A continuación, se añade a lo anterior una sal de trimetilsulfonio o una sal de trimetilsulfoxonio y una base de manera intermitente a fin de producir metiluros de sulfonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfonio y similares o metiluros de sulfoxonio como, por ejemplo, metiluro de dimetilsulfoxonio y similares en el sistema de reacción, para llevar a cabo de ese modo la conversión en un azol mientras se permite la producción del Compuesto (XXIII).

20

El solvente empleado aquí no se limita a ninguno en particular. El solvente puede ser, por ejemplo, un solvente polar que tiene un enlace amida como, por ejemplo, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilformamida y similares, o dimetil sulfóxido. El alcohol en la mezcla solvente puede ser, por ejemplo, t-butanol.

25

La base empleada para producir metiluros de sulfonio o metiluros de sulfoxonio no se encuentra particularmente limitada. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal como, por ejemplo, hidruro de sodio y similares, un

alcóxido de un metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio y similares. Es posible utilizar una sal de metal alcalino de 1,2,4-triazol o imidazol.

5 La temperatura de reacción se puede seleccionar de manera adecuada según los tipos de solvente, Compuesto (XXII), sal de sulfonio o sal de sulfoxonio, base y similares que se empleen. El tiempo de reacción es, preferiblemente, de 0,1 horas a varios días, con mayor preferencia de 0,5 horas a 2 días.

10 La cantidad de veces que un haluro de trimetilsulfonio o un haluro de trimetil sulfonio y una base se añaden de manera intermitente no se limita a ninguna en particular con la condición de que esa cantidad de veces permita lograr un objetivo predeterminado. Una cantidad de veces es de 2 a 20 veces, con mayor preferencia 3 a 15. La cantidad total de sal de trimetilsulfonio o sal de trimetilsulfoxonio empleada por mol de Compuesto (XXII) es, preferiblemente, de 0,5 a 5 moles, con mayor preferencia 0,8 a 2 moles.

15 La cantidad de Compuesto (IV) empleada por mol de Compuesto (XXII) es, preferiblemente, de 0,5 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 5 moles. Se prefiere el uso del Compuesto (IV) en el que M es una sal de metal alcalino.

20 Véase la bibliografía de patente 4 para encontrar datos sobre los pasos para llevar a cabo la conversión a un azol mientras se permite la producción del derivado de oxirano durante la producción del derivado de azolilmetilcicloalcanol.

(6-2-3) Paso 4B3

25 A continuación, se describe un paso para desproteger el grupo protector del Compuesto (XXIV) para obtener el Compuesto (XIX) (Paso 4B3) en este Paso 4B.

30 La condición preferida para la desprotección difiere según el tipo de grupo protector. No obstante, en los casos en los que se utiliza un grupo alcoximetilo como, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoxietilo y similares, o un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo, un grupo metilo y similares, o un grupo protector acetal o cetal cíclico como, por ejemplo, metileno acetal, isopropilidén cetal y similares, la desprotección se realiza preferiblemente en un solvente bajo condiciones ácidas que comprenden cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico y similares.

35 El ácido empleado preferiblemente en la desprotección puede ser un hidrógeno halogenado como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno o un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido sulfúrico. Aunque la cantidad empleada no se encuentra particularmente limitada, la cantidad de ácido empleada por mol de Compuesto (XXIV) es, generalmente, 0,5 a 100 moles, y, preferiblemente, 0,8 a 20 moles.

40 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, desde temperatura ambiente a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

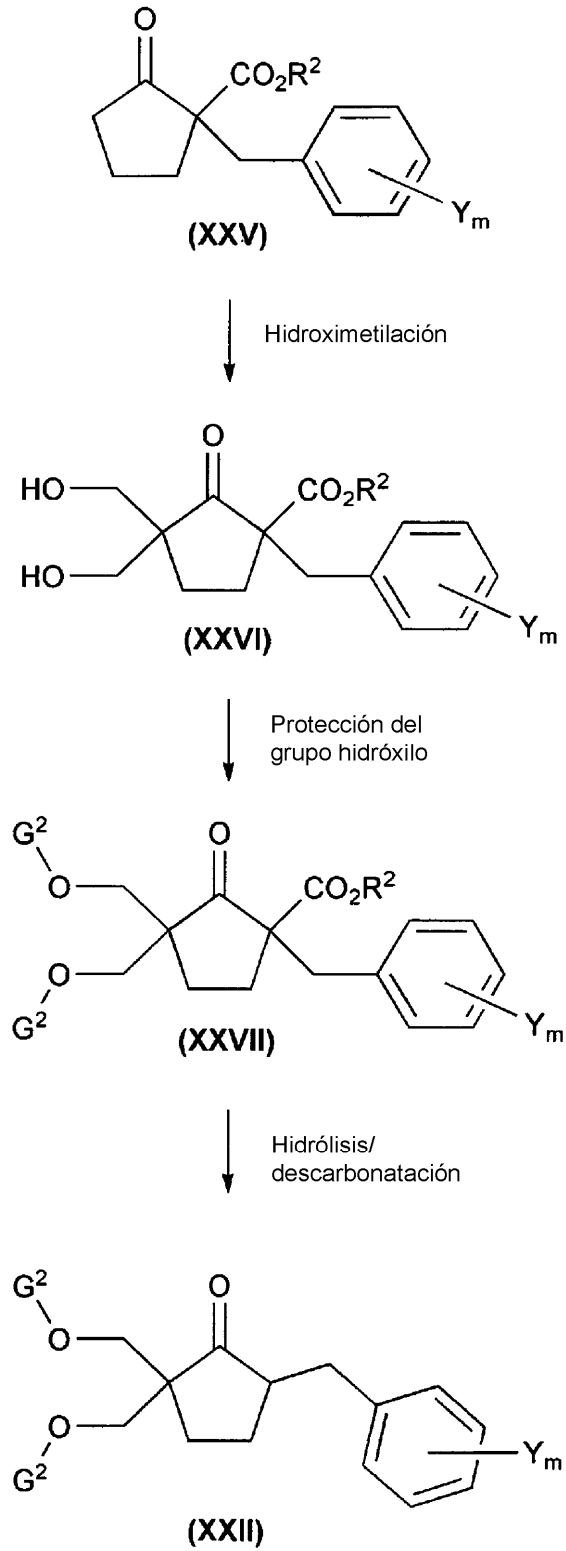
(6-3) Paso 4C

45 El Compuesto (XXII) empleado en el Paso 4B se puede sintetizar preferiblemente mediante el método mostrado a continuación.

50 Así, un compuesto cetoéster representado por la Fórmula (XXV) mostrada a continuación (de aquí en adelante denominado "Compuesto (XXV)") se hidroximetila para obtener un Compuesto representado por la Fórmula (XXVI) que se muestra a continuación ("Compuesto (XXVI)"). Posteriormente, un grupo protector, como, por ejemplo, un grupo metoximetilo o un grupo t-butilo y similares se introduce en el grupo hidroxilo en el Compuesto (XXVI) para efectuar la derivación a un Compuesto representado por la siguiente Fórmula (XXVII) ("Compuesto (XXVII)"). Posteriormente, el Compuesto (XXVII) se hidroliza/descarbonata para obtener un Compuesto de carbonilo representado por la Fórmula (XXII) que se muestra a continuación ("Compuesto (XXII)"). Una serie de estos procedimientos de reacción ("Paso 4C") se encuentra representada por el siguiente Esquema (13).

Esquema (13)

[Quim. 28]



5 En la presente memoria, Y, m, R^2 y G^2 son como se han descrito anteriormente.

(6-3-1) Paso 4C1

Se describe a continuación un paso para bishidroximetilar el Compuesto (XXV) para obtener el Compuesto (XXVI) (Paso 4C1) en este Paso 4C. El Compuesto (XXVI) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (XXV) con formaldehído en presencia de una base en un solvente.

5 La cantidad de formaldehído empleada por mol de Compuesto (XXV) es, preferiblemente, de 0,5 a 20 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,8 a 10 moles.

10 La base puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, un carbonato de un metal alcalino como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, así como también un hidróxido de un metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio y similares. La cantidad de base empleada por mol de Compuesto (XXV) es, preferiblemente, de 0,1 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,2 a 5 moles.

15 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 250 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

El Compuesto (XII) empleado puede ser un compuesto producido mediante un método conocido (por ejemplo, el método descrito en la bibliografía de patente 1).

20 (6-3-2) Paso 4C2

A continuación se describe un paso para introducir un grupo protector en un grupo hidroxilo en el Compuesto (XXVI) para obtener el Compuesto (XXVII) (Paso 4C2) en este Paso 4C.

25 El grupo protector para proteger el grupo hidroxilo no está limitado de manera particular. El grupo protector es, preferiblemente, un grupo alcoximetilo como, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo y similares, o un grupo alquilo inferior como, por ejemplo, un grupo t-butilo y similares. La introducción de estos grupos protectores se realiza en condiciones ácidas. No obstante, se prefiere un método que comprende (a) un intercambio de acetal en el grupo hidroxilo del Compuesto (XXVI) con el uso de un dialquicetal de formaldehído en el caso de introducir un grupo
30 alcoximetilo; (b) la introducción de un grupo protector del grupo hidroxilo en el Compuesto (XXVI) con el uso de isobuteno, que se utiliza preferiblemente en el caso de introducir un grupo t-butilo; (c) se emplea preferiblemente un aldehído o una cetona adecuada con un catalizador ácido cuando se protegen dos grupos hidroxilo con acetal o cetal al mismo tiempo.

35 En primer lugar se describe el caso donde el grupo protector es un grupo alcoximetilo (en el caso (a)).

Como ácido, se puede emplear ácido clorhídrico, ácido fosfórico (que incluye un compuesto que permite la generación de un grupo ácido mediante la adición de un alcohol o agua, como, por ejemplo, pentóxido de difósforo) y un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido orgánico, como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico y similares. El dialquicetal de formaldehído se emplea, preferiblemente, en presencia de un ácido en un solvente o en un sistema exento de solventes. Se
40 prefiere, además, agregar un compuesto que permite eliminar todo alcohol generado, por ejemplo, pentóxido de difósforo.

45 La cantidad de dialquiacetal de formaldehído empleada por mol de Compuesto (XXVI) es, preferiblemente, de 0,5 a 50 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 10 moles. La cantidad de ácido empleado por mol de Compuesto (XXVI) es, preferiblemente, de 0,01 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,05 a 5 moles.

La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 250 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 150 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

50 Cuando el grupo protector es un grupo t-butilo (en el caso de (b)), se prefiere llevar a cabo una reacción del Compuesto (XXVI) con isobuteno en un solvente en presencia de un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético y similares.

55 La cantidad de isobuteno empleada por mol de Compuesto (XXVI) es, preferiblemente, de 0,5 a 100 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 20 moles. La cantidad de ácido empleado por mol de Compuesto (XXVI) es, preferiblemente, de 0,01 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,05 a 5 moles.

60 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

65 Cuando el grupo protector es cetal de isopropilideno (en el caso de (c)), se prefiere realizar una reacción del Compuesto (XXVI) con acetona o dimetilacetal de acetona en un solvente en presencia de un ácido inorgánico como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético y similares.

La cantidad de dimetilacetal de acetona empleada por mol de Compuesto (XXVI) es preferiblemente de 0,5 a 100 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,8 a 20 moles. La cantidad de ácido empleado por mol de Compuesto (XXVI) es, preferiblemente, de 0,01 a 10 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,05 a 5 moles.

5 La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a 200 °C en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es, preferiblemente, 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y con mayor preferencia 0,5 horas a 2 días.

(6-3-3) Paso 4C3

10

A continuación se describe una reacción para hidrolizar/descarbonatar el Compuesto (XXVII) para obtener el Compuesto (XXII) (Paso 4C3) en este Paso 4C.

15

La reacción indicada como Paso 4C4 se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una base en un solvente. La base empleada generalmente incluye una base de metal alcalino como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La cantidad de base empleada por mol Compuesto (XXVII) es, preferiblemente, de 0,1 a 50 moles en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de 0,2 a 20 moles.

20

El solvente puede ser generalmente agua, así como también agua combinada con un alcohol y similares, una composición solvente que consta de solventes que no forman una capa homogénea entre sí (como, por ejemplo, agua-tolueno). Cuando se utiliza un solvente que no forma una capa homogénea, a veces, puede ser preferible utilizar un catalizador de transferencia de fases (por ejemplo, una sal de amonio cuaternario de uso habitual) en el sistema de reacción.

25

La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0 °C a la temperatura de reflujo en los casos habituales, y, con mayor preferencia, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción es, preferiblemente, un período de 0,1 horas a varios días en los casos habituales, y, con mayor preferencia, 0,5 horas a 24 horas.

30

3. Agentes agrohortícolas y agentes protectores de materiales industriales Se describen a continuación las utilidades de los derivados de 2-(hidrocarburo halogenado sustituido)-5-bencil-1-azolimetilciclopentanol de acuerdo con la invención (Compuesto (I)) como agente agrohortícola y como agente protector de materiales industriales (de aquí en adelante, denominado también como “agente agrohortícola y similares”).

35

Dado que el Compuesto (I) tiene un grupo 1,2,4-triazolilo o un grupo imidazolilo, forma una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico o un ácido orgánico, así como también un complejo metálico. De acuerdo con ello, el Compuesto (I) se puede emplear también en forma de una sal de adición de ácido o de complejo metálico.

40

Además, el Compuesto (I) puede tener al menos tres átomos de carbono asimétricos a menos que $(R^a)X^a n^a$ and $(R^b)X^b n^b$ sean los mismos sustituyentes. Por lo tanto, según la composición, se puede encontrar una mezcla de estereoisómeros (enantiómero o diastereómero) o cualquiera de los estereoisómeros. De acuerdo con lo expuesto, al menos uno de estos estereoisómeros se puede emplear también como principio activo de un agente agrohortícola y similares.

(1) Efectos de control sobre enfermedades de los vegetales

45

El Compuesto (I) de la invención presenta un efecto de control sobre una amplia gama de enfermedades de vegetales. Las enfermedades de aplicación se ejemplifican a continuación.

50

Se pueden mencionar, por ejemplo, el óxido de la soja (*Phakopsora pachyrhizi*, *Phakopsora meibomia*), marchitamiento del arroz (*Pyricularia grisea*), manchas marrones del arroz (*Cochliobolus miyabeanus*), roya de la hoja de arroz (*Xanthomonas oryzae*), roya de la vaina del arroz (*Rhizoctonia solani*), putrefacción del tallo del arroz (*Helminthosporium sigmoideum*), enfermedad de bakanae del arroz (*Gibberella fujikuroi*), roya bacteriana de las plántulas de arroz (*Pythium aphanidermatum*), mildiú polvoriento de la manzana (*Podosphaera leucotricha*), costra de la manzana (*Venturia inaequalis*), roya de la flor de la manzana (*Monilinia mali*), mancha de alternaria de la manzana (*Alternaria alternata*), chancro por valsa de la manzana (*Valsa mali*), mancha negra de la pera (*Alternaria kikuchiana*), mildiú polvoriento de la pera (*Phyllactinia pyri*), óxido de la pera (*Gymnosporangium asiaticum*), costra de la pera (*Venturia nashicola*), mildiú polvoriento de la uva (*Uncinula necator*), mildiú aterciopelado de la uva (*Plasmopara viticola*), putrefacción de la uva (*Glomerella cingulata*), mildiú polvoriento de la cebada (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*), óxido del tallo de la cebada (*Puccinia graminis*), rayas de óxido de la cebada (*Puccinia striiformis*), rayas de la cebada (*Pyrenophora graminea*), mancha de la hoja de la cebada (*Rhynchosporium secalis*), mildiú polvoriento del trigo (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*), óxido de la hoja de trigo (*Puccinia recondita*), rayas de óxido del trigo (*Puccinia striiformis*), mancha ocular del trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides*), roya de fusarium del trigo (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), mancha de la gluma del trigo (*Phaeosphaeria nodorum*), roya de la hoja de trigo (*Septoria tritici*), mildiú polvoriento de la calabaza (*Sphaerotheca fuliginea*), antracnosa de la calabaza (*Colletotrichum lagenarium*), mildiú aterciopelado del pepino (*Pseudoperonospora cubensis*), putrefacción por fitoftera del pepino (*Phytophthora capsici*), mildiú polvoriento del tomate (*Erysiphe cichoracearum*), roya temprana del tomate (*Alternaria solani*), mildiú polvoriento de la berenjena (*Erysiphe cichoracearum*), mildiú polvoriento de la frutilla (*Sphaerotheca humuli*), mildiú polvoriento del tabaco (*Erysiphe cichoracearum*), mancha de la hoja por cercospora de la remolacha

65

(*Cercospora beticola*), hollín del maíz (*Ustilaga maydis*), putrefacción marrón de la ciruela (*Monilinia fructicola*), moho gris que afecta a diversas plantas (*Botrytis cinerea*), putrefacción por sclerotinia (*Sclerotinia sclerotiorum*) y similares. Entre estas enfermedades, presenta un efecto superior al metoconazol disponible en el comercio descrito en la bibliografía de patente 1, especialmente contra la roya de la hoja de trigo (*Septoria tritici*) que es una enfermedad fundamental en el trigo (véase el ejemplo experimental 4 descrito más adelante en la memoria descriptiva).

Los ejemplos de vegetales de aplicación pueden ser vegetales silvestres, variedades de vegetales cultivados, plantas y variedades de plantas cultivadas, obtenidas mediante propagación biológica convencional como, por ejemplo, apareamiento heterólogo o fusión de plasma, y vegetales y variedades de vegetales obtenidos mediante ingeniería genética. Las plantas diseñadas por ingeniería genética y las variedades de plantas cultivadas pueden ser, por ejemplo, cultivos resistentes a herbicidas, cultivos resistentes a gusanos que tienen genes productores de proteínas insecticidas integrados en ellos, cultivos resistentes a enfermedades que tienen genes productores de inductores de la resistencia a enfermedades integrados en ellos, cultivos con sabor mejorado, cultivos de producción mejorada, cultivos de conservación mejorada, cultivos de producción mejorada, y similares. Las variedades de plantas cultivadas diseñadas mediante ingeniería genética pueden ser, por ejemplo, las que comprenden marcas comerciales como, por ejemplo, ROUNDUP READY, LIVERTY LINK, CLEARFIELD, YIELDGARD, HERCULEX, BLLGARD y similares.

(2) Efecto promotor del crecimiento de los vegetales

Asimismo, el Compuesto (I) presenta efectos que aumentan el rendimiento y efectos que mejoran la calidad sobre una amplia gama de cultivos y plantas hortícolas mediante la regulación del crecimiento. Estos cultivos pueden ser, por ejemplo, los que se mencionan a continuación.

Trigo, cebada, centeno, arroz, colza, caña de azúcar, maíz, soja, arveja, maní, remolacha, repollo, ajo, rábano, zanahoria, manzana, pera, frutos cítricos como, por ejemplo, mandarina, naranja, limón y similares, durazno, cereza, palta, mango, papaya, pimiento rojo, pepino, melón, frutilla, tabaco, tomate, berenjena, césped, crisantemo, azalea, y otras plantas ornamentales.

(3) Efecto protector de materiales industriales

Además, el Compuesto (I) presenta una excelente capacidad para proteger un material industrial contra una amplia gama de microorganismos peligrosos que invaden este tipo de materiales. Los ejemplos de estos microorganismos se mencionan a continuación.

Microorganismos que deterioran la pulpa/el papel (que incluyen microorganismos formadores de baba) como, por ejemplo, *Aspergillus* sp., *Trichoderma* sp., *Penicillium* sp., *Geotrichum* sp., *Chaetomium* sp., *Cadophora* sp., *Ceratostomella* sp., *Cladosporium* sp., *Corticium* sp., *Lentinus* sp., *Lezites* sp., *Phoma* sp., *Polysticus* sp., *Pullularia* sp., *Stereum* sp., *Trichosporium* sp., *Aerobacter* sp., *Bacillus* sp., *Desulfovibrio* sp., *Pseudomonas* sp., *Flavobacterium* sp. y *Micrococcus* sp.; microorganismos que deterioran las fibras como, por ejemplo, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Curvularia* sp., *Gliomastix* sp., *Memnoniella* sp., *Sarcopodium* sp., *Stachybotrys* sp., *Stemphylium* sp., *Zygorhynchus* sp., *Bacillus* sp. y *Staphylococcus* sp.; hongos que deterioran la leña como, por ejemplo, *Tyromyces palustris*, *Coriolus versicolor*, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Cladosporium* sp., *Chaetomium* sp. y *Trichoderma* sp.; microorganismos que deterioran el cuero como, por ejemplo, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Chaetomium* sp., *Cladosporium* sp., *Mucor* sp., *Paecilomyces* sp., *Pilobus* sp., *Pullularia* sp., *Trichosporon* sp. y *Tricothecium* sp.; microorganismos que deterioran el caucho/plástico como, por ejemplo, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Trichoderma* sp., *Chaetomium* sp., *Myrothecium* sp., *Streptomyces* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp., *Micrococcus* sp., *Serratia* sp., *Margarinomyces* sp. y *Monascus* sp.; microorganismos que deterioran la pintura como, por ejemplo, *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Aureobasidium* sp., *Gliocladium* sp., *Botryodiplodia* sp., *Macrosporium* sp., *Monilia* sp., *Phoma* sp., *Pullularia* sp., *Sporotrichum* sp., *Trichoderma* sp., *Bacillus* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. y *Serratia* sp.

(4) Formulaciones

Una formulación agrohortícola que contiene el Compuesto (I) como principio activo puede contener diversos componentes diferentes al Compuesto (I). La formulación agrohortícola que contiene al Compuesto (I) como principio activo se puede mezclar con un vehículo sólido, un vehículo líquido, un tensioactivo, y otros agentes de formulación auxiliares. La forma farmacéutica de la formulación agrohortícola que contiene el Compuesto (I) como principio activo puede ser, por ejemplo, polvo, polvo humectable, gránulos, concentrado emulsionable y similares.

La formulación agrohortícola puede contener el Compuesto (I) como principio activo en una cantidad de 0,1 a 95% en peso calculado sobre la cantidad total de formulación agrohortícola. El Compuesto (I) como principio activo se encuentra, preferiblemente, en una cantidad de 0,5 a 90% en peso y, con mayor preferencia, de 2 a 80% en peso.

A continuación se ejemplifican los vehículos, diluyentes y tensioactivos empleados como agentes auxiliares de la formulación. Los vehículos sólidos incluyen talco, caolín, bentonina, tierra de diatomeas, carbón blanco, arcilla y similares. Los vehículos líquidos incluyen agua, xileno, tolueno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanona, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, alcoholes y similares. El tensioactivo se puede seleccionar de manera adecuada para conseguir un efecto

determinado. El emulsionante puede ser, por ejemplo, alquilariéter de polioxietileno, monolaurato de polioxietilensorbitán y similares, el agente dispersante puede ser, por ejemplo, sulfonato de lignina, sulfonato de dibutilnaftaleno y similares, y el agente humectante puede ser, por ejemplo, un sulfonato de alquilo, sulfonato de alquilfenilo y similares.

5 La formulación se puede utilizar tal como se encuentra, o se puede utilizar diluida en un diluyente como, por ejemplo, agua hasta alcanzar cierta concentración. La concentración del Compuesto (I) cuando se utiliza diluido es, preferiblemente, de 0,001% a 1,0%.

10 La cantidad de Compuesto (I) para 1 ha del campo agrohortícola como, por ejemplo, una granja, un campo de arroz, una huerta, un invernadero y similares es de 20 a 5000 g, y, con mayor preferencia, de 50 a 2000 g. Dado que esta concentración y la cantidad que se desea utilizar puede variar según la forma farmacéutica, el momento de uso, el método de uso, el lugar de uso, el cultivo de que se trate y similares, la concentración y la cantidad se pueden aumentar o disminuir independientemente de los intervalos mencionados anteriormente.

15 Además, el Compuesto (I) se puede combinar con ingredientes activos, que incluyen bactericidas, insecticidas, acaricidas, herbicidas y similares, como, por ejemplo, aquellos mencionados a continuación, para permitir de ese modo el uso como agente agrohortícola que tiene un rendimiento mejorado.

<Sustancias antibióticas>

20 Acibenzolar-S-metilo, 2-fenilfenol (OPP), azaconazol, azoxistrobin, amisulbrom, bixafen, benalaxil, benomil, bentiavalcarb-isopropilo, bicarbonato, bifenilo, bitertanol, blastidicid-S, borax, mezcla Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bronopol, bupirinato, sec-butilamina, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, quinometionato, cloroneb, cloropicrin, clortalonil, clozolinato, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, debacarb, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobin, diniconazol, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, dodin, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol, enestroburin, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentin, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluorimida, fluoxastrobil, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-AI, fuberidazol, furalaxil, furametpir, fluopicolid, fluopiram, guazatina, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianil, kasugamicin, preparaciones de cobre, como, por ejemplo, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, cobre de oxina, kresoxim-metilo, mancobre, mancozeb, maneb, mandipropamid, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metominostrobil, mildiomicin, miclobutanil, nitrotal-isopropilo, nuarimol, ofurace, oxadixil, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxin, oxitetraciclina, pefurazoato, orisastrobin, penconazol, pencicuron, pentioproprad, piribencarb, ftalida, picoxistrobin, piperalin, polioxin, probenazol, proclozaz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobil, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, quinoxifen, quintoceno, siltiofam, simeconazol, espiroxamina, azufre y formulaciones de azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazen, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinil, tolclfos-metilo, tolifluandil, triadimefon, triadimenol, triazoxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamida, amisulbrom, sedaxan, flutianil, valifenal, ametotradin, dimoxostrobil, metrafenona, hidroxiisoxazol, metasulfocarb y similares.

<Insecticidas/Acaricidas/Nematocidas>

45 Abamectina, acefato, acrinatrin, alanicarb, aldicarb, aletrin, amitraz, avermectina, azadiractin, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metil, azociclotin, Bacillus firmus, Bacillus subtilis, Bacillus thuringiensis, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, benzoximato, bifenazato, bifentrin, bioaletrin, bioresmetrin, bistriflurón, buprofezin, butocarboxim, butoxycarboxim, cadusafos, carbaril, carbofurán, carbosulfan, cartap, CGA50439, clordano, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, clorpirifos, clorpirifos metilo, cromafenozida, clofentezina clothianidin, clorantraniliprol, cumafos, criolite, cianofos, cicloprotrin, ciflutrin, cihalotrin, cihexatin, cipermetrin, cifenotrin, ciromazina, Ciazapir, cienopirafen, DCIP, DDT, deltametrin, demeton-S-metilo, diafentiuron, diazinon, diclorofen, dicloropropeno, diclorvos, dicofof, dicrotofos, diciclanil, diflubenzurón, dimetoato, dimetilvinfos, dinobutón, dinotefurán, emamectin, endosulfan, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etión, etiprol, etofenprox, etoprofos, etoxazol, famfur, fenamifos, fenazaquin, óxido de fenbutatin, fenitrotión, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrin, fenpiroximato, fentión, fenvalerato, fipronil, flonicamid, fluacripirim, flucicloxuron, flucitrinato, flufenoxuron, flumetrin, flupalinato, flubendiamida, formetanato, fostiazato, halfenprox, furatiocarb, halofenozida, gamma-HCH, heptenofos, hexaflumurón, hexitiazox, hidrametilnón, imidacloprid, imiprotrin, indoxacarb, isoprocarb, isoxatión, lufenurón, malatión, mecarbam, metam, metamidofos, metidatió, metiocarb, metomil, metopreno, metotrin, metoxifenoazida, metolcarb, milbemectin, monocrotofos, naled, nicotina, nitenpiram, novalurón, noviflumurón, ometoato, oxamil, oxidemeton metil, paratió, permetrin, fentoato, forato, fosadona, fosmet, fosfamidon, foxim, pirimicarb, pirimifos-metilo, profenofos, propoxur, protiofos, pimetozin, piraclofos, piretrin, piridaben, piridalil, pirimidifen, piriproxifen, pirifluquinazon, piriprol, quinalfos, silafluofen, espinosad, espirodiclofen, espiromesifen, espirotetramat, sulfluramid, sulfotep, SZI-121, tebufenozid, tebufenpirad, tebutipirimfos, tebufenfurón, teclutrin, temefos, terbufos, tetraclorvinpos, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiofanox, tiometon, tolfenpirad, tralometrin, tralopiril, triazamato, triazofos, triclofon, triflumurón, vamidotin, valifenal, XMC, xilicarb, imiciafos, lepimectin y similares.

<Reguladores del crecimiento de los vegetales>

5 Ancimidol, 6-bencilaminopurina, paclobutrazol, diclobutrazol, uniconazol, metilciclopropeno, cloruro de mepicuat, etefón, clormecuat cloruro, inabenfide, prohexadiona y sus sales, trinexapac-etilo y similares. Como hormonas vegetales, ácido jasmónico, brasinosteoides, gibberelin y similares.

10 Los agentes protectores de materiales industriales que contienen el Compuesto (I) como principio activo pueden contener diversos componentes diferentes al Compuesto (I). Los agentes protectores de materiales industriales que contienen el Compuesto (I) como principio activo se pueden tal como se han disuelto o dispersado en un vehículo líquido adecuado o bien se pueden mezclar con un vehículo sólido. Los agentes protectores de materiales industriales que contienen el Compuesto (I) como principio activo pueden contener, además, un emulsionante, un agente dispersante, un agente de esparcimiento, un agente de penetración, un agente humectante, un estabilizante y similares. La forma farmacéutica de los agentes protectores de materiales industriales que contienen el Compuesto (I) como principio activo puede ser, por ejemplo, polvo humectable, polvo, gránulos, comprimidos, pasta, suspensión, pulverización y similares. Los agentes protectores de materiales industriales que contienen el Compuesto (I) como principio activo pueden contener otros biocidas, insecticidas, agentes de prevención del deterioro, y similares.

20 El vehículo líquido puede ser cualquier líquido con la condición de que no reaccione con un principio activo. El vehículo líquido puede ser, por ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo, alcohol de metilo, alcohol de etilo, etilenglicol, celosolve y similares), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona y similares), éteres (por ejemplo, dimetiléter, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano y similares), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, metilnaftaleno y similares), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, gasolina, querosene, aceite de parafina, aceite de máquina, aceite de combustible y similares), amidas de ácidos (por ejemplo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono, y similares), ésteres (por ejemplo, etiléster de ácido acético, éster de glicerina de ácidos grasos y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y similares), y dimetilsulfóxido y similares.

25 El vehículo sólido puede ser, por ejemplo, una micropartícula o un gránulo de arcilla caolín, bentonita, arcilla de ácido, pirofilita, talco, tierra diatomácea, calcita, urea, sulfato de amonio y similares.

30 Los emulsionantes y los agentes dispersantes pueden ser, por ejemplo, jabones, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilarilo, sulfosuccinatos de dialquilo, sales de amonio cuaternario, oxialquilaminas, ésteres de ácidos grasos, tensioactivos basados en óxido de polialquileno, tensioactivos basados en anhidrosorbitol.

35 Cuando el Compuesto (I) se encuentra incluido como principio activo en una formulación, se añade en una cantidad tal como para que la concentración sea de 0,1 a 99,9% en peso respecto a la cantidad total de la formulación, aunque el contenido puede variar según la forma farmacéutica y el objetivo del uso. Cuando se utiliza en la práctica, se combina en forma adecuada con un solvente, diluyente, extensor y similares de manera que la concentración del tratamiento sea generalmente de 0,005 a 5% en peso, y, preferiblemente, 0,01 a 1% en peso.

40 De acuerdo con lo descrito anteriormente, un derivado azol representado por el Compuesto (I) presenta un excelente efecto biocida sobre una gran cantidad de microorganismos que causan enfermedades en los vegetales. Por lo tanto, un agente de control de enfermedades agrohortícolas que incluye el Compuesto (I) como principio activo posee baja toxicidad en seres humanos y animales, se puede manipular de forma segura, y presenta un alto efecto de control sobre una amplia gama de enfermedades de vegetales.

45 (Observaciones)

50 La invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente y puede variar de diversas maneras dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ende, una realización lograda mediante la combinación de medios técnicos con variaciones adecuadas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas estará incluida en el ámbito técnico de la invención.

Ejemplos

55 La invención se realiza a continuación con referencia a los Ejemplos de producción, Ejemplos de formulación, y Ejemplos experimentales. La invención no se limita a los siguientes Ejemplos de producción, Ejemplos de formulación y Ejemplos experimentales a menos que se separen de su ámbito.

<Ejemplo de producción 1>

60 Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-1 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (Producción mediante el Paso 1A del primer método de producción)

65 Bajo atmósfera de argón, ácido (1RS,2RS,3SR)-p-toluenosulfónico 3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentil metiléster (Compuesto n.º II-1 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₃ (R^{b1})X^{b1}n^{b1}

(L^b)p^b=CH₂OTos, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (12,0 mg, 0,0245 mmol) se disolvió en DMF deshidratado (0,24 ml). Se añadió cloruro de litio (10,4 mg, 0,245 mmol) y se agitó durante 1,5 horas a 100 °C. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (2 ml), se lavó con salmuera saturada (0,5 ml × 5). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:2) se empleó en la purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 5,0 mg

Rendimiento: 58%

Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 139 -140 °C

¹H- (400 Hz, CDCl₃) delta:

1,18 (3 H, s), 1,46 (2 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,92 (2 H, m), 2,35 (2 H, m), 3,26 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 4,06 (1 H, s), 4,25 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,98 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,19 (1 H, s).

El Compuesto (I) se puede producir también a partir del Compuesto intermedio (XVI) como se muestra a continuación de acuerdo con el tercer método de producción descrito anteriormente. Como ejemplo, se muestra a continuación la producción de I-1.

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-1 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂CL, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (producción por el paso 3A en el tercer método de producción) (1RS,4SR,5RS)-4-(4-Clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano compuesto n.º XVI-1 (compuesto (XVI), [(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(OR³)p^{a1}] =CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C) (20,79 g, 62,3 mmol) se disolvió en DMF (200 ml) y se calentó hasta 80 °C. Se añadieron cloruro de litio (39,59 g, 934 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (14,20 g, 74,8 mmol) y se agitó durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó por destilación el DMF bajo presión reducida, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener la sustancia deseada.

Producto: 22,24 g

Rendimiento: 95,9%

El punto de fusión y el espectro de RMN del Compuesto I-1 producido en este método concordaron completamente con el del producto sintetizado mediante el método descrito anteriormente.

<Ejemplo de producción 2>

Síntesis de (1RS,2RS,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il metilciclopentanol (Compuesto N.º I-101 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂Cl, (R^b)X^bn^b=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) Bajo atmósfera de argón, ácido (1RS,2SR,3RS)-p-toluenosulfónico 3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentil metiléster (Compuesto N.º II-2 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1}(L^a)p^a=CH₂OTos (R^{b1})X^{b1}n^{b1}(L^b)p^b=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (10,6 mg, 0,0216 mmol) se disolvió en DMF deshidratado (0,21 ml). Se agregó cloruro de litio (9,2 mg, 0,216 mmol) y se agitó durante 3 horas a 100 °C. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (2 ml) y se lavó con salmuera saturada (0,5 ml × 5). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:1) se empleó en la purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 4,6 mg

Rendimiento: 60%

Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 124 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

0,81 (3 H, s), 1,41-1,77 (4 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,42 (1 H, dd, J = 13,6, 4,7 Hz), 2,51 (1 H, dd, J = 13,6, 10,1 Hz), 3,52 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,61 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,98 (1 H, s), 4,24 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,38 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 7,03 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,20 (1 H, s).

<Ejemplo de producción 3>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-2-bromobencil-5-(4-clorobencil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-25 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Br, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) Ácido (1RS,2RS,3SR)-p-

5 toluenosulfónico 3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilmetiléster (Compuesto N.º II-4 (Compuesto (II), (R^a)X^an^a1 (L^a)p^a =CH₃, (R^b)X^bn^b1 (L^b)p^b =CH₂OTos, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (400 mg, 0,8163 mmol) se disolvió en DMF deshidratado (8 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió bromuro de litio (756 mg, 8,706 mmol) y se agitó durante 8 horas a 60 °C. La solución de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (66 ml) y lavó con salmuera saturada (20 ml × 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró. La cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:2) se empleó en la purificación para obtener la sustancia deseada.

10 Producto: 56 mg

Rendimiento: 17%

Descripción: Sólido, p.f. 235-236 °C

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,19 (3 H, s), 1,41-1,53 (2 H, m), 1,65-1,75 (1 H, m), 1,91-2,04 (2 H, m), 2,32-2,41 (2 H, m), 2,96 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 4,09 (1 H, s), 4,23 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,50 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,99 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,18 (1 H, s).

20 <Ejemplo de producción 4>

25 Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-(2cloroetil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-104 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂CH₂Cl, (R^b)X^bn^b=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) Ácido p-toluenosulfónico 2-[(1RS,2SR,3RS)-3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-ilmetil)ciclopentil]etiléster (Compuesto N.º II-3 (Compuesto (II), (R^a)X^an^a1 (L^a)p^a=CH₃, (R^b)X^bn^b1 (L^b)p^b=CH₂CH₂OTos, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (42 mg, 0,084 mmol) se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió cloruro de litio (33 mg, 0,77 mmol) y se agitó durante 4 horas a 80 °C. El solvente se eliminó por destilación y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo:acetato de etilo=1:2) se empleó en la purificación para obtener la sustancia deseada.

30 Producto: 22 mg

35 Rendimiento: 71%

Descripción: Líquido incoloro

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

0,66 (3 H, s), 1,43-1,53 (2 H, m), 1,61-1,74 (2 H, m), 1,83-1,89 (2 H, m), 2,18-2,26 (1 H, m), 2,40 (1 H, dd, J = 13,6, 4,9 Hz), 2,48 (1 H, dd, J = 13,6, 10,0 Hz), 3,46-3,57 (2 H, m), 4,01 (1 H, s), 4,16 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 4,18 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 7,01 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,16 (1 H, s).

45 <Ejemplo de producción 5>

50 Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-trifluorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-65 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=H, (R^b)X^bn^b=CF₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) y (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-trifluorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-365 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=H, (R^b)X^bn^b=CF₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (1) Síntesis del Compuesto intermedio: 7-(4-clorobencil)-4-trifluorometil-1-oxaspiro[2.4]heptano (Compuesto (III), (R^a)X^an^a=H, (R^b)X^bn^b=CF₃, Ym=4-Cl) Bajo flujo de nitrógeno, se combinó THF anhidro (1 ml) con Sm (705 mg, 4,7 mmol), y se añadió una solución de 1,2-diiodoetano (662 mg, 2,3 mmol) disuelta en THF anhidro (2 ml) gota a gota y agitando. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, mientras se enfriaba con hielo, se añadió gota a gota una solución de diyodometano (723 mg, 2,7 mmol) y 5-(4-clorobencil)-2-trifluorometilciclopentanona (Compuesto (V), (R^a)X^an^a=H, (R^b)X^bn^b=CF₃, Ym=4-Cl) (432 mg, 1,6 mmol) disuelta en THF anhidro (2 ml), y se continuó la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una mezcla de solución formada por una solución acuosa de NaOH (NaOH (1,1 g) disuelto en 10 ml de agua) y THF (10 ml), y se continuó la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se combinó con hielo, se neutralizó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y a continuación se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló a presión reducida. Se llevó a cabo una cromatografía en gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=70:1) para purificación para obtener la sustancia deseada.

60 Producto: 111 mg

65 Rendimiento: 24%

Descripción: Aceite amarillo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

5 1,46-2,07 (m, 4 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,57-2,90 (m, 2 H), 2,72 (d, J = 4,8 Hz), 2,90 (d, J = 4,8 Hz), 7,09 (m, 2 H), 7,24 (d, 2 H, J = 8,4 Hz).

10 (2) Síntesis del Compuesto N.º I-65 y el Compuesto N.º I-365 24 mg de hidruro de sodio al 60% (0,60 mmol) lavado con hexano se suspendieron en DMF anhidro (0,4 ml), y se añadieron 39 mg (0,56 mmol) de 1H-1,2,4-triazol mientras se enfriaba con hielo. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de Compuesto (III) (111 mg, 0,38 mmol) sintetizada anteriormente en DMF anhidro (0,6 ml) y se continuó agitando con calentamiento a 95 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera saturada, y, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. A presión reducida, el solvente se eliminó por destilación y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =2:3 a 1:7) para obtener la sustancia deseada.

<Compuesto N.º I-65>

20 Producto: 43 mg

Rendimiento: 31%

Descripción: Aceite naranja amarillento

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,63 (2 H, m), 1,84 (1 H, m), 2,00 (2 H, m), 2,44 (1 H, tipo dd, J = 13,4, 10,4 Hz), 2,57 (1 H, tipo dd, J = 13,4, 10,4 Hz), 2,57 (1 H, tipo dd, J = 13,4, 4,4 Hz), 2,64 (1 H, m), 2,81 (1 H, bs), 4,37 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,42 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 7,08 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 8,01 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

30

<Compuesto N.º I-365>

Producto: 10 mg

35 Rendimiento: 7%

Descripción: Aceite naranja amarillento

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,35 (2 H, m), 1,91 (2 H, m), 2,28 (2 H, m), 2,51 (1 H, m), 3,14 (1 H, de tipo d, J = 10,0 Hz), 3,89 (1 H, bs), 4,28 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 4,39 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 8,02 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H).

40

<Ejemplo de producción 6>

45

Síntesis de (1RS,2RS,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-(2-cloropropenil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-15 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂CCl=CH₂, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) y síntesis de (1RS,2RS,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-(2-cloropropenil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-115 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂CCl=CH₂, (R^b)X^bn^b=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (1) Síntesis de intermediario 7-(4-clorobencil)-4-(2-cloropropenil)-4-metil-1-oxaspiro[2.4]heptano (compuesto (III), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂CCl=CH₂, Ym=4-Cl) Bajo atmósfera de argón, se combinó THF anhidroso (9 ml) con Sm (1,01 g, 6,71 mmol), y después, a temperatura ambiente, se añadió 1,2-diiodoetano (1,05 g, 3,73 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió de -7 °C a -2 °C, y se añadió 2-(2-cloro-2-propenilo)-5-(4-clorobencil)-2-metilciclopentanona (Compuesto (V), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂CCl=CH₂, Ym=4-Cl) disuelto en diyodometano (0,90 g, 0,00168 x 2,0 mol) y THF (5 ml) y se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura. Se añadió a lo anterior una solución acuosa 2N de NaOH (8 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora mientras se enfriaba con hielo. Se añadió una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (8 ml) y, a continuación, se extrajo con hexano (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml), y, a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener la sustancia deseada bruta (0,44 g), que se utilizó en la siguiente reacción sin modificaciones.

55

60

(2) Síntesis del Compuesto N.º I-15 y el Compuesto N.º I-115

65

El compuesto bruto (III) (0,24 g, 0,77 mmol) sintetizado anteriormente se disolvió en DMF (1,5 ml), y se agregó carbonato de potasio (0,108 g, 0,781 mmol) y 1H-1,2,4-triazol (0,053 g, 0,77 mmol), y se agitó a unos 80 °C durante 2 horas y a unos 90 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) y, posteriormente, se repartió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y, a continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera

saturada (50 ml), se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se empleó una columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=2:1 a 1:2) para la purificación para obtener la sustancia deseada.

<Compuesto N.º I-15>

5

Producto: 15 mg

Rendimiento: 4%

10

Descripción: Aceite amarillo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

15

1,11 (3 H, s), 1,40-2,50 (8 H, m), 2,59 (1 H, d., J = 14,0 Hz), 3,82 (1 H, s), 4,23 (1 H, d., J=14,2 Hz), 4,33 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 5,02 (1 H, s), 5,20 (1 H, s), 6,99-7,07 (2 H, m), 7,18 – 7,25 (2 H, m), 8,01 (1 H, s), 8,19 (1 H, s).

<Compuesto N.º I-115>

20

Producto: 60 mg

Rendimiento: 16%

Descripción: Aceite amarillo

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

30

0,75 (3 H, s), 1,40-1,58 (1 H, m), 1,62-1,83 (3 H, m), 2,15 – 2,53 (5 H, m), 3,72 (1 H, s), 4,14 (1 H, d., J = 14,1 Hz), 4,25 (1 H, d., J = 14,1 Hz), 5,12 (1 H, d., J = 1,1 Hz), 5,32 (1 H, d., J = 1,1 Hz), 6,99-7,06 (2 H, m), 7,18 – 7,26 (2 H, m), 7,99 (1 H, s), 8,16 (1 H, s).

Aunque estos isómeros pueden existir en 4 tipos con respecto a la configuración estérica relativa, se produjeron 2 tipos y se consideró que el grupo hidroxilo y el grupo bencilo de la posición 5 se encontraban en la configuración cis según la reactividad con yoduro de samario. De acuerdo con ello, se consideró que el tipo de isómero era C y se asignó a C, aunque existe la posibilidad del tipo de isómero T (Compuesto N.º I-315 y I-415).

35

<Ejemplo de producción 7>

40

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-etil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-36 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) Ácido (1RS,2RS,3SR)-p-Toluenosulfónico 3-(4-clorobencil)-1-etil-2-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentilmetiléster (Compuesto N.º II-4 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂CH₃ (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b=CH₂OTos, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (56,1 mg, 0,111 mmol) se disolvió en DMF (1,1 ml) y se añadió cloruro de litio (47,2 mg, 1,11 mmol). Se agitó a continuación durante 30 minutos a 80 °C. Tras completarse la reacción, se añadió agua y se realizó una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se lavó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=1:3) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

45

Producto: 3,0 mg

50

Rendimiento: 7%

Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 113,0 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

55

0,94 (3 Ht, J = 7,3 Hz), 1,31-1,46 (2 H, m), 1,49 (1 H, dd, J = 13,0, 3,2 Hz), 1,50-1,63 (3 H,m), 1,79-1,80 (1 H, m), 2,13 (1 H, dd, J = 13,0, 11,5 Hz), 2,23-2,31 (1 H, m), 3,50 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 4,03 (1 H, s), 4,09 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 4,34 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,79 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,88 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,21 (1 H, s).

60

<Ejemplo de producción 8>

65

Síntesis de cis-5-(4-clorobencil)-2,2-bis (clorometil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentanol (Compuesto N.º I-203 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂Cl, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) cis-5-(4-Clorobencil)-2,2-bis (metanosulfoniloximetil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º II-5 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂OMs,(R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b=CH₂OMs, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: C)) (73,9 mg, 0,136 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml) y se añadió cloruro de litio (57,8 mg, 1,42 mmol). Se agitó a continuación durante 7 horas a 80 °C. Se añadió

monohidrato del ácido p-toluensulfónico (12,9 mg, 0,68 mmol) y, a continuación, se agitó durante 4 horas más. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=1:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

5

Producto: 9,7 mg

Rendimiento: 18%

10

Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

15

1,45-1,55 (1 H, m), 1,61-1,75 (2 H, m), 1,86-1,95 (1 H, m), 2,26-2,37 (2 H, m), 3,72 (1 H, d, J = 11,7 Hz), 3,73 (1 H, d, J = 11,3 Hz), 3,80 (1 H, d, J = 11,3 Hz), 3,82 (1 H, d, J = 11,7 Hz), 4,30 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 4,54 (1 H, s), 4,78 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 6,93 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,22 (1 H, s).

<Ejemplo de producción 9>

20

Síntesis de (1RS,2SR,5RS)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto N.º I-301 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂ Cl, Ym=4-Cl, A=N, tipo isómero: T)) (1RS,4RS,5RS)-4-(4-clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-2, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (150,1 mg, 0,472 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) y se añadieron cloruro de litio (300,3 mg, 7,08 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (107,7 mg, 0,566 mmol) para realizar a continuación una agitación durante 1,5 horas a 80 °C. Una vez completada la reacción, se eliminó por destilación el DMF a presión reducida, el residuo se combinó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener la sustancia deseada.

30

Producto: 130,1 mg

Descripción: Cristal incoloro. Punto de fusión (p.f.) 133,8 °C

Rendimiento: 77,8%

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

40

1,23 (3 H, s), 1,34-1,43 (1 H, m), 1,61-1,69 (1 H, m), 1,74-1,83 (1 H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,20-2,29 (1 H, m), 2,33 (1 H, t, J = 12,1 Hz), 2,93 (1 H, dd, J = 12,1, 2,8 Hz), 3,56 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 3,63 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 4,19 (1 H, s), 4,47 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,2 Hz), 6,95 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,21 (1 H, s).

<Ejemplo de producción 10>

45

Síntesis de (1RS,2RS,5RS)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto N.º I-401 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₂Cl, (R^b)X^bn^b=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (1RS,2SR,5RS)-5-(4-clorobencil)-2-(p-toluensulfonil)oximetil-2-metil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto N.º II-6 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂OTos, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (215,7 mg, 0,440 mmol) se disolvió en DMF (4 ml), y se añadió cloruro de litio (280 mg, 6,60 mmol). Se realizó a continuación una agitación durante 3,5 horas a 80 °C. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=1:2) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

50

Producto: 34,4 mg

55

Rendimiento: 22,2%

Descripción: Líquido viscoso incoloro

60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,08 (3H, s), 1,29-1,39 (1 H, m), 1,63-1,70 (1 H, m), 1,71-1,82 (2 H, m), 2,16 (1 H, t, J = 12,8 Hz), 2,39-2,46 (1 H, m), 2,80 (1 H, dd, J = 12,8, 3,3 Hz), 3,47 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,62 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,80 (1 H, s), 4,46 (2 H, s), 7,03 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,30 (1 H, s).

65

<Ejemplo de producción 11>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-5-(3-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-74 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=3-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (1RS,4RS,5RS)-4-(3-clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-3, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=3-Cl, A=N, tipo de isómero: C) (370 mg, 1,16 mmol) se disolvió en DFM (7 ml) y se calentó hasta 80 °C. Se añadieron cloruro de litio (589 mg, 13,9 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (264 mg, 1,39 mmol) y se agitó durante 135 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 309 mg

15 Rendimiento: 75,2%

Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

20 1,19 (3 H, s), 1,41-1,53 (2 H, m), 1,66-1,75 (2 H, m), 1,90-1,99 (2 H, m), 2,32-2,41 (2 H, m), 3,24 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 4,10 (1 H, s), 4,26 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,05 (1 H, s), 7,13-7,19 (2 H, m), 8,02 (1 H, s), 8,20 (1 H, s).

25 <Ejemplo de producción 12>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-2-clorometil-5-(4-fluorobencil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-77 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=4-F, A=N, tipo de isómero: C)) (1RS,4RS,5RS)-4-(4-fluorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-4, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=4-F, A=N, tipo de isómero: C) (201,1 mg, 0,667 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadieron cloruro de litio (339,3 mg, 8,00 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (152,3 mg, 0,800 mmol) y se agitó durante 1 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:3) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

35 Producto: 224,3 mg

Rendimiento: 99,6%

40 Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 126,5 °C

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

45 1,18 (3 H, s), 1,41-1,53 (2 H, m), 1,65-1,76 (1 H, m), 1,89-1,98 (2 H, m), 2,28-2,38 (2 H, m), 3,26 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 4,05 (1 H, s), 4,25 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,92 (2 H, t, J = 8,7 Hz), 7,00 (2 H, dd, J = 8,7, 5,5 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,19 (1 H, s).

<Ejemplo de producción 13>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-2-clorometil-5-bencil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-73 (Compuesto (I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=(m=0), A=N, tipo de isómero: C)) (1RS,4SR,5RS)-4-bencil-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-5, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=(m=0), A=N, tipo de isómero: C)) (124,3 mg, 0,439 mmol) se disolvió en DFM (2,5 ml) y se calentó hasta 80 °C. Se añadieron cloruro de litio (223,1 mg, 5,26 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (100,2 mg, 0,526 mmol) y se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener la sustancia deseada.

60 Producto: 92,1 mg

Rendimiento: 65,6%

Descripción: Cristal incoloro. Punto de fusión (p.f.) 94,3 °C

65 RMN ¹H (CDCl₃) delta:

1,18 (3 H, s), 1,40-1,56 (2 H, m), 1,67-1,77 (1 H, m), 1,91-2,04 (2 H, m), 2,34-2,43 (2 H, m), 3,22 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 4,02 (1 H, s), 4,25 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,53 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 7,05 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,16 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,19 (1 H, s).

5 <Ejemplo de producción 14>

Síntesis de (1RS, 2SR, 5SR)-5-(4-clorobencil)-2-clorometil-2-metil-1-imidazol-1-ilmetilciclopentanol ((Compuesto N.º I-244 (Compuesto I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Cl, Ym=4-Cl, A=CH, tipo de isómero: C)) (1RS, 4SR, 5RS)-4-(4-Clorobencil)-1-metil-5-(imidazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-6, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=4-Cl, A=CH, tipo de isómero: C)) (100,4 mg, 0,317 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadieron cloruro de litio (201,5 mg, 47,5 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (72,4 mg, 0,380 mmol). Se agitó durante 1 hora a 80 °C. Se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico adicional (72,4 mg, 0,380 mmol) y se agitó durante 2 horas más. Una vez completada la reacción, se eliminó por destilación el DMF bajo presión reducida, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener la sustancia deseada.

Producto: 79,0 mg

Rendimiento: 70,3%

Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 186,5 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,20 (3 H, s), 1,39-1,53 (2 H, m), 1,70-1,81 (1 H, m), 1,85-1,93 (1 H, m), 1,93 (1 H, dd, J = 13,1, 3,3 Hz), 2,26 (1 H, dd, J = 13,1, 11,2 Hz), 2,34-2,42 (2 H, m), 3,39 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 4,07 (1 H, d, J = 14,5 Hz), 4,31 (1 H, d, J = 14,5 Hz), 6,98 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,08-7,11 (2 H, m), 7,21 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1 H, s).

30 <Ejemplo de producción 15>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-2-bromometil-5-(4-fluorobencil)-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-601 (Compuesto I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Br, Ym=4-F, A=N, tipo de isómero: C)) (1RS,4RS,5RS)-4-(4-fluorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-4, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=4-F, A=N, tipo de isómero: C)) (79,5 mg, 0,264 mmol) se disolvió en DMF (1,6 ml) y se añadieron bromuro de litio (229 mg, 2,64 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (60,2 mg, 0,316 mmol). Se agitó durante 6,5 horas a temperatura ambiente y, a continuación, durante 1,5 horas a 50 °C. Una vez completada la reacción, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en hexano/acetato de etilo para su purificación para obtener la sustancia deseada.

40 Producto: 75,1 mg

Rendimiento: 74,4%

45 Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 130,0 °C

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

1,20 (3 H, s), 1,42-1,53 (2 H, m), 1,65-1,76 (1 H, m), 1,91-1,99 (2 H, m), 2,30-2,42 (2 H, m), 2,95 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 4,08 (1 H, s), 4,23 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,51 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,93 (2 H, t, J = 8,7 Hz), 7,01 (2 H, dd, J = 8,7, 5,4 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,18 (1 H, s).

60 <Ejemplo de producción 16>

Síntesis de (1RS,2SR,5SR)-2-bromometil-5-bencil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º I-602 (Compuesto I), (R^a)X^an^a=CH₃, (R^b)X^bn^b=CH₂Br, Ym=(m=0), A=N, tipo de isómero: (1RS,4SR,5RS)-4-bencil-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-5, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a=CH₃, Ym=(m=0), A=N, tipo de isómero: C)) (50,0 mg, 0,176 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadieron bromuro de litio (183,9 mg, 2,12 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (40,3 mg, 0,212 mmol) y se agitó a 50 °C durante 1 hora, a continuación, temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, el residuo se combinó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener la sustancia deseada.

65 Producto: 28,1 mg

Rendimiento: 43,7%

Descripción: Cristal incoloro. Punto de fusión (p.f.) 103,3 °C

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

5

1,20 (3 H, s), 1,45-1,58 (2 H, m), 1,67-1,78 (1 H, m), 1,93-2,01 (1 H, m), 2,03-2,17 (1 H, m), 2,35-2,46 (2 H, m), 2,92 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 4,05 (1 H, s), 4,24 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,50 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,15 (1 H, t, J = 7,3 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,18 (1 H, s).

10

Los Compuestos (I) mencionados en la Tabla 14 que se muestra a continuación se sintetizaron según métodos análogos a los ejemplos de producción descritos anteriormente.

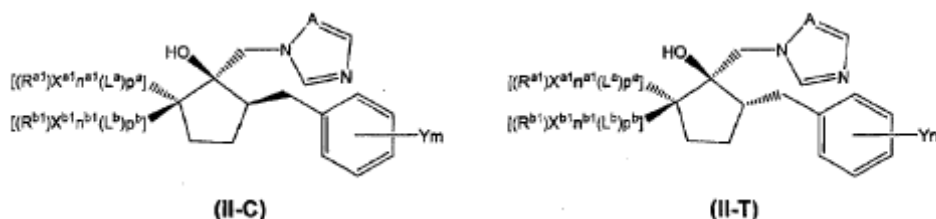
[Tabla 14]

N.º de Compuesto	Descripción	RMN. ¹ H(400 MHz, CDCl ₃)δ
I-97	Cristal incoloro m.p. 76,5 °C	0,94(3H, t, J=7,4 Hz), 1,34-1,51(2H, m), 1,52-1,64(4H, m), 1,80-1,88(1H, m), 2,17(1H, dd, J= 13,0, 11,4 Hz), 2,26-2,34(1H, m), 3,50(1H, d, J= 11,3 Hz), 4,05(1H, s), 4,11(1H, d, J=11,3 Hz), 4,34(1H, d, J= 14,1 Hz), 4,79(1H, d, J= 14,1 Hz), 6,96(2H, d, J= 7,0 Hz), 7,13(1H, t, J= 7,3 Hz), 7,18-7,23(2H, m), 8,01(1H, s), 8,22(1H, s).
I-86	Cristal incoloro m.p. 100,2 °C	1,18(3H, s), 1,41-1,57(2H, m), 1,63-1,74(1H, m), 1,91-2,10(2H, m), 2,36-2,47(2H, m), 3,22(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,59(1H, d, J= 10,8 Hz), 4,29(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,30(1H, s), 4,56(1H, d, J= 14,2 Hz), 6,94-6,99(1H, m), 7,01(1H, td, J= 7,5, 1,2 Hz), 7,09(1H, td, J= 7,5, 1,8 Hz), 7,12-7,19(1H, m), 8,01(1H, s), 8,20(1H, s).
I-79	Sólido blanco m.p. 117 °C	1,19(3H, s), 1,41-1,52(2H, m), 1,66-1,76(1H, m), 1,91-1,99(2H, m), 2,30-2,41(2H, m), 3,29(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,58(1H, d, J= 10,8 Hz), 4,07(1H, s), 4,27(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,56(1H, d, J= 14,2 Hz), 7,04-7,10(4H, m), 8,02(1H, s), 8,20(1H, s).
I-80	Cristal incoloro m.p. 138,5 °C	1,18(3H, s), 1,41-1,52(2H, m), 1,71-1,76(1H, m), 1,90-2,02(2H, m), 2,29(3H, s), 2,31-2,37(2H, m), 3,20(1H, d, J=10,8 Hz), 3,57(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,97(3H, s), 4,24(1H, d, J=14,2 Hz), 4,51(1H, d, J= 14,2 Hz), 6,95(2H, d, J= 7,9 Hz), 7,05(2H, d, J= 7,9 Hz), 8,00(1H, s), 8,18(1H, s).
I-174	Sólido blanco m.p. 114 °C	0,81(3H, s), 1,48-1,55(1H, m), 1,66-1,96(3H, m), 2,32-2,54(3H, m), 3,53(1H, d, J= 11,1 Hz), 3,63(1H, d, J= 11,1 Hz), 4,06(1H, s), 4,26(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,39(1H, d, J=14,2 Hz), 6,98(1H, d, J= 6,9 Hz), 7,10(1H, brs), 7,13-7,20(2H, m), 7,99(1H, s), 8,22(1H, s).
I-374	Cristal incoloro	1,24(3H, s), 1,36-1,45(1H, m), 1,63-1,69(1H, m), 1,77-1,20(1H, m), 2,27-2,37(2H, m), 3,33(1H, dd, J= 9,5, 2,3 Hz), 3,57(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,66(1H, d, J= 10,8 Hz), 4,36(1H, s), 4,47(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,61(1H, d, J= 14,2 Hz), 6,92(1H, dt, J= 6,4, 2,1 Hz), 7,06(1H, brs), 7,14-7,27(2H, m), 7,97(1H, s), 8,21(1H, s).
I-88	Sólido blanco m.p. 123 °C	1,18(3H, s), 1,41-1,47(2H, m), 1,63-1,69(1H, m), 1,91-1,99(2H, m), 2,36-2,39(2H, m), 3,26(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,58(1H, d, J= 10,8 Hz), 4,29(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,34(1H, s), 4,57(1H, d, J= 14,2 Hz), 6,70-6,78(2H, m), 7,01-7,07(1H, m), 8,02(1H, s), 8,20(1H, s).
1-82	Aceite viscoso incoloro	1,20(3H, s), 1,44-1,49(1H, m), 1,74-1,83(1H, m), 1,93-2,05(2H, m), 2,37-2,46(2H, m), 3,24(1H, d, J= 10,8 Hz), 3,59(1H, d, J= 10,8 Hz), 4,05(1H, s), 4,28(1H, d, J= 14,2 Hz), 4,55(1H, d, J= 14,2 Hz), 7,13(2H, d, J= 8,2 Hz), 7,32(1H, t, J= 7,3 Hz), 7,42(2H, dd, J= 7,6, 7,3 Hz), 7,47(2H, d, J= 8,2 Hz), 7,55(2H, d, J= 7,1 Hz), 8,02(1H, s), 8,20(1H, s).

15

Los Compuestos intermedios (II) empleados anteriormente se producen como se describe a continuación.

[Quím. 29]



20

[Tabla 15]

N.º de Compuesto	(R ^{a1})X ^{a1} n ^{a1} (L ^a)p ^{a 4})	(R ^{b1})X ^{b1} n ^{b1} (L ^b)p ^{b 5})	Ym ³)	A	Tipo
II-1	CH ₃	CH ₂ OTos	4-Cl	N	C
II-2	CH ₂ OTos	CH ₃	4-Cl	N	C
II-3	CH ₂ CH ₂ OTos	CH ₃	4-Cl	N	C

II-4	CH ₂ CH ₃	CH ₂ OTos	4-Cl	N	C
II-5	CH ₂ OMs	CH ₂ OMs	4-Cl	N	C
II-6	CH ₂ OTos	CH ₃	4-Cl	N	T

Las Tablas se pueden comprender según se describe a continuación.

4): (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a se indica como sustituyente único. A menos que R^{a1} sea un átomo de hidrógeno, se deberá entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a sirve para unión al anillo de ciclopentano del Compuesto (II). Por ejemplo, en el Compuesto N.º II-1, (R^{a1})=grupo metilo, n^{a1}=0, p^a=0.5): (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b se indica como sustituyente único. A menos que R^{b1} sea un átomo de hidrógeno, se deberá entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de (R^{a1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b sirve para unión al anillo de ciclopentano del Compuesto (II). Por ejemplo, en el Compuesto N.º II-1, (R^{b1})=grupo metilo, n^{b2}=0, L^b=OTos, p^b=1.3): El número que aparece antes del guion “-” indica la posición de unión cuando se considera que el átomo de carbono que se une al átomo de carbono unido al anillo de ciclopentano está en posición 1 en caso que posea un sustituyente en un anillo de fenilo.

<Ejemplo de producción de referencia 1>

3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilmetiléster del ácido (1RS,2RS,3SR)-p-toluensulfónico (Compuesto N.º II-1 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₃, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₂OTos, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) Bajo una atmósfera de argón, hidruro de sodio (73 mg (60%, 1,83 mmol) se lavó con hexano y, a continuación, se suspendió en THF deshidratado (4 ml) y se enfrió con hielo/agua. Posteriormente, (1RS,2RS,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-hidroximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º VI-1 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₃, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₂OH, Ym=4-Cl, A=N A=N, tipo de isómero: C)) (510 mg, 1,52 mmol) disuelto en THF deshidratado (5 ml) se añadió gota a gota. Tras regresar a la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos. Tras otro enfriamiento con hielo/agua, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (380 mg, 1,97 mmol) y se continuó la agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (20 ml), se detuvo la reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y, a continuación, se concentró. Se utilizó cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo =2:3) para la purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 0,41 g

Rendimiento: 55%

Descripción: Sólido blanco, p.f. 69 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

1,09 (3 H, s), 1,24-1,30 (1 H, m), 1,35-1,45 (1 H, m), 1,60-1,80 (3 H, m), 2,16-2,32 (2 H, m), 3,85 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 3,97 (s, 1 H), 3,99 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 4,23 (1 H, d, J = (14,2 Hz), 4,43 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,91 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,17 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,16 (1 H, s).

<Ejemplo de producción de referencia 2>

Síntesis de 3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilmetil éster del ácido (1RS,2SR,3RS)-p-toluensulfónico (Compuesto N.º II-2 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂OTos, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) Bajo una atmósfera de argón, (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-hidroximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º VI-2 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₂OH, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (0,205 g, 0,610 mmol) se disolvió en THF deshidratado y, mientras se enfriaba con hielo, se añadió hidruro de sodio (18 mg, 0,733 mmol) y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A lo anterior se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (0,140 g, 0,733 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidruro de sodio (12 mg, 0,51 mmol) y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron agua (5 ml) y acetato de etilo (25 ml) y se realizó una extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (5 ml × 3), se secó a continuación con sulfato de sodio anhidro, y, a continuación, se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=1:1) se empleó en la purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 0,21 g

Rendimiento: 69%

Descripción: Sólido blanco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

0,40 (3 H, s), 1,27 (1 H, m), 1,50-1,71 (3 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,65 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 3,64 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 4,01 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 4,21 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,44 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,84 (1 H, s), 7,08 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,36 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,32 (1 H, s).

<Ejemplo de producción de referencia 3>

5 Síntesis de 2-[(1RS,2SR,3RS)-3-(4-clorobencil)-2-hidroxi-1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentil]etiléster del ácido
 p-toluensulfónico (Compuesto N.º II-3 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂CH₂OTos, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₃,
 Ym=4-Cl, A=N tipo de isómero: C)) (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-hidroxi-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-
 10 ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º VI-3 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₂CH₂OH, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₃,
 Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (32,4 mg, 0,089 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadieron cloruro de p-
 toluensulfonilo (14,7 mg, 0,085 mmol), hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite) (3,1 mg, 0,077 mmol) y se
 continuó con agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Se agitó durante 3,5 horas en un baño de aceite a
 35 °C y, a continuación, se añadió hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite) (0,5 mg, 0,013 mmol) y se agitó
 durante 30 minutos más. Una vez completada la reacción, la solución se vertió en hielo/agua con cloroformo. La capa
 orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio y salmuera saturada y, a continuación, se secó con
 sulfato de sodio y el solvente se eliminó por destilación para obtener la sustancia bruta deseada.

15 Producto: 44,3 mg

Rendimiento: 69%.

20 Descripción: Sólido blanco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

25 0,59 (3 H, s), 1,36-1,47 (2 H, m), 1,54-1,69 (2 H, m), 1,76 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,10-2,20 (1 H, m), 2,38 (1 H, dd, J = 13,7,
 5,1 Hz), 2,43-2,47 (1 H, m), 2,44 (3 H, s), 3,94 (1 H, s), 4,06-4,22 (3 H, m), 4,30 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 6,99 (1 H, d, J =
 8,4 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (1 H, s), 8,11 (1 H, s).

<Ejemplo de producción de referencia 4>

30 Síntesis de 3-(4-clorobencil)-1-etilo-2-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentilmetiléster del ácido (1RS,2RS,3SR)-p-
 toluensulfónico (Compuesto N.º II-4 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂CH₃, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₂OTos, Ym=4-
 Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (1RS,2RS,5SR)-5-(clorobencil)-2-etilo-2-hidroximetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol
 (Compuesto N.º VI-4 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₂CH₃, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₂OH, Ym=4-Cl, A=N, tipo de
 35 isómero: C)) (62,3 mg, 0,178 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió hidruro de sodio (7,9 mg, 0,198 mmol) y se agitó
 a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió hasta -15 °C, se añadió cloruro de tosilo (40,8 mg, 0,214 mmol) y se
 agitó durante 1,5 horas mientras se atemperaba a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió
 agua y se extrajo la solución se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó con
 sulfato de sodio anhidro y, posteriormente, el solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en
 columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=2:3) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

40 Producto: 57,6 mg

Rendimiento: 64,2%

45 Descripción: Espuma blanca

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

50 0,82 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,30-1,40 (1 H, m), 1,42-1,50 (3 H, m), 1,50-1,61 (1 H, m), 1,67-1,77 (1 H, m), 2,10 (1 H, dd,
 J = 14,6, 11,4 Hz), 2,19-2,27 (1 H, m), 2,47 (3 H, s), 3,91 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 3,97 (1 H, s), 4,31 (1 H, d, J = 14,2 Hz),
 4,32 (1 H, d, J = 9,5 Hz), 4,52 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,86 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2 H, d, J =
 8,0 Hz), 7,81 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,16 (1 H, s).

<Ejemplo de producción de referencia 5>

55 Síntesis de cis-5-(4-clorobencil)-2,2-bis (metansulfoniloximetil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentanol (Compuesto N.º
 II-5 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂OMs, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₂OMs, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C))

60 cis-5-(4-Clorobencil)-2,2-bis (hidroximetil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentanol (Compuesto N.º VI-5 (Compuesto (VI),
 (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₂OH, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₂OH, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (50,0 mg, 0,142 mmol) se
 disolvió en THF (1,5 ml), se añadió trietilamina (0,0598 ml, 0,426 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de
 hielo. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfónico (0,0246 ml, 0,341 mmol) y se agitó durante 3 horas mientras se
 atemperaba a la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo.
 Se lavó con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro.
 65 El solvente se eliminó por destilación y el residuo se secó a vacío para obtener la sustancia bruta deseada.

Producto bruto: 76,9 mg

Rendimiento bruto: 107%

5 Descripción: Líquido viscoso incoloro
RMN ¹H (CDCl₃) delta:

10 1,48-1,58 (1H, m), 1,59-1,73 (2 H, m), 1,87-1,96 (1 H, m), 2,22-2,34 (2 H, m), 2,53 (1 H, dd, J = 12,7, 9,5 Hz), 2,97 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,92 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 4,15 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 4,20 (1 H, d, J = 9,9 Hz), 4,25 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 4,28 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 5,18 (1 H, s), 7,02 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,34 (1 H, s).

<Ejemplo de producción de referencia 6>

15 Síntesis de (1RS,2SR,5RS)-5-(4-clorobencil)-2-(p-toluensulfonyl)oximetil-2-metil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto N.º II-6 (Compuesto (II), (R^{a1})X^{a1}n^{a1} (L^a)p^a=CH₂OTos, (R^{b1})X^{b1}n^{b1} (L^b)p^b R^{b1}=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (1RS,2SR,5SR)-5-(4-clorobencil)-2-hidroxietilo-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto N.º VI-2 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)p^{a1}=CH₂OH, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)p^{b1}=CH₃, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)) (200 mg, 0,596 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió hidruro de sodio (23,8 mg, 0,596 mmol) y se agitó a 50 °C durante 40 minutos. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadió cloruro de p-toluensulfonylo (125 mg, 0,656 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación, se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y a continuación el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=1:3) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

25 Producto: 242,8 mg

Rendimiento: 83,2%

30 Descripción: Sólido incoloro

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

35 0,75 (3 H, s), 1,21-1,30 (1H, m), 1,49-1,57 (1 H, m), 1,63-1,77 (2 H, m), 2,18 (1 H, t, J = 12,8 Hz), 2,38-2,46 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,84 (1 H, dd, J = 12,8, 3,9 Hz), 3,74 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 3,98 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 4,35 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,43 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,56 (1 H, s), 6,99 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,28 (1 H, s).

40 Los Compuestos intermedios (VI) empleados anteriormente se pueden producir por medio del Ejemplo de producción de referencia 7, descrito a continuación, y por métodos análogos así como también por los métodos conocidos de las referencias.

<Ejemplo de producción de referencia 7>

45 Síntesis de 5-(4-clorobencil)-2-hidroximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (1) Síntesis del Compuesto intermedio éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3-metil-3-hidroximetil-2-oxociclopentan carboxílico (Compuesto N.º XI-1 (Compuesto (XI), R¹=CH₃, R²=CH₃, Ym=4-Cl)) Al éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3-metil-2-oxociclopentan carboxílico (1,12 g, 4,0 mmol) se añadieron una disolución acuosa de formaldehído al 37% (0,90 ml, 12 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol), se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =3:2), y se obtuvo el Compuesto del título en forma de dos isómeros.

55 Isómero (a)

Producto: 227 mg

Rendimiento: 18%

60 Descripción: Aceite incoloro

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

65 1,10 (3 H, s), 1,69 (1 H, brdd, J = 7,2, 4,6 Hz), 1,72-1,78 (1 H, m), 1,84-1,91 (1 H, m), 1,91-2,00 (1 H, m), 2,39-2,47 (1 H, m), 3,00 (1 H, d, J = 13,9 Hz), 3,20 (1 H, d, J = 13,9 Hz), 3,25 (1 H, dd, J = 10,8, 4,6 Hz), 3,45 (1 H, dd, J = 10,8, 7,2 Hz), 3,73 (3 H, s), 7,09 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2 H, d, J = 8,5 Hz).

Isómero (b)

Producto: 953 mg

Rendimiento: 76%

Descripción: Sólido blanco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

0,71 (3 H, s), 1,46 (1 H, ddd, J = 12,9, 7,2, 3,0 Hz), 1,88-1,95 (1 H, m), 1,92 (1 H, brs), 2,04-2,15 (1 H, m), 2,38 (1 H, ddd, J = 13,3, 7,2, 3,0 Hz), 3,14 (2 H, s), 3,45 (1 H, dd, J = 10,9, 5,7 Hz), 3,63 (1 H, dd, J = 10,9, 6,8 Hz), 3,72 (3 H, s), 7,05 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,5 Hz).

Se emplearon métodos de producción similares para sintetizar los Compuestos (XI) mencionados en la Tabla 16 que se muestra a continuación.

[Tabla 16-A]

N.º de Compuesto	R ¹	R ²	Ym	Descripción	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ
XI-2 Isómero-(a)	CH ₃	CH ₃	4-F	Sólido blanco	0,68(3H, s), 1,45(1H, ddd, J= 12,7, 7,1, 3,0 Hz), 1,88-1,98(2H, m), 2,04-2,13(1H, m), 2,38(1H, ddd, J= 13,2, 7,1, 3,0 Hz), 3,12(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,16(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,45(1H, dd, J= 11,0, 5,8 Hz), 3,62(1H, dd, J= 11,0, 6,9 Hz), 3,72(3H, s), 6,95(2H, t, J= 8,7 Hz), 7,08(2H, dd, J= 8,7, 5,4 Hz).
XI-2 Isómero-(b)	CH ₃	CH ₃	4-F	Líquido viscoso incoloro	1,10(3H, s), 1,65-1,70(1H, m), 1,72(1H, dt, J= 13,3, 7,3 Hz), 1,80-1,88(1H, m), 1,98(1H, dt, J= 13,6, 7,3 Hz), 2,37-2,45(1H, m), 3,03(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,18(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,22(1H, dd, J=10,8, 4,6 Hz), 3,42(1H, dd, J= 10,8, 7,3 Hz), 3,73(3H, s), 6,95(2H, t, J= 8,7 Hz), 7,12(2H, dd, J= 8,7, 5,5 Hz).
XI-3 Isómero-(a)	CH ₃	CH ₃	3-C1	Líquido viscoso incoloro	0,72(3H, s), 1,46(1H, ddd, J= 12,9, 7,1, 3,0 Hz), 1,68-1,93(1H, m), 2,00-2,05(1H, m), 2,06-2,17(1H, m), 2,39(1H, ddd, J= 13,3, 7,1, 3,0 Hz), 3,12(1H, d, J= 13,7 Hz), 3,16(1H, d, J= 13,7 Hz), 3,46(1H, dd, J= 10,9, 5,5 Hz), 3,63(1H, dd, J= 10,9, 6,7 Hz), 3,72(3H, s), 6,99(1H, d, J= 6,2 Hz), 7,11(1H, s), 7,17-7,23(2H, m).
XI-3 Isómero-(b)	CH ₃	CH ₃	3-C1	Líquido viscoso incoloro	1,10(3H, s), 1,72-1,79(2H, m), 1,84-2,04(2H, m), 2,39-2,46(1H, m), 3,01(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,21(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,25(1H, dd, J= 10,8, 4,5 Hz), 3,46(1H, dd, J= 10,8, 7,1 Hz), 3,73(3H, s), 7,03(1H, d, J= 6,1 Hz), 7,16(1H, s), 7,18-7,23(2H, m).
XI-4 Isómero-(a)	CH ₃ CH ₂	CH ₃	4-C1	Líquido viscoso incoloro	0,75(3H, t, J= 7,5 Hz), 1,10(1H, dq, J= 14,5, 7,5 Hz), 1,33(1H, dq, J= 14,5, 7,5 Hz), 1,65-1,71(1H, m), 1,79-1,86(1H, m), 1,87-1,98(2H, m), 2,36-2,43(1H, m), 3,02(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,20(1H, d, J=13,8 Hz), 3,47(1H, dd, J= 11,0, 4,5 Hz), 3,63(1H, dd, J= 11,0, 7,3 Hz), 3,71(3H, s), 7,04(2H, d, J= 8,5 Hz), 7,23(2H, d, J= 8,5 Hz).
XI-4 Isómero-(b)	CH ₃ CH ₂	CH ₃	4-C1	Líquido viscoso incoloro	0,81(3H, t, J= 7,5 Hz), 1,45-1,65(2H, m), 1,67-1,76(2H, m), 1,85-1,95(2H, m), 2,37-2,45(1H, m), 2,99(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,23(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,26(1H, dd, J= 10,8, 4,0 Hz), 3,51(1H, dd, J=10,8, 7,6 Hz), 3,71(3H, s), 7,07(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,23(2H, d, J=8,4 Hz).
XI-5 Isómero-(a)	CH ₃	CH ₃	2-F	Líquido viscoso incoloro	0,74(3H, s), 1,50(1H, ddd, J= 12,9, 7,1, 3,0 Hz), 1,85-1,99(2H, m), 2,03-2,14(1H, m), 2,38(1H, ddd, J= 13,5, 7,1, 3,0 Hz), 3,10(1H, dd, J= 13,8, 1,5 Hz), 3,39(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,46(1H, dd, J= 11,0, 5,6 Hz), 3,63(1H, dd, J= 11,0, 6,8 Hz), 3,73(3H, s), 6,99-7,06(2H, m), 7,08-7,14(1H, m), 7,17-7,25(1H, m).
XI-5 Isómero -(b)	CH ₃	CH ₃	2-F	Líquido viscoso incoloro	1,11(3H, s), 1,72-1,80(1H, m), 1,86-2,0(3H, m), 2,40-2,48(1H, m), 3,09(1H, dd, J= 14,0, 1,2 Hz), 3,25(1H, dd, J= 10,9, 4,5 Hz), 3,33(1H, dd, J= 14,0, 1,2 Hz), 3,44(1H, dd, J= 10,9, 7,3 Hz), 3,74(3H, s), 6,987,07(2H, m), 7,15-7,25(2H, m).

[Tabla 16-B]

N.º de Compuesto	R ¹	R ²	Ym	Descripción	RMN- ¹ H(400 MHz, CDCl ₃)δ
XI-6 Isómero(a)	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	Líquido viscoso incoloro	0,68(3H, s), 1,43-1,49(1H, m), 1,88-1,95(1H, m), 1,98-2,01(1H, m), 2,08-2,16(1H, m), 2,36-2,42(1H, m), 3,17(2H, s), 3,45(1H, dd, J= 10,9, 5,7 Hz), 3,63(1H, dd, J= 11,0, 6,8 Hz), 3,72(3H, s), 7,10-7,16(4H, m).
XI-6 Isómero(b)	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	Líquido viscoso incoloro	1,10(3H, s), 1,72-1,80(2H, m), 1,88-2,00(2H, m), 2,38-2,46(1H, m), 3,02(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,24(1H, d, J= 13,9 Hz), 3,26(1H, dd, J= 10,7, 4,6 Hz), 3,47(1H, dd, J= 10,7, 7,0 Hz), 3,73(3H, s), 7,10-7,20(4H, m).
XI-7 Isómero(a)	CH ₃	CH ₃	4CH ₃	Líquido viscoso incoloro	0,69(3H, s), 1,391,44(1H, m), 1,91-1,99(1H, m), 2,03-2,11(1H, m), 2,15-2,18(1H, m), 2,30(3H, s), 2,33-2,39(1H, m), 3,13(2H, s), 3,45(1H, dd, J= 10,9, 5,2 Hz), 3,61(1H, dd, J= 11,0, 6,5 Hz), 3,71(3H, s), 6,98(2H, d, J= 8,0 Hz), 7,05(2H, d, J= 7,9 Hz).
XI-7 Isómero(b)	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	Líquido viscoso incoloro	1,09(3H, s), 1,67-1,83(3H, m), 1,98-2,05(1H, m), 2,30(3H, s), 2,31-2,43(1H, m), 3,05(1H, d, J= 13,8 Hz), 3,16(1H, d, J=13,8 Hz), 3,18(1H, dd, J= 10,9, 4,9 Hz), 3,38(1H, dd, J= 10,9, 7,4 Hz), 3,73(3H, s), 7,02(2H, d, J= 8,1 Hz), 7,07(2H, d, J=8,1 Hz).
XI-8 Isómero(a)	CH ₃	CH ₃	2,4-F	Líquido viscoso incoloro	0,76(3H, s), 1,53(1H, ddd, J= 12,9, 7,1, 2,9 Hz), 1,82-1,90(1H, m), 1,96(1H, dd, J= 6,8, 5,7 Hz), 2,08-2,17(1H, m), 2,42(1H, ddd, J= 13,5, 7,1, 2,9 Hz), 3,06(1H, dd, J= 14,0, 1,7 Hz), 3,33(1H, d, J=14,0 Hz), 3,46(1H, dd, J= 10,9, 5,7 Hz), 3,64(1H, dd, J= 10,9, 6,8 Hz), 3,72(3H, s), 6,76-6,82(2H, m), 7,07-7,13(1H, m).
XI-8 Isómero(b)	CH ₃	CH ₃	2,4-F	Líquido viscoso incoloro	1,11(3H, s), 1,74-1,81(2H, m), 1,89-1,99(2H, m), 2,41-2,48(1H, m), 3,04(1H, d, J= 14,2 Hz), 3,27(1H, d, J= 14,2 Hz), 3,30(1H, dd, J= 10,8, 4,5 Hz), 3,48(1H, dd, J= 10,8, 7,3 Hz), 3,74(3H, s), 6,75-6,81(2H, m), 7,16-7,22(1H, m).

- 5 (2) Síntesis del Compuesto intermedio 5-(4-clorobencil)-2-metoximetoximetil-2-metilciclopentanona (Compuesto (IX), R¹ =CH₃, Ym =4-Cl, G=CH₂OCH₃) Se disolvió éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3-metil-3-hidroximetil-2-oxociclopentan carboxílico (Compuesto (XI), R¹=CH₃, R²=CH₃, Ym =4-Cl) (186 mg, 0,60 mmol) en cloruro de metileno (5,6 ml), y se añadió dimetoximetano (2,8 ml). Se enfrió en un baño de agua, se añadió pentóxido de difósforo (372 mg) y se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, se combinó salmuera saturada con la solución de reacción y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y se secó a presión reducida para obtener un éster metílico
- 10 del ácido 1-(4-clorobencil)-3-metoximetoximetil-3-metil-2-oxociclopentan carboxílico (Compuesto (X), R¹=CH₃, R²=CH₃, Ym =4-Cl, G=CH₂OCH₂OCH₃) (195 mg). Del anterior se disolvió una alícuota (188,8 mg) en isopropanol (0,53 ml), se añadió una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (0,53 ml, 1,12 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en
- 15 columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =7:1) para obtener la sustancia deseada en forma de una mezcla de dos isómeros (Isómero (a): Isómero (b)=36:65).

20 Producto: 104,1 mg

Rendimiento: 66%

Descripción: Aceite incoloro

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

Isómero (a)

30 1,04 (3 H, s), 1,60-1,71 (2 H, m), 1,89-1,96 (1 H, m), 2,17-2,23 (1 H, m), 2,44-2,55 (2 H, m), 3,06 (1 H, dd, J = 13,1, 3,6 Hz), 3,27 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 3,31 (3 H, s), 3,52 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 4,51 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 4,52 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 7,10 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2 H, d, J = 8,4 Hz).

Isómero (b)

0,84 (3 H, s), 1,49 (1 H, qd, J = 12,2, 6,9 Hz), 1,64 (1 H, ddd, J = 12,7, 6,8, 1,2 Hz), 1,96-2,04 (1 H, m), 2,08-2,17 (1 H, m), 2,36-2,45 (1 H, m), 2,61 (1 H, dd, J = 14,0, 8,7 Hz), 3,09 (1 H, dd, J = 14,0, 2,2 Hz), 3,31 (3 H, s), 3,32 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 3,62 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,53 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 7,09 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2 H, d, J = 8,5 Hz).

5 (3) Síntesis del Compuesto intermedio 5-(4-clorobencil)-2-metoximetoximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto (VII), $R^1 = \text{CH}_3$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $G = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $A = \text{N}$) Se disolvió sal de sodio de 1H-1,2,4-triazol (1,196 g, 13,1 mmol) en NMP (7 ml), se calentó hasta alcanzar una temperatura interna de 115 °C. Se añadió al anterior 5-(4-clorobencil)-2-metoximetoximetil-2-metilciclopentanona (Compuesto (IX), $R^1 = \text{CH}_3$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $G = \text{CH}_2\text{OCH}_3$) (2,60 g, 8,76 mmol) y se lavó completamente con NMP (1,8 ml). Una vez que la temperatura interna llegó a 115 °C nuevamente, se
10 añadieron t-butóxido de sodio (505 mg, 5,26 mmol) y bromuro de trimetilsulfoxonio (2,2379 g, 1,476 mmol) en porciones durante aproximadamente 3 horas. Una vez completada la adición, la agitación se realizó a la misma temperatura durante 75 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta 35 °C, y, a continuación, se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice
15 (eluyente; hexano:acetato de etilo =3:1 a 0:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 2,36 g

Rendimiento: 71%

20

Descripción: Aceite viscoso incoloro

(4) Síntesis de 5-(4-clorobencil)-2-hidroximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (Compuesto (VI-a)-1, $R^1 = \text{CH}_3$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $A = \text{N}$) Se disolvió 5-(4-Clorobencil)-2-metoximetoximetil-2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol (compuesto (VII), $R^1 = \text{CH}_3$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $G = \text{CH}_2\text{OCH}_3$, $A = \text{N}$) (629 mg, 1,66 mmol) en methanol (6,3 ml), se añadió un 10% de cloruro de hidrógeno-metanol (6,3 ml, 1,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación y se añadió agua. Tras añadir acetato de etilo (80 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio hasta alcanzar un pH 10. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada y, posteriormente, se secó con sulfato de sodio anhidro. El
25 solvente se eliminó por destilación para obtener el Compuesto del título (VI-1 (Compuesto (VI), $(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(\text{OH})p^{a1} = \text{CH}_3$, $(R^{b2})X^{b2}n^{b2}(\text{OH})p^{b1} = \text{CH}_2\text{OH}$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $A = \text{N}$, tipo de isómero: C): VI-2 (Compuesto (VI), $(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(\text{OH})p^{a1} = \text{CH}_2\text{OH}$, $(R^{b2})X^{b2}n^{b2}(\text{OH})p^{b1} = \text{CH}_3$, $Y_m = 4\text{-Cl}$, $A = \text{N}$, tipo de isómero: C): otros isómeros (tipo de isómero: T)=6:3:1).

30

Rendimiento: 498 mg

35

Rendimiento: 89,5%

Descripción: Sólido blanco

40 Mediante los métodos del Ejemplo de producción de referencia descrito anteriormente y similares, se sintetizaron los siguientes Compuestos (VI).

[Tabla 17]

N.º de Compuesto	$(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(\text{OH})p^{a1\ b)}$	$(R^{b2})X^{b2}n^{b2}(\text{OH})p^{b1\ 7)}$	$Y_m^{3)}$	A	Tipo
VI-1	CH_3	CH_2OH	4-Cl	N	C
VI-2	CH_2OH	CH_3	4-Cl	N	C
VI-3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3	4-Cl	N	C
VI-4	CH_2CH_3	CH_2OH	4-Cl	N	C
VI-5	CH_2OH	CH_2OH	4-Cl	N	C
VI-6	CH_2OH	CH_3	4-Cl	N	T

45

Las Tablas se pueden comprender según se describe a continuación.

6): $(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(\text{OH})p^{a1}$ se indica como sustituyente único. A menos que R^a sea un átomo de hidrógeno, se deberá entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de $(R^{a2})X^{a2}n^{a2}(\text{OH})p^{a1}$ sirve para la unión al anillo de ciclopentano en el Compuesto (VI). Por ejemplo, en el Compuesto N.º II-1, (R^{a2})=grupo metilo, $n^{a2}=0$, $p^{a1}=0,7$): $(R^{b2})X^{b2}n^{b2}(\text{OH})p^{b1}$ se indica como sustituyente único. A menos que R^b sea un átomo de hidrógeno, ha de entenderse que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de $(R^{b2})X^{b2}n^{b2}(\text{OH})p^{b1}$ sirve como la unión al anillo de ciclopentano en el Compuesto (VI). Por ejemplo, en el Compuesto N.º VI-1, (R^{b2})=grupo metilo, $n^{b2}=0$, $p^{b1}=1,3$) indica una no sustitución ($m=0$). El número anterior indica la posición de unión cuando se considera que el átomo de carbono que se une al átomo de carbono unido al anillo de ciclopentano está en posición 1 en caso que posea un sustituyente en un anillo de fenilo.

55

5 [Tabla 18]

N.º de Compuesto	Descripción	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ
VI-3	Aceite viscoso incoloro	0,84(3H, s), 1,45-1,62(4H, m), 1,63-1,71(1H, m), 1,77(1H, dt, J= 13,6, 7,9 Hz), 1,97-2,03(1H, m), 2,12-2,21(1H, m), 2,42(1H, dd, J= 13,6, 10,1 Hz), 2,46(1H, dt, J= 13,6, 5,6 Hz), 3,67-3,86(2H, m), 4,12(1H, d, J= 13,9 Hz), 4,0(1H, s), 4,50(1H, d, J= 13,9 Hz), 6,92(2H, d, J= 8,5 Hz), 7,18(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,96(1H, s), 8,19(1H, s).
VI-4	Aceite viscoso incoloro	0,88(3H, t, J= 7,4 Hz), 1,27-1,36(1H, m), 1,41-1,52(2H, m), 1,54-1,66(2H, m), 1,70-1,82(1H, m), 1,82-1,93(1H, m), 2,03-2,17(2H, m), 2,34-2,41(1H, m), 3,28(1H, d, J= 11,1 Hz), 3,72(1H, d, J= 11,1 Hz), 4,24(1H, d, J= 14,1 Hz), 4,45(1H, d, J= 14,1 Hz), 5,03(1H, brs), 6,97(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,20(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,96(1H, s), 8,26(1H, s).
VI-5	Sólido blanco	1,20-1,25(1H, m), 1,43-1,61(5H, m), 2,05-2,15(2H, m), 2,40-2,48(1H, m), 3,63(1H, d, J= 11,1 Hz), 3,75(1H, d, J=14,0 Hz), 3,77(1H, d, J= 14,0 Hz), 3,86(1H, d, J= 11,1 Hz), 4,45(1H, d, J= 14,3 Hz), 4,75(1H, d, J= 14,3 Hz), 4,84(1H, brs), 6,97(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,20(2H, d, J= 8,4 Hz), 8,00(1H, s), 8,24(1H, s).
VI-6	Sólido blanco	1,01(3H, s), 1,28-1,38(1H, m), 1,50-1,65(2H, m), 1,73-1,83(1H, m), 2,08(1H, t, J= 5,0 Hz), 2,18(1H, t, J= 12,7 Hz), 2,37-2,46(1H, m), 2,76(1H, dd, J= 12,7, 3,3 Hz), 3,45(1H, dd, J= 11,2, 5,0 Hz), 3,74(1H, dd, J= 11,2, 5,1 Hz), 3,97(1H, s), 4,47(1H, d, J= 14,3 Hz), 4,58(1H, d, J= 14,3 Hz), 7,02(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,22(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,97(1H, s), 8,30(1H, s).

RMN ¹H Los espectros de los Compuestos VI-1 y VI-2 concordaron bien con la descripción incluida en JPA5-271197.

10 Algunos de los Compuestos intermedios (V) se producen de la manera descrita a continuación.

<Ejemplo de producción de referencia 8>

15 Síntesis de 2-(2-cloro-2-propenil)-5-(4-clorobencil)-2-metilciclopentanona (Compuesto (V), (R^a)X^an^a =CH₃, (R^b)X^bn^b =CH₂CCl=CH₂) (1) Síntesis del intermediario ácido carboxílico metiléster de 3-(2-cloro-2-propenil)-1-(4-clorobencil)-3-metil-2-oxociclopentano (Compuesto (XIII), R¹ =CH₃, (R^b)X^bn^b =CH₂CCl=CH₂, R²=CH₃) Se disolvió ácido carboxílico metiléster de 1-(4-clorobencil)-3-metil-2-oxociclopentano (Compuesto (XII), R¹=CH₃, R²=CH₃) (4,0 g, 14,2 mmol) en DMF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (0,63 g (aprox. 60% en aceite mineral), 15,8 mmol), y se calentó la solución a unos 60 °C, y después se enfrió con hielo. Se añadió 2,3-cicloropropeno (1,89 g, 17,0 mmol), se retiró el baño de hielo, se agitó a aproximadamente 60 °C durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2), seguidamente la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), a continuación, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se utilizó una columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo =10:1) en la purificación para obtener la sustancia deseada.

25 Producto: 2,94 g

Rendimiento: 58%

Descripción: Aceite incoloro

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

0,67 (2,52 H, s), 1,24 (0,48 H, s), 1,62 – 1,72 (0,84 H, m), 1,78 – 2,00 (1,16 H, m), 2,10 – 2,23 (1 H, m), 2,30 – 2,40 (1 H, m), 2,40 – 2,51 (0,32 H, m), 2,51 (0,84 H, d, J = 14,4 Hz), 2,58 (0,84 H, d, J =14,4 Hz), 2,94 (0,16 H, d, J = 13,8 Hz), 3,14 (0,84 H, d, J = 13,8 Hz), 3,18 (0,84 H, d, J = 13,8 Hz), 3,23 (0,16 H, d, J = 13,8 Hz), 3,71 (2,52 H, s), 3,71 (0,48 H, s), 5,08 – 5,10 (0,16 H, m), 5,12 – 5,14 (0,84 H, m), 5,23 – 5,25 (0,84 H, m), 5,25 – 5,27 (0,16 H, m), 7,03 – 7,10 (2 H, m), 7,20 – 7,26 (2 H, m).

40 (2) Síntesis de 2-(2-cloro-2-propenil)-5-(4-clorobencil)-2-metilciclopentanona (Compuesto (V), (R^a)X^an^a =CH₃, (R^b)X^bn^b =CH₂CCl=CH₂) Se disolvió ácido carboxílico metiléster de 3-(2-Cloro-2-propenil)-1-(4-clorobencil)-3-metil-2-oxociclopentano (Compuesto (XIII), R¹=CH₃, (R^b)X^bn^b =CH₂CCl=CH₂, R²=CH₃) (2,90 g, 8,16 mmol) en i-PrOH (5 ml), y después se agregó una solución acuosa de NaOH (0,65 g, 16,3 mmol) disuelta en agua (5,4 ml), y se agitó bajo reflujo durante 2,5 horas. Se añadió agua (50 ml) y se realizó una extracción con hexano (50 ml x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener la sustancia deseada.

45 Producto: 1,96 g

Rendimiento: 81%

Descripción: Aceite incoloro

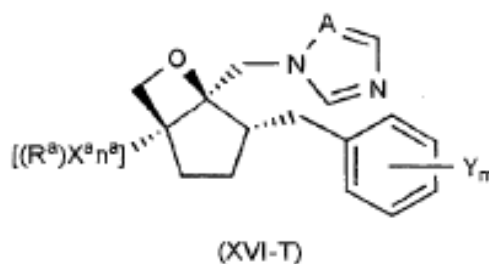
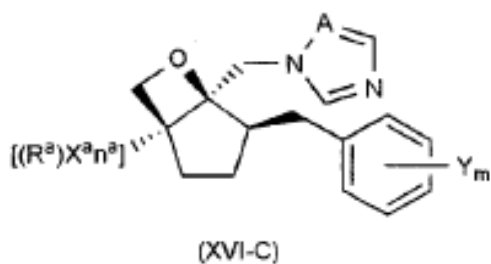
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

5

0,85 (1,98 H, s), 1,10 (1,02 H, s), 1,42 – 1,82 (2 H, m), 1,90 – 2,07 (1,66 H, m), 2,15 – 2,25 (0,34 H, m), 2,32 – 2,70 (4 H, m), 3,02 – 3,17 (1 H, m), 5,13 (0,34 H, s), 5,13 – 5,16 (0,66 H, m), 5,24 (0,66 H, s), 5,25 – 5,28 (0,34 H, m), 7,06 – 7,13 (2 H, m), 7,20 – 7,27 (2 H, m).

10 Los Compuestos intermedios (XVI) se producen también de la siguiente manera.

[Quím. 30]



15 [Tabla 19]

N.º de Compuesto	(R ^a)X ^a n ^a 1)	Y _m ³⁾	A	Tipo
XVI-1	CH ₃	4-Cl	N	C
XVI-2	CH ₃	4-Cl	N	T
XVI-3	CH ₃	3-Cl	N	C
XVI-4	CH ₃	4-F	N	C
XVI-5	CH ₃	-	N	C
XVI-6	CH ₃	4-Cl	CH	C
XVI-7	CH ₃ CH ₂	4-Cl	N	C
XVI-8	CH ₃ CH ₂	-	N	C
XVI-9	CH ₃	2-F	N	C
XVI-10	CH ₃	4-OCF ₃	N	C
XVI-11	CH ₃	4-CH ₃	N	C
XVI-12	CH ₃	3-Cl	N	T
XVI-13	CH ₃	2,4-F	N	C
XVI-14	CH ₃	4-Ph	N	C

Las Tablas se pueden comprender según se describe a continuación.

20 8): (R^a)X^an^a se indica como sustituyente único. En el Compuesto (XVI), a menos que R^a sea un átomo de hidrógeno, se debería entender que el átomo de carbono deficiente en átomos de hidrógeno a la izquierda de (R^a)X^an^a sirve para la unión al anillo de ciclopentano. Por ejemplo, en el Compuesto N.º XVI-1, (R^a)=grupo metilo, n^a=0,3): “-” indica una no sustitución (m=0). El número que aparece antes del guion “-” indica la posición de unión cuando se considera que el átomo de carbono que se une al átomo de carbono unido al anillo de ciclopentano está en posición 1 en caso que
25 posea un sustituyente en un anillo de fenilo.

<Ejemplo de producción de referencia 9>

30 Síntesis de (1RS,4RS,5RS)-4-(4-clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI)-1, (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a =CH₃,

Y_m=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C) y (1RS,4RS,5RS)-4-(4-clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxabicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto N.º (XVI-2), (Compuesto (XVI), (R^a)X^an^a =CH₃, Y_m=4-Cl, A=N, tipo de isómero: T)
35 Se lavó hidruro de sodio (3,82 g, 95,5 mmol) con hexano, y se suspendió en THF (50 ml). Se enfrió en un baño de hielo y la mezcla isomérica de 5-(4-clorobencil)-2-hidroxi-metilmetil-2-metil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto N.º (VI-a), R¹=CH₃, Y_m=4-Cl, A=N) (26,1 g, 77,7 mmol) se disolvió en THF (185 ml), y se añadió gota a gota durante 30 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, se agitó durante 40 minutos mientras volvía a temperatura ambiente y, posteriormente, la solución se enfrió nuevamente en el baño de hielo, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (13,2 g, 69,3 mmol) y se agitó durante 70 minutos. Se añadió hidruro de sodio (4,13 g, 103 mmol) durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el contenido se vertió en hielo/agua, y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar con salmuera saturada y secar con sulfato de sodio anhidro, el
40

solvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se recrystalizó en acetato de etilo/hexano y se recuperó una fracción sólida mediante filtración. El licor madre se concentró y el residuo resultante se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:3 a 0:1) para su purificación para obtener el

5 Compuesto N.º (XVI-1) deseado

Producto: 17,26 g

Rendimiento: 70,0%

10

Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 95-96 °C

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

15 1,21 (3 H, s), 1,38-1,39 (1 H, m), 1,69-1,80 (2 H, m), 1,81-1,91 (2 H, m), 2,31 (1 H, dd, J = 13,5, 4,0 Hz), 2,50 (1 H, dd, J = 13,5, 9,3 Hz), 4,22 (2 H, s), 4,43 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 4,48 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,15 (1 H, s).

Compuesto N.º (XVI-2)

20

Producto: 2,57 g

Rendimiento: 10,4%

25 Descripción: Sólido blanco, punto de fusión (p.f.) 94,5 °C

RMN ¹H (CDCl₃) delta: sustancia.

30 1,28 (3 H, s), 1,56 (1 H, dd, J = 13,1, 6,5 Hz), 1,73 (1 H, tdd, J = 13,2, 6,6, 1,6 Hz), 1,85 (1 H, dd, J = 13,1, 6,8 Hz), 1,97-2,17 (3 H, m), 3,04 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 4,16 (1 H, d, J = 6,0 Hz), 4,35 (1 H, dd, J = 6,0, 1,6 Hz), 4,56 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,74 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,94 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,33 (1 H, s).

Se emplearon métodos similares para la síntesis de los Compuestos (XVI) mencionados en la Tabla 19 anterior. Los espectros de RMN respectivos se muestran a continuación.

35

[Tabla 20-A]

N.º de Compuesto	Descripción	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ
XVI-3	Aceite viscoso incoloro	1,20(3H, s), 1,22-1,35(1H, m), 1,61-1,82(2H, m), 1,84-1,89(2H, m), 2,31(1H, dd, J= 13,6, 4,0 Hz), 2,51(1H, dd, J= 13,5, 9,4 Hz), 4,23(2H, s), 4,43(1H, d, J= 15,0 Hz), 4,48(1H, d, J= 15,0 Hz), 6,99(1H, d, J= 6,7 Hz), 7,13(1H, s), 7,14-7,21(2H, m), 7,96(1H, s), 8,16(1H, s).
XVI-4	Sólido blanco m.p. 88,0-88,7 °C	1,20(3H, s), 1,23-1,35(1H, m), 1,61-1,80(2H, m), 1,82-1,90(2H, m), 2,31(1H, dd, J= 13,5, 4,0 Hz), 2,50(1H, dd, J= 13,5, 9,2 Hz), 4,21(1H, d, J= 7,9 Hz), 4,23(1H, d, J= 7,9 Hz), 4,42(1H, d, J= 14,9 Hz), 4,47(1H, d, J= 14,9 Hz), 6,94(2H, t, J= 8,8 Hz), 7,07(1H, dd, J= 8,8, 5,5 Hz), 7,95(1H, s), 8,14(1H, s).
XVI-5	Sólido blanco m.p. 66,6-68,3 °C	1,20(3H, s), 1,27-1,37(1H, m), 1,67-1,79(2H, m), 1,79-1,95(2H, m), 2,44(1H, dd, J= 13,5, 4,7 Hz), 2,56(1H, dd, J= 13,5, 8,5 Hz), 4,20(1H, dd, J= 6,0, 1,3 Hz), 4,23(1H, d, J= 6,0 Hz), 4,37(1H, d, J= 14,9 Hz), 4,45(1H, d, J= 14,9 Hz), 7,12(2H, d, J= 7,3 Hz), 7,18(1H, t, J= 7,3 Hz), 7,25(2H, t, J= 7,3 Hz), 7,93(1H, s), 8,02(1H, s).
XVI-6	Aceite viscoso incoloro	1,12(3H, s), 1,22-1,34(1H, m), 1,67-1,78(2H, m), 1,78-1,90(2H, m), 1,97-2,06(1H, m), 2,15(1H, dd, J= 13,7, 3,9 Hz), 2,51(1H, dd, J= 13,7, 9,7 Hz), 4,15(1H, d, J= 15,1 Hz), 4,20(1H, d, J= 6,0 Hz), 4,22(1H, dd, J= 15,1 Hz), 4,22(1H, dd, J= 6,0, 1,2 Hz), 7,02(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,09(2H, d, J= 1,0 Hz), 7,21(2H, d, J= 8,4 Hz), 7,59(1H, s).
XVI-7	Sólido blanco m.p. 71,4-73,9 °C	0,77(3H, t, J= 7,4 Hz), 1,19-1,28(1H, m), 1,47-1,58(1H, m), 1,68-1,87(5H, m), 2,27(1H, dd, J= 13,4, 3,6 Hz), 2,47(1H, dd, J= 13,4, 9,3 Hz), 4,20(1H, d, J= 6,1 Hz), 4,30(1H, dd, J= 6,1, 1,4 Hz), 4,45(1H, d, J= 14,9 Hz), 4,49(1H, d, J= 14,9 Hz), 7,04(1H, d, J= 8,4 Hz), 7,22(1H, d, J= 8,4 Hz), 7,95(1H, s), 8,15(1H, s).
XVI-8	Sólido blanco m.p. 51,4-54,5 °C	0,77(3H, t, J= 7,4 Hz), 1,20-1,29(1H, m), 1,49-1,60(1H, m), 1,67-1,90(5H, m), 2,40(1H, dd, J= 13,4, 4,1 Hz), 2,54(1H, dd, J= 13,4, 8,4 Hz), 4,20(1H, d, J= 6,1 Hz), 4,28(1H, dd, J= 6,1, 1,3 Hz), 4,39(1H, d, J= 14,9 Hz), 4,47(1H, d, J= 14,9 Hz), 7,12(2H, d, J= 6,9 Hz), 7,14-7,20(1H, m), 7,24-7,29(2H, m), 7,93(1H, s), 8,03(1H, s).

40

5 [Tabla 20-B]

N.º de Compuesto	Descripción	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ
XVI-9	Sólido blanco m.p. 54,9-57,4 °C	1,18(3H, s), 1,28-1,37(1H, m), 1,67-1,77(2H, m), 1,83-1,96(2H, m), 2,47(1H, dd, J=13,6, 3,9 Hz), 2,65(1H, dd, J=13,6, 8,7 Hz), 4,19(1H, dd, J=6,0, 1,3 Hz), 4,23(1H, d, J=6,0 Hz), 4,40(1H, d, J=15,0 Hz), 4,49(1H, d, J=15,0 Hz), 6,95-7,02(1H, m), 7,02-7,07(1H, m), 7,14-7,21(2H, m), 7,94(1H, s), 8,14(1H, s).
XVI-10	Aceite viscoso incoloro	1,22(3H, s), 1,24-1,34(1H, m), 1,69-1,75(2H, m), 1,79-1,87(2H, m), 2,32(1H, dd, J=13,6, 3,8 Hz), 2,52(1H, dd, J=13,5, 9,6 Hz), 4,24(2H, s), 4,45(1H, d, J=14,9 Hz), 4,50(1H, d, J=14,9 Hz), 7,09-7,15(4H, m), 7,95(1H, s), 8,16(1H, s).
XVI-11	Sólido blanco	1,19(3H, s), 1,26-1,34(1H, m), 1,69-1,90(4H, m), 2,31(3H, s), 2,42(1H, dd, J=13,5, 4,6 Hz), 2,53(1H, dd, J=13,5, 8,5 Hz), 4,18(1H, dd, J=6,0, 1,3 Hz), 4,22(1H, d, J=6,0 Hz), 4,36(1H, d, J=15,0 Hz), 7,01(2H, d, J=7,9 Hz), 7,07(2H, d, J=7,9 Hz), 7,92(1H, s), 8,02(1H, s).
XVI-12	Aceite viscoso incoloro	1,28(3H, s), 1,52-1,59(1H, m), 1,70-1,78(1H, m), 1,83-1,91(2H, m), 2,03-2,17(2H, m), 3,08(1H, d, J=9,5 Hz), 4,16(1H, d, J=6,1 Hz), 4,35(1H, dd, J=6,1, 1,7 Hz), 4,56(1H, d, J=14,6 Hz), 4,74(1H, d, J=14,6 Hz), 6,89-6,91(1H, m), 7,03(1H, brs), 7,15-7,21(2H, m), 7,98(1H, s), 8,33(1H, s).
XVI-13	Aceite viscoso incoloro	1,19(3H, s), 1,24-1,33(1H, m), 1,67-1,74(2H, m), 1,86-1,88(2H, m), 2,35(1H, d, J=13,3 Hz), 2,60(1H, dd, J=13,5, 8,9 Hz), 4,21(1H, dd, J=6,0, 1,2 Hz), 4,23(1H, d, J=6,0 Hz), 4,45(1H, d, J=15,0 Hz), 4,50(1H, d, J=15,0 Hz), 6,72-6,80(2H, m), 7,08-7,14(1H, m), 7,95(1H, s), 8,22(1H, s).
XVI-14	Aceite viscoso incoloro	1,22(3H, s), 1,31-1,38(1H, m), 1,72-1,76(1H, m), 1,80-1,94(3H, m), 2,46(1H, dd, J=13,6, 4,5 Hz), 2,61(1H, dd, J=13,6, 8,3 Hz), 4,23(1H, dd, J=6,2, 1,0 Hz), 4,26(1H, d, J=6,2 Hz), 4,43(1H, d, J=14,9 Hz), 4,50(1H, d, J=14,9 Hz), 7,21(2H, d, J=8,2 Hz), 7,33(1H, t, J=7,3 Hz), 7,43(2H, dd, J=7,9, 7,3 Hz), 7,51(2H, d, J=8,2 Hz), 7,58(2H, d, J=8,1 Hz), 7,96(1H, s), 8,11(1H, s).

El Compuesto intermedio (XXI) para producir el Compuesto N.º I-1 se puede sintetizar de otro modo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de producción de referencia 10 descrito a continuación.

10

<Ejemplo de producción de referencia 10>

Síntesis de (1RS,4SR,5RS)-4-(4-clorobencil)-1-metil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-6-oxobicyclo[3,2,0]heptano (Compuesto (XXI), Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C) cis-5-(4-Clorobencil)-2,2-bis (hidroximetil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metilciclopentanol (Compuesto N.º VI-5 (Compuesto (VI), (R^{a2})X^{a2}n^{a2} (OH)^{a1}=CH₂OH, (R^{b2})X^{b2}n^{b2} (OH)^{b1}=CH₂OH, Ym=4-Cl, A=N, tipo de isómero: C)) (15 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DME (0,8 ml), se añadió hidruro de sodio (4,4 mg, 0,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta solución, se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (9,1 mg, 0,048 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,4 horas. Posteriormente, se añadieron hidruro de sodio (9,0 mg, 0,23 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (4,0 mg, 0,021 mmol) y se agitó durante 0,4 horas para obtener 4-(4-clorobencil)-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-6-oxobicyclo[3,2,0]hepta-1-ilmetiléster del ácido toluen-4-sulfónico (Compuesto N.º XX-1 (Compuesto (XX), Ym=4-Cl, A=N) como Compuesto intermedio. El anterior se combinó con yoduro de sodio (34 mg, 0,23 mmol) y polvo de zinc (29 mg, 0,44 mmol) y se calentó a reflujo durante 0,6 horas. Una vez completada la reacción, la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, el sólido remanente se eliminó mediante filtración, y el residuo se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo=1:1 a 1:5) para obtener la sustancia deseada.

25

Producto: 3,2 mg (0,010 mmol)

30

Rendimiento: 22%

Este Compuesto (XXI) tiene un significado idéntico al Compuesto (XVI)-1 mencionado anteriormente y los espectros de RMN concordaron completamente.

35

El Compuesto intermedio (XIX) empleado en la presente memoria se puede sintetizar de acuerdo con el Ejemplo de producción de referencia 11 descrito a continuación.

40

<Ejemplo de producción de referencia 11>

(1) Síntesis del éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3,3-bis-hidroximetil-2-oxo-ciclopentancarboxílico (Compuesto (XXVI), $R_2=CH_3$, $Y_m=4-Cl$) éster metílico del ácido 1-(4-Clorobencil)-2-oxo ciclopentancarboxílico (Compuesto N.º (XXVI)-1, Compuesto (XXV) $R^2=CH_3$, $Y_m=4-Cl$, $AN=N$) (266,7 mg, 1,00 mmol) se combinó con carbonato de potasio (69 mg, 0,50 mmol), 37% de solución acuosa de formaldehído (0,242 ml, 3,00 mmol) y THF (0,72 ml) y se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y, a continuación, se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por destilación. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo:hexano=2:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 305,8 mg

Rendimiento: 93,6%

Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) delta:

1,72-1,80 (1 H, m), 1,91-2,01 (3 H, m), 2,15-2,19 (1 H, m), 2,40-2,45 (1 H, m), 3,10 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,17 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,36 (1 H, dd, $J = 11,0, 7,3$ Hz), 3,43 (1 H, dd, $J = 11,0, 4,2$ Hz), 3,69-3,75 (2 H, m), 3,73 (3 H, s), 7,05 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

(1) Síntesis de éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3,3-bis-metoximetoximetil-2-oxo-ciclopentancarboxílico (Compuesto (XXVII), $G^2=CH_2OCH_3$, $R^2=CH_3$, $Y_m=4-Cl$) éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3,3-bis-metoximetoximetil-2-oxo-ciclopentancarboxílico (Compuesto (XXVI), $R_2=CH_3$, $Y_m=4-Cl$) (3,6871 g, 10,0 mmol) se disolvió en cloroformo (14,5 ml), se combinó con dimetoximetano (14,5 ml), bromuro de litio (173,6 mg, 2,00 mmol) y monohidrato del ácido p-toluensulfónico (190,2 mg, 1,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron una solución acuosa de carbonato de sodio y dietil éter y la capa orgánica se separó. Esta se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano:acetato de etilo =2:1 a 1:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 2,3455 g

Rendimiento: 56,5%

Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) delta:

1,85-1,93 (1 H, m), 2,00-2,08 (1 H, m), 2,14-2,22 (1 H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 2,88 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,28 (3 H, s), 3,29 (3 H, m), 3,28-3,32 (1 H, m), 3,38 (1 H, dd, $J = 9,1, 6,1$ Hz), 3,53 (1 H, dd, $J = 9,1, 6,1$ Hz), 4,46 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 4,49 (2 H, s), 4,49 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,06 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

(3) Síntesis de 5-clorobencil-2,2-bis-metoximetoximetil-ciclopentanona (Compuesto (XXII), $G^2=CH_2OCH_3$, $Y_m=4-Cl$) éster metílico del ácido 1-(4-clorobencil)-3,3-bis-metoximetoximetil-2-oxo-ciclopentancarboxílico (Compuesto (XXVII), $G^2=CH_2OCH_3$, $R^2=CH_3$, $R^2=CH_3$, $Y_m=4-Cl$) (2,2895 g, 5,52 mmol) se disolvió en isopropanol (5,5 ml), se añadieron 2 mol de solución acuosa de hidróxido de sodio (5,5 ml) y se agitó durante 2 horas a 90 °C. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; hexano: acetato de etilo=3:1) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

Producto: 1,3029 g

Rendimiento: 66,1%

Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) delta:

1,57-1,67 (1 H, m), 1,96-2,11 (3 H, m), 2,40-2,49 (1 H, m), 2,52 (1 H, dd, $J = 13,5, 9,3$ Hz), 3,11 (1 H, dd, $J = 13,5, 4,2$ Hz), 3,30 (6 H, s), 3,35 (1 H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,42 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 3,50 (1 H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,59 (1 H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,49 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 4,51 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 4,53 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 4,55 (1 H, d, $J = 6,5$ Hz), 7,10 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz).

(4) Síntesis de 5-(4-clorobencil)-2,2-bis-metoximetoximetil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (compuesto (XXIV), $G^2=CH_2OCH_3$, $Ym=4-Cl$, $A=N$) Se disolvió [1,2,4]-triazol sal sódica (526 mg, 5,78 mmol) en NMP (3 ml), y se calentó a una temperatura interna de 115 °C. A esto se agregó 1 ml de una solución de 5-clorobencil-2,2-bis-metoximetoximetil-ciclopentanona (compuesto n.º (compuesto (XXII), $G^2=CH_2OCH_3$, $Ym=4-Cl$) 1,374 g (3,85 mmol) en NMP. A esta solución se añadieron t-butóxido de sodio 333 mg (3,47 mmol) y TMSOB 1,193 g (6,87 mmol) en porciones mientras se llevaba a cabo la reacción a 115 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la solución de la reacción se enfrió hasta 35 °C, se combinó con 15 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo) para su purificación para obtener la sustancia deseada.

5
10
Producto: 680,2 mg

Rendimiento: 40,2%

15 Descripción: Líquido viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃) delta:

20 1,47-1,56 (1 H, m), 1,60-1,80 (2 H, m), 1,73-1,83 (1 H, m), 2,17 (1 H, dd, J = 13,2, 4,0 Hz), 2,22-2,31 (1 H, m), 2,44 (1 H, dd, J = 13,2, 10,3 Hz), 3,31 (3 H, s), 3,33 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 3,38 (3 H, s), 3,46 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 3,59 (2 H, s), 4,32 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,41 (1 H, s), 4,45 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 4,48 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 4,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,64 (2 H, s), 7,04 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,24 (1 H, s).

25 (5) Síntesis de cis-5-(4-clorobencil)-2,2-bis-hidroximetil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto (XIX), $Ym=4-Cl$, $A=N$) 5-(4-clorobencil)-2,2-bis-metoximetoximetil-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetilciclopentanol (Compuesto n.º (XXIV)-1 (Compuesto (XXIV), $G^2=CH_2OCH_3$, $Ym=4-Cl$, $A=N$) (403 mg, 0,916 mmol) se disolvió en una solución de metanol al 10% de cloruro de hidrógeno (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación y el residuo se combinó con agua. A esta suspensión, se añadieron 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio para la neutralización y se agitó a temperatura ambiente durante 30 15 minutos. El cristal se recuperó mediante filtración y se secó a vacío para obtener la sustancia deseada.

Producto: 271,1 mg

Rendimiento: 84,1%

35 Descripción: Sólido blanco

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta:

40 1,20-1,25 (1 H, m), 1,43-1,61 (5 H, m), 2,05-2,15 (2 H, m), 2,40-2,48 (1 H, m), 3,63 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,75 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,77 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 4,45 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 4,75 (1 H, d, J = 14,3 Hz), 4,84 (1 H, brs), 6,97 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1 H, s), 8,24 (1 H, s).

45 A continuación, se mencionan ejemplos de formulación y ejemplos experimentales. Los vehículos (diluyentes) y los agentes auxiliares, así como también su relación de mezcla con los principios activos pueden variar dentro de una amplia gama. "Partes" en cada ejemplo de formulación significa "partes en peso".

<Ejemplo de formulación 1 (formulación humectable)>

50 Compuesto (I-1) 50 partes

Sulfonato de lignina 5 partes

Sulfonato de alquilo 3 partes

55 Tierra de diatomeas: 42 partes se trituran y mezclan para formar una formulación humectable, que se utiliza mientras se diluye en agua.

<Ejemplo de formulación 2 (Formulación en polvo)>

60 Compuesto (I-1) 3 partes

Arcilla 40 partes

65 Talco 57 partes se trituran y mezclan y se utiliza como formulación de empolvado.

<Ejemplo de formulación 3 (formulación en gránulos)>

Compuesto (I-1) 5 partes

5 Bentonita 43 partes

Arcilla 45 partes

10 Sulfonato de lignina 7 partes se mezclan de manera uniforme, se combinan con agua y se amasan, a continuación, se someten a un granulador de extrusión para obtener un gránulo, que se seca y utiliza en forma de formulación en gránulos.

<Ejemplo de formulación 4 (Formulación en emulsión)>

15 Compuesto (I-1) 20 partes

Alquil aril éter de polioxietileno 10 partes

Monolaurato de sorbitán polioxietilenado 3 partes

20 Xileno 67 partes se mezclan y disuelven de manera uniforme para obtener una emulsión.

<Ejemplo Experimental 1: Prueba de eficacia contra el moho gris del pepino>

25 Sobre una planta de pepino (variedad:SHARP1) en su fase cotiledónea que crecía en una maceta de plástico cuadrada (6 cm × 6 cm) se roció a una tasa de 1000 L/ha una formulación humectable como el Ejemplo de la formulación 1, que se diluyó y suspendió en agua a determinadas concentraciones (100 mg/l y 50 mg/l). Las hojas pulverizadas se secaron al aire y se cargaron con un disco de papel (8 mm de diámetro) empapado con una suspensión de esporas de Botrytis cinerea, y se mantuvo a 20 °C y humedad elevada. A los cuatro días de la inoculación, se investigó el grado de lesión producida por el moho gris del pepino y se calculó el valor de protección por medio de la siguiente ecuación.

30

$$\text{Valor de protección (\%)} = \left(\frac{\text{grado de lesión medio 1 en macetas pulverizadas}}{\text{grado de lesión medio en macetas no pulverizadas}} \right) \times 100$$

[Tabla 21]

35

Grado de lesión	% de área de inicio
0	No hay inicio
0,5	% de área de la lesión < 5%
1	5% ≤ % de área de la lesión < 10%
2	10% ≤ % de área de la lesión < 25%
3	25% ≤ % de área de la lesión < 50%
4	50% ≤ % de área de la lesión < 80%
5	80% ≤ % de área de la lesión

40 En la prueba descrita anteriormente, los compuestos I-1, I-15, I-25, I-65, I-73, I-74, I-77, I-80, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-203, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron valores de protección del 80% o mayores a 100 mg/l. Además, los compuestos I-1, I-15, I-73, I-74, I-77, I-80, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-203, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron valores de protección del 80% o mayores a 50 mg/l.

<Ejemplo Experimental 2: Pruebas de eficacia contra la roya parda del trigo>

45 Sobre una planta de trigo (variedad: NORIN N.º 61) que creció hasta la fase de dos hojas en una maceta de plástico cuadrada (6 cm × 6 cm), se pulverizó a una tasa de 1000 l/ha una formulación humectable como el Ejemplo de la formulación 1, que se diluyó y suspendió en agua a determinadas concentraciones (100 mg/l y 10 mg/l). Las hojas pulverizadas se secaron al aire, y se inocularon con una suspensión de esporas de Puccinia recondita (ajustada a 200 esporas/visión, se le añadió Gramin S a 60 ppm) por pulverización, y se mantuvieron a 25 °C y una elevada humedad relativa durante 48 horas. A partir de ese momento, la planta se mantuvo en un invernadero. De nueve a catorce días después de la inoculación, se investigó el grado de lesión de óxido marrón de trigo y el valor de protección se calculó mediante la siguiente ecuación.

50

$$\text{Valor de protección (\%)} = \left(\frac{\text{grado de lesión 1 en macetas pulverizadas}}{\text{grado de lesión en macetas no pulverizadas}} \right) \times 100$$

55

[Tabla 22]

Escala de Peterson de severidad del daño causado por la roya de la hoja	
Grado de lesión	% de área de inicio
0	No hay inicio
0,5	Menos de 1%
1	1% o superior y menos de 5%
2	5% o superior y menos de 10%
3	10% o superior y menos de 30%
4	30% o superior y menos de 50%
5	50% o superior

5 En la prueba descrita anteriormente, los compuestos I-1, I-15, I-25, I-36, I-65, I-73, I-74, I-77, I-79, I-80, I-82, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-115, I-203, I-244, I-301, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron valores de protección del 90% o mayores a 100 mg/l. Además, los compuestos I-1, I-15, I-25, I-36, I-73, I-74, I-77, I-79, I-80, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-203, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron una eficacia mayor que la del Compuesto (1) descrito en el párrafo [404] a 10 mg/l.

10 <Ejemplo Experimental 3: Prueba de eficacia contra la roya del trigo provocada por fusarium>

15 Sobre la parte superior de una planta de trigo (variedad: NORIN N.º 61) que había alcanzado la fase de floración, se pulverizó a una tasa de 1000 l/ha una formulación humectable como el Ejemplo de la formulación 1, que se diluyó y suspendió en agua a determinadas concentraciones (500 mg/l y 100 mg/l). La parte superior se secó al aire y se inoculó con una suspensión de esporas de Fusarium graminearum (ajustada a 2×10^5 esporas/ml, que contenía Gramin S a una concentración final de 60 ppm y sacarosa a una concentración final de 0,5%) mediante pulverización, y se mantuvo a 20 °C y humedad elevada. De cuatro a siete días después de la inoculación, se investigó el grado de lesión de roya de la espiga de trigo provocada por fusarium y se calculó el valor de protección mediante la siguiente ecuación.

20 Valor de protección (%)= (grado de lesión 1 en macetas pulverizadas/grado de lesión en macetas no pulverizadas) x 100

[Tabla 23]

Grado de lesión	% de área de inicio
0	No hay inicio
0,2	Menos de 1%
0,5	1% o superior y menos de 3%
1	3% o superior y menos de 5%
2	5% o superior y menos de 10%
3	10% o superior y menos de 25%
4	25% o superior y menos de 50%
5	50% o superior

25 En el ensayo descrito anteriormente, los compuestos I-1, I-15, I-25, I-36, I-65, I-73, I-74, I-77, I-79, I-80, I-82, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-115, I-174, I-203, I-244, I-301, I-365, I-374, I-401, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron valores de protección del 90% o mayores a 500 mg/l. Además, los Compuestos I-1, I-25, I-36, I-73, I-74, I-77, I-80, I-86, I-88, I-101, I-104, I-115, I-601, I-602 por ejemplo, mostraron valores de protección del 80% o mayores a 100 mg/l.

30 <Ejemplo Experimental 4: Prueba en microplacas del efecto biocida sobre manchas de trigo producidas por Septoria (Septoria tritici)>

35 Se preparó una suspensión de esporas de manchado del trigo producido por Septoria (Septoria tritici) (concentración de esporas: 1×10^5 células/ml) y se sometió a una dilución de 100 veces con medio PD. Se proporcionó una microplaca plana de 96 pocillos y se introdujo en la microplaca 1 microlitro de la solución del Compuesto de prueba formada por disolución en dimetil sulfóxido (DMSO) a una concentración 100 veces la concentración de prueba; y, a continuación, se añadieron 100 microlitros del medio que contenía las esporas y se agitó completamente. Se proporcionó una zona de control no inoculada por adición de 1 microlitro de DMSO y, a continuación, se cultivó a 20 °C durante aproximadamente 10 días. Se midió la absorbancia (550 nm) y se calculó el % de inhibiciones de crecimiento de micelios de acuerdo con la siguiente ecuación para obtener el nivel de actividad (CE₈₀).

$$R=100 \times (dc-dt) / dc:$$

45 R: % de inhibición del crecimiento de micelios

dc: Absorbancia de la zona de no tratamiento

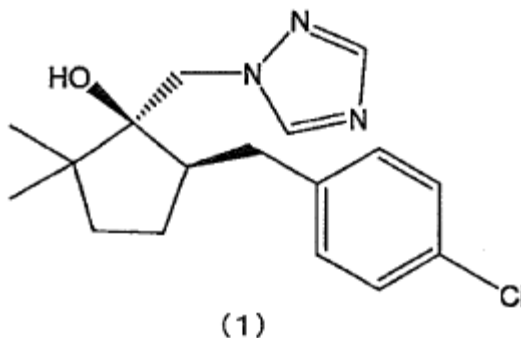
dt: Absorbancia de la zona de tratamiento

Con respecto al nivel de actividad (CE_{80}), I-15, I-25, I-36, I-73, I-74, I-77, I-79, I-80, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-203, I-244, I-301, I-601, I-602, por ejemplo, mostraron un nivel de actividad tan elevado como de 0,2 mg/l o menos, en comparación con el siguiente Compuesto comparativo (I) descrito en la bibliografía de patente 1 (JPA01-93574), cuya actividad fue de 0,4 mg/l.

Compuesto Comparativo (1):

(1R, 5SR)-5-(4-clorobencil)-2,2-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol

[Quím. 31]



<Ejemplo Experimental 5: Ensayo para determinar el efecto fungicida en diversos microorganismos patógenos y microorganismos peligrosos>

En este Ejemplo experimental se examinaron los efectos fungicidas de los Compuestos inventivos sobre diversos hongos fitopatógenos vegetales y microorganismos peligrosos para materiales industriales, mediante los métodos descritos a continuación.

Cada compuesto de la invención se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron 0,6 ml de esta solución a 60 ml de un medio PDA (medio dextrosa agar de patata) a aproximadamente 60 °C, que se mezcló completamente en un matraz cónico de 100 ml, y se vertió sobre una bandeja, donde solidificó para obtener un medio de placa que contenía el Compuesto de la invención a 50 mg/l y 5 mg/l.

Por otro lado, se recortó un microorganismo sujeto previamente cultivado en un medio de placa mediante un perforador con un diámetro de 4 mm, y se inoculó en el medio de placa que contenía el Compuesto de prueba descrito anteriormente. Tras la inoculación, se realizó el cultivo en la bandeja a las temperaturas de crecimiento óptimas para los microorganismos respectivos (para esta temperatura de crecimiento, véase por ejemplo la referencia LISTA DE CULTIVOS 1996 microorganismos, 10ª edición, del Instituto para la Fermentación [fundación]) durante 1 a 3 días y el crecimiento del micelio se midió como diámetro de su flora. El grado de crecimiento del microorganismo en el medio de placa que contenía el Compuesto de prueba observado se comparó con el grado de crecimiento del microorganismo en el grupo no tratado y se calculó el % de inhibición de crecimiento de micelios mediante la siguiente ecuación.

$$R = 100 (dc-dt) / dc$$

en donde R=% de inhibición de la extensión de los micelios, dc= diámetro de la flora en la placa no tratada,

dt= diámetro de la flora en la placa tratada.

Los resultados obtenidos, como se ha descrito anteriormente, se evaluaron en uno de 5 grados de acuerdo con los siguientes criterios.

<Grado de inhibición del crecimiento>

5: % de inhibición del crecimiento de micelios del 80% o superior

4: % de inhibición del crecimiento de micelios de menos de 80% a 60% o superior

3: % de inhibición del crecimiento de micelios de menos de 60% a 40% o superior

ES 2 524 376 T3

2: % de inhibición del crecimiento de micelios de menos de 40% a 20% o superior

1: Porcentaje de inhibición del crecimiento de micelios menor del 20%

5 [Tablas 24-1]

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	P.n	P.h	F.g	U.n	P.o	G.f	A.m	S.s	B.c	F.c	R.sec
I-1	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-15	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-25	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	4	3	5	3	5	5	4	5	5	5	5
I-36	50	5	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	5	5
I-65	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	4	3	4	3	3	4	3	3	4	3	3
I-73	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-74	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
I-77	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-79	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-80	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-82	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-86	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
I-88	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
I-97	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
I-101	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

[Tablas 24-2]

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	P.n	P.h	F.g	U.n	P.o	G.f	A.m	S.s	B.c	F.c	R.sec
I-104	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-115	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	4	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5
I-174	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5
I-203	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-244	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5
I-301	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-365	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	3	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2
I-374	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	4	5	5	4	5	5	5	5
I-401	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	4	5	5	4	5	5	5	5
I-601	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	4	4	5	3	5	5	4	5	4	5	5

I-602	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	3	3	5	4	5	5	4	5	4	5	5

[Tablas 24-3]

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	P.n	P.h	F.g	U.n	P.o	G.f	A.m	S.s	B.c	F.c	R.sec
I-1	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-73	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
I-77	50	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
compuesto (2)	50	4	4	5	3	4	4	4	5	5	4	5
	5	3	2	3	1	4	3	4	3	2	3	5

Manchado del trigo por Septoria nodorum (Phaeosphaeria nodorum) P.n

5 Mancha ocular del trigo (Pseudocercoporella herpotrichoides) P.h

Roya del trigo causada por fusarium (Fusarium graminearum) F.g

Hollín suelto de la cebada (Ustilago nuda) U.n

Marchitamiento del arroz (Pyricularia oryzae) P.o

Enfermedad de bakanae del arroz (Giberella fujikuroi) G.f

10 Manchado producido por Alternaria (Alternaria alternata) A.m

Putrefacción producida por Sclerotinia (Sclerotinia sclerotiorum) S.s

Moho gris (Botritis cinerea) B.c

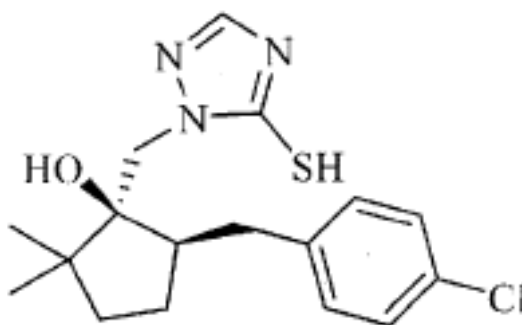
Marchitamiento del pepino producido por fusarium (Fusarium oxysporum) F.c

Manchado de la hoja de la cebada (Rhynchosporium secalis) R.sec

15

Compuesto Comparativo (2):

[Quím. 32]



20 Análogamente, en los experimentos con tratamiento a 50 mg/l contra un microorganismo que deteriora el papel, la pulpa, el cuero, la pintura y similares, concretamente los microorganismos Aspergillus (Aspergillus sp.), Trichoderma (Trichoderma sp.), penicillium (Penicillium sp.), Cladosporium (Cladosporium sp.), Mucor (Mucor sp.), Aureobasidium (Aureobasidium sp.), Curvularia (Curvularia sp.), un microorganismo que desnaturaliza la madera Oouzuratake (Tyromyces palustris) y Kawaratake, (Coriolus versicolor), los Compuestos I-1, I-15, I-25, I-36, I-65, I-73, I-74, I-77, I-80, I-82, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-115, I-174, I-203, I-244, I-301, I-365, I-401, I-601, I-602 mostraron grados de inhibición del crecimiento tan elevados como el grado 4.

25

<Ejemplo Experimental 6: Ensayo de prevención de estiramiento de arroz>

30 Se disolvieron 36 mg de un Compuesto de prueba en 3,6 ml de DMSO, y se aplicó a 180 g de semillas de arroz en un vial. Después de empapar las semillas y promover la germinación, las semillas se sembraron en semilleros una tasa de 180 g/caja, se dejaron germinar en los semilleros y, a continuación, se cultivaron en un invernadero a 35 °C. 20 días después de la siembra, la altura de planta de las plántulas de cada grupo de tratamiento se midió en 10 ubicaciones y se calculó el porcentaje de supresión de altura de la planta mediante la siguiente ecuación 6.

35

$$R = 100 (hc-ht)/hc$$

en donde R=% de supresión

de la altura de la planta, hc=altura media de la planta no tratada, ht= altura media de la planta tratada.

5 Los resultados obtenidos anteriormente se asignaron a uno de los siguientes 5 grados de regulación del crecimiento.

<Grado de regulación del crecimiento>

- 10 5: % de supresión de la altura de la planta de 50% o más
- 4: % de supresión de la altura de la planta inferior a 50% a 30% o más
- 3: % de supresión de la altura de la planta inferior a 30% a 20% o más
- 15 2: % de supresión de la altura de la planta inferior a 20% a 10% o más
- 1: % de supresión de la altura de la planta de 10% o menos.

20 En el ensayo descrito anteriormente, los Compuestos I-1, I-15, I-25, I-36, I-65, I-73, I-74, I-77, I-80, I-82, I-86, I-88, I-97, I-101, I-104, I-115, I-203, I-244, I-301, I-365, I-374, I-401, I-601, I-602 mostraron grados de regulación del crecimiento de 4 o superior en el crecimiento de plantas de arroz.

<Ejemplo Experimental 7: Ensayo del efecto fungicida sobre Septoria tritici>

25 En este ejemplo experimental, los efectos fungicidas de los Compuestos de la invención sobre un hongo fitopatógeno, Septoria tritici, fueron examinados y comparados con el Compuesto Comparativo (3) descrito en la bibliografía de patente 1 (JPA01-93574) por los métodos descritos a continuación.

Compuesto Comparativo (3):

30 (1RS, 5SR)-5-(4-fluorobencil)-2,2-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol

35 Cada Compuesto de la invención se disolvió en 2 ml de dimetilsulfóxido para obtener una concentración prescrita. Se añadieron 0,6 ml de cada solución a 60 ml de un medio PDA (medio dextrosa agar de patata) a aproximadamente 60 °C, que se mezcló completamente en un matraz cónico de 100 ml, y se vertió sobre una bandeja, donde solidificó para obtener un medio de placa que contenía el Compuesto de la invención a 0,02 mg/l.

40 Se recortó un microorganismo sujeto previamente cultivado en un medio de placa mediante un perforador con un diámetro de 4 mm, y se inoculó en el medio de placa que contenía el Compuesto de prueba descrito anteriormente. Después de la inoculación, la placa se incubó a una temperatura de crecimiento óptima para el microorganismo durante 10 días, (para esta temperatura de crecimiento, véase, la referencia (LIST OF CULTURES 1996) [LISTA DE CULTIVOS 1996], 10ª edición, Institute for Fermentation) y el crecimiento del micelio se midió como el diámetro de su flora. El grado de crecimiento del microorganismo en el medio de placa que contenía el Compuesto de prueba observado se comparó con el grado de crecimiento del microorganismo en el grupo no tratado y se calculó el % de inhibición de crecimiento de micelios mediante la siguiente ecuación.

$$R = 100 (dc-dt) / dc$$

50 en donde R=% de inhibición de la extensión de los micelios, dc= diámetro de la flora en la placa no tratada,

dt= diámetro de la flora en la placa tratada.

Los resultados obtenidos, como se ha descrito anteriormente, se evaluaron en uno de 5 grados de acuerdo con los siguientes criterios.

55 <Grado de inhibición del crecimiento>

- 5: Porcentaje de inhibición del crecimiento de micelios del 80% o superior
- 60 4: % de inhibición del crecimiento micelial de menos de 80% a 60% o superior
- 3: % de inhibición del crecimiento micelial de menos de 60% a 40% o superior
- 2: % de inhibición del crecimiento de micelios de menos de 40% a 20% o superior
- 65 1: Porcentaje de inhibición del crecimiento de micelios menor del 20%

En la prueba anteriormente descrita se obtuvieron los siguientes resultados.

[Tabla 25]

5

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	grado
I-73	0,02	5
I-77	0,02	5
Compuesto (3)	0,02	2

10 <Ejemplo Experimental 8: Pruebas de eficacia contra la roya parda del trigo>

Sobre una planta de trigo (variedad: NORIN N.º 61) que creció hasta la fase de dos hojas en una maceta de plástico cuadrada (6 cm × 6 cm), se pulverizó a una tasa de 1000 l/ha una formulación humectable como el Ejemplo de la formulación 1, que se diluyó y suspendió en agua a determinadas concentraciones (2 mg/l). Las hojas pulverizadas se secaron al aire, y se inocularon con una suspensión de esporas de Puccinia recondita (ajustada a 200 esporas/visión, se le añadió Gramin S a 60 ppm) por pulverización, y se mantuvieron a 25 °C y una elevada humedad relativa durante 48 horas. A partir de ese momento, la planta se mantuvo en un invernadero. De nueve a catorce días después de la inoculación, se investigó el grado de lesión de óxido marrón de trigo y el valor de protección se calculó mediante la siguiente ecuación.

15

20 Valor de protección (%)= (grado de lesión 1 en macetas pulverizadas/grado de lesión en macetas no pulverizadas) x 100

[Tabla 26]

Escala de Peterson de severidad del daño causado por la roya de la hoja	
Grado de lesión	% de área de inicio
0	No hay inicio
0,5	Menos de 1%
1	1% o superior y menos de 5%
2	5% o superior y menos de 10%
3	10% o superior y menos de 30%
4	30% o superior y menos de 50%
5	50% o superior

25 En la prueba anteriormente descrita se obtuvieron los siguientes resultados.

[Tabla 27]:

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	grado
I-77	0,02	0
Compuesto (3)	0,02	3

30 <Ejemplo Experimental 9: Ensayo del efecto fungicida sobre Septoria tritici>

En este ejemplo experimental, los efectos fungicidas de los Compuestos de la invención sobre Septoria tritici fueron examinados por los métodos descritos en el Ejemplo experimental 5. En este ejemplo experimental, los Compuestos de la invención se diluyeron a 1,25 mg/l.

35

[Tabla 28]

N.º de Compuesto	Concentración (mg/l)	Grado de inhibición del crecimiento
I-1	1,25	5
I-73	1,25	5
I-77	1,25	5
I-88	1,25	5
Compuesto (1)	1,25	3
Compuesto (2)	1,25	1

<Ejemplo Experimental 10: Prueba de eficacia contra la roya parda del trigo>

5 En este ejemplo experimental, el grado de la lesión producida por la roya marrón en el trigo, fue investigado mediante los métodos descritos en el Ejemplo experimental 2. En este ejemplo experimental, los Compuestos de la invención se diluyeron a 1 mg/l y se pulverizaron a una tasa de 1000 l/ha.

[Tabla 29]

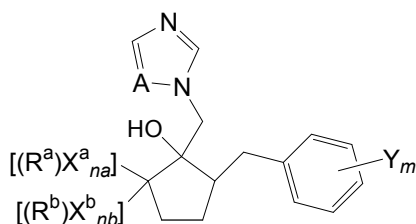
N.º de Compuesto	Concentración (g/ha)	Grado de lesión
I-1	1	0,5
I-73	1	0,5
I-77	1	0,5
I-88	1	0,5
Compuesto (1)	1	3
Compuesto (2)	1	5

10 Utilidad industrial

Un derivado de azol según la invención puede utilizarse preferiblemente como un ingrediente activo de productos bactericidas agrohorticolas, reguladores del crecimiento de las plantas y agentes protectores de material industrial.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de azol de fórmula (I):



en donde

R^a es H; o C_{1-6} -alquil, C_{2-6} -alquenil o C_{2-6} -alquinil cada uno sustituido opcionalmente por na grupos X^a ;

R^b es H; o C_{1-6} -alquil, C_{2-6} -alquenil o C_{2-6} -alquinil cada uno sustituido opcionalmente por nb grupos X^b ;

en donde

- R^a y R^b no son ambos H; y

- $(na + nb)$ es ≥ 1 ;

X^a cada uno independientemente es un átomo halógeno;

X^b cada uno independientemente es un átomo halógeno;

Y cada uno independientemente es halógeno, grupo C_{1-4} -alquilo,

C_{1-4} -haloalquilo, C_{1-4} -alcoxi, C_{1-4} -haloalcoxi, fenilo, ciano o nitro;

m es 0-5; y

A es N o CH.

2. El derivado de azol de la reivindicación 1 en donde

R^a es C_{1-4} -alquilo, C_{2-4} -alquenilo o C_{2-4} -alquinilo cada uno sustituido opcionalmente por $na = 0-5$ grupos X^a seleccionándose cada uno de F, Cl y Br;

R^b es C_{1-4} -alquilo, C_{2-4} -alquenilo o C_{2-4} -alquinilo cada uno sustituido opcionalmente por $nb = 0-5$ grupos X^b seleccionándose cada uno de F, Cl y Br;

Y cada uno independientemente es halógeno, C_{1-3} -alquilo,

C_{1-3} -haloalquilo, C_{1-3} -alcoxi o C_{1-3} -haloalcoxi;

m es 0-3; y

A es N.

3. El derivado de azol de la reivindicación 1 o 2 en donde

R^a es C_{1-3} -alquilo, sustituido opcionalmente por $na = 0-3$ grupos X^a seleccionándose cada uno de Cl y Br;

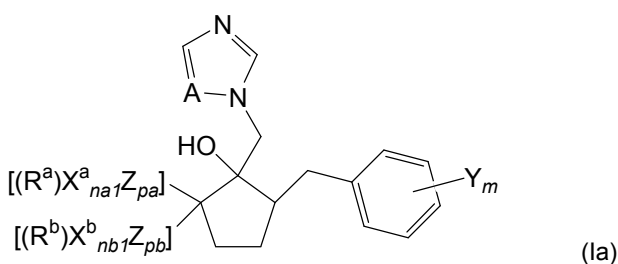
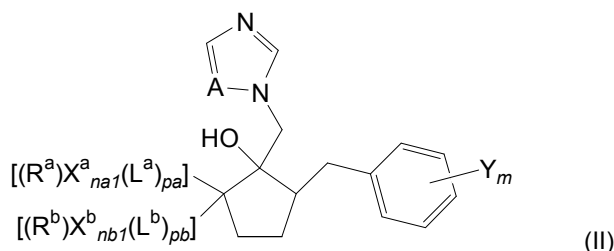
R^b es C_{1-3} -alquilo, sustituido opcionalmente por $nb = 0-3$ grupos X^b seleccionándose cada uno de Cl y Br;

Y cada uno independientemente es halógeno, C_{1-2} -alquilo,

C_{1-2} -haloalquilo o C_{1-2} -haloalcoxi; y

m es 0-2.

4. El derivado de azol de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde na , nb y m son cada uno de 0 a 1, y cada Y es halógeno.
5. Un método para producir el derivado de azol de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende sustituir un grupo saliente con un átomo de halógeno sustituible, en un compuesto de Fórmula (II), por un átomo de halógeno para obtener un compuesto de Fórmula (Ia):



en donde

R^a es tal como se define en la reivindicación 1, sustituido opcionalmente por $na1$ grupos X^a y pa grupos L^a o Z ;

R^b es tal como se define en la reivindicación 1, sustituido opcionalmente por $nb1$ grupos X^b y pb grupos L^b o Z ;

en donde $(pa + pb)$ es ≥ 1 ;

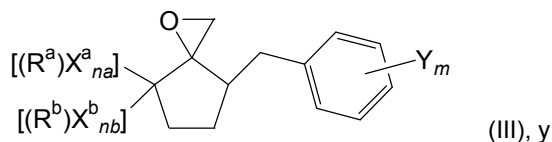
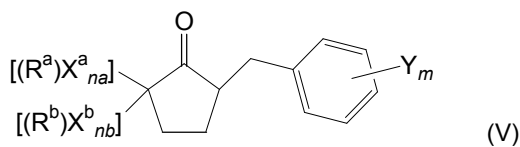
L^a cada uno es un grupo saliente con un átomo de halógeno sustituible;

L^b cada uno es un grupo saliente con un átomo de halógeno sustituible;

Z es halógeno; y

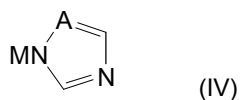
A , X^a , X^b , Y y m son tal como se define en la reivindicación 1.

6. Un método para producir el derivado de azol de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende
- (i) convertir un compuesto de carbonilo de fórmula (V) en un derivado de oxirano de fórmula (III)



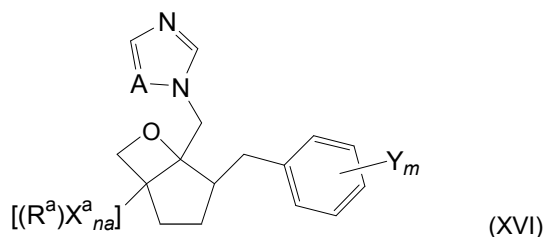
en donde R^a , R^b , X^a , X^b , Y , na , nb y m son tal como se definen en la reivindicación 1

- (ii) hacer reaccionar después un compuesto (III) con un compuesto de fórmula (IV),



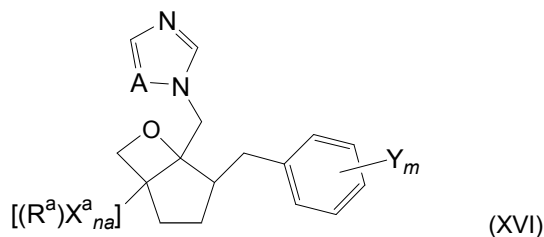
en donde A es tal como se define en la reivindicación 1 y M es H o un metal alcalino.

- 5 7. Un método para producir el derivado de azol de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un paso para someter un compuesto de oxetano de fórmula (XVI) a apertura del anillo con el uso de un ácido halogénico



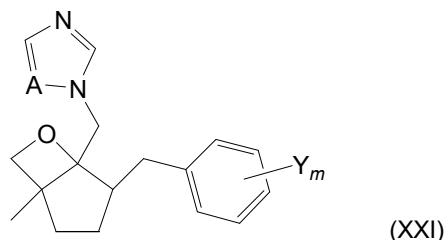
10 en donde R^a , X^a , na , A, Y y m son tal como se define en la reivindicación 1.

8. Un Compuesto de fórmula (XVI):

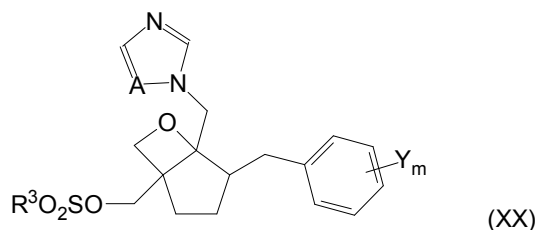


15 en donde R^a , X^a , na , A, Y y m son tal como se define en la reivindicación 1.

9. El compuesto de la reivindicación 8, que es un compuesto de fórmula (XXI):



- 20 10. Un método para producir el compuesto (XXI) de la reivindicación 9, que comprende reducir un éster sulfona de fórmula (XX)



25 en donde A, Y y m son tal como se define en la reivindicación 1, y R^3 es un alquilo inferior, un fenilo sustituido opcionalmente o un naftilo sustituido opcionalmente.

- 30 11. Un agente agrohortícola o un agente protector de material industrial que incluye como un principio activo el derivado de azol de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.