

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 408**

51 Int. Cl.:

C07D 261/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07K 7/56 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12754018 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2763971**

54 Título: **Preparación de intermedios de micafungina**

30 Prioridad:

09.09.2011 EP 11180686

09.09.2011 EP 11180689

09.09.2011 EP 11180690

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2016

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BARTH, ROLAND;

KNEPPER, KERSTIN y

STURM, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 586 408 T3

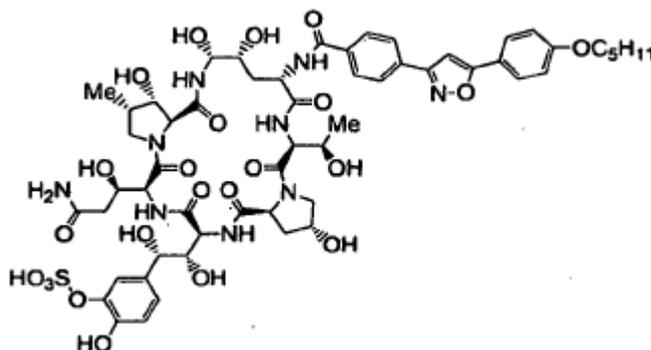
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

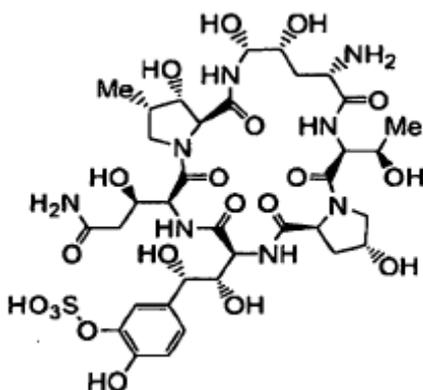
Preparación de intermedios de micafungina

La presente invención se refiere a la preparación de compuestos, en particular a la preparación de compuestos que se pueden utilizar como intermedios para la preparación de agentes antifúngicos, preferiblemente micafungina (MICA), y sales del mismo.

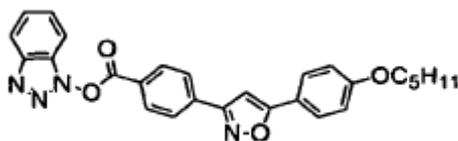
Antecedentes de la técnica anterior. Micafungina (Número de registro CAS 235114-32-6; Nombre IUPAC: ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno) amido] -1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanesulfónico) es un agente antifúngico de equinocandina representado por la estructura:



La micafungina se utiliza para tratar las infecciones fúngicas causadas por la candidemia, candidiasis diseminada aguda, peritonitis por *Candida*, abscesos y candidiasis esofágica. Uno de los intermedios importantes para la preparación de micafungina (MICA) es el compuesto de fórmula (VI), (II') o (II''),



llamado CMICA o FR179642, que normalmente se acila con un éster activo aislable de benzotriazol del ácido 4-{5-[4-(pentiloxi) fenil]-3-isooxazol}benzoico (PPIB-OBT) de la siguiente estructura



para obtener MICA. El éster activo de benzotriazol de PPIB se obtiene por lo general después de la conversión de PPIB con 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT) en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI). WO 1996011210A1 revela un proceso en donde MICA se obtiene después de la conversión de CMICA con el éster

activo de benzotriazol de PPIB en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Procedimientos similares descritos por Kanasaki et al., J. Antibiotics 1999, 52, 674; y Tomishima et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2886; revelan rendimientos de la conversión de CMICA con el éster activo de benzotriazol PPIB en el rango de 53.3% y 75%, respectivamente. WO 2004014879 revela la conversión de CMICA con el éster activo de benzotriazol PPIB en presencia de dimetilformamida (DMF) proporcionando un rendimiento calculado de 75%.

La WO00/75178 (A1) revela el 2,3,4,5,6-pentafluorofenil éster del ácido 4-[5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isoxazolil]-benzoico que tiene CAS RN 310459-15-5 y su uso en un proceso para la preparación de un agente antifúngico.

Parte A: Sin embargo, dicha técnica anterior provee sólo los procesos que tienen el principal inconveniente de incluir un protocolo de síntesis de tres etapas cuando MICA se produce a una escala mayor. En particular, PPIB se activa para dar un éster activo de PPIB en una primera etapa, seguido de la purificación y el aislamiento del éster activo obtenido de PPIB en una segunda etapa y la posterior conversión con CMICA para dar MICA en una tercera etapa. Hay una constante búsqueda de nuevos intermedios clave, particularmente para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una síntesis en un solo paso de PPIB para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, preferiblemente sin la necesidad de aislar y/o purificar el éster activo de PPIB antes de la conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA. También hay una necesidad de mejorar los protocolos de síntesis para tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una síntesis en un solo paso de PPIB para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, sin la necesidad de aislar y/o purificar el éster activo de PPIB antes de la conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA, o una sal del mismo. Era otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. Fue un objeto adicional de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, a partir de PPIB. Era otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, a partir de PPIB, en donde PPIB se activa primero y después se convierte con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA, para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, en una síntesis en un solo paso.

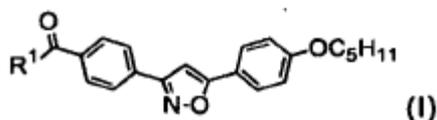
Parte B. El éster activo de benzotriazol de PPIB también tiene varios inconvenientes. En primer lugar, se obtiene por lo general mediante un proceso que utiliza HOBT, un compuesto caro, higroscópico, altamente inflamable e inestable, y EDCI, también un compuesto caro, sensible a la humedad, y alergénico, como reactivos, haciendo con eso el proceso costoso y complejo en términos de las condiciones de reacción. En segundo lugar, la conversión con CMICA para obtener MICA algunas veces implica el uso de agentes de acilación tales como piridina, haciendo con eso el proceso general para obtener MICA incluso menos económico. Hay una constante búsqueda de nuevos intermedios clave, particularmente para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que se pueden obtener a través de una ruta de síntesis económica y poco exigente. También hay una necesidad de mejorar los protocolos de síntesis para tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. También hay una necesidad de nuevos intermedios clave, particularmente para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA, para obtener un agente antifúngico, preferiblemente MICA, sin la necesidad de utilizar catalizador o promotores, tales como agentes de acilación. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular nuevos ésteres activos de PPIB que se pueden obtener a través de una ruta de síntesis económica y/o poco exigente. Era otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. Era otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA o una sal del mismo, para obtener un agente antifúngico, preferentemente MICA o una sal del mismo, sin la necesidad de utilizar catalizadores o promotores, tales como agentes de acilación. Era un objeto adicional de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, a partir de PPIB.

Parte C. Debido a los inconvenientes mencionados anteriormente del éster activo de benzotriazol de PPIB hay una búsqueda constante de nuevos intermedios clave, en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que pueden ser obtenidos a través de una ruta de síntesis económica y poco exigente. También hay una búsqueda constante de nuevos intermedios clave, particularmente para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que son fáciles de purificar. También hay una necesidad de mejorar los protocolos de síntesis para tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. También hay una necesidad de nuevos intermedios clave, particularmente para los nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular para los nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA, para obtener un agente antifúngico, preferiblemente MICA, en rendimientos satisfactorios. Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular

nuevos ésteres activos de PPIB que se pueden obtener a través de una ruta de síntesis económica y/o poco exigente. Era otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular nuevos ésteres activos de PPIB que son fáciles de purificar. Era otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de tales intermedios clave, particularmente tales ésteres activos de PPIB. Era otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios clave, particularmente nuevos ésteres activos de PPIB, más en particular nuevos ésteres activos de PPIB que permiten una conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA o una sal del mismo, para obtener un agente antifúngico, preferentemente MICA o una sal del mismo, en rendimientos satisfactorios. Era un objeto adicional de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de un agente antifúngico, preferentemente MICA, o una sal del mismo, a partir de PPIB.

Resumen de la invención:

Parte A: De acuerdo con un aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I)



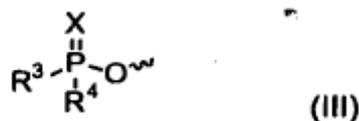
en donde R¹ se selecciona de:

a) residuos Z-O-, en donde Z-O- se selecciona de

(i) residuos de fórmula (II)

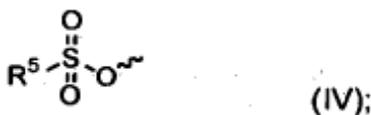


(ii) residuos de fórmula (III)



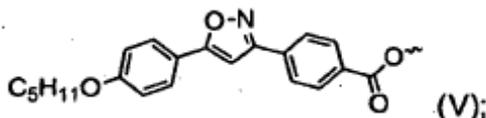
en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes; y en donde X se selecciona de O o S;

(iii) residuos de fórmula (IV)



y

(iv) residuos de fórmula (V):

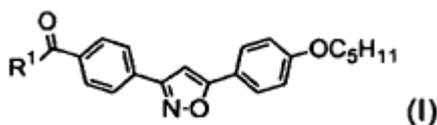


en donde R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan independientemente de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen

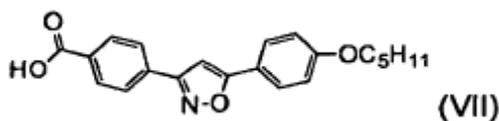
particularmente de 2 a 14 átomos de carbono; y que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/u oxo sustituido; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; o (b) un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento en un proceso para la preparación de otro compuesto de fórmula (I) como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-
10 [(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico o una sal del mismo. En incluso otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I) como se define en este documento en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-
15 [(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de compuesto de fórmula (I)

20



en donde R¹ es un residuo Z-O- como se define en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



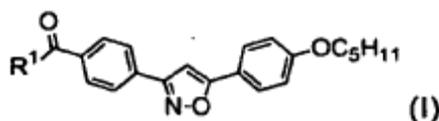
25

con un compuesto de fórmula (VIII)

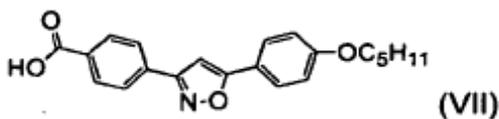


en donde L es un grupo saliente. En incluso otro aspecto, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

30



en donde R¹ se selecciona de un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo

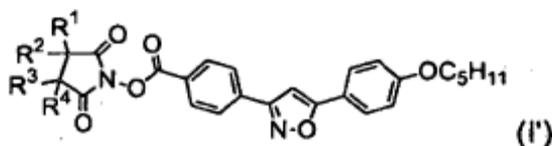


35

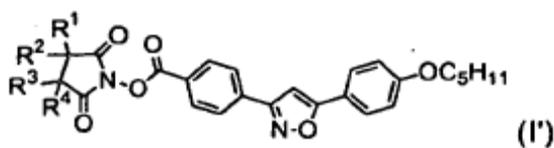
con un reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico. En incluso otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)- 2- [(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi- 15- [(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento, preferiblemente mediante un proceso como se define en este documento.

La presente invención representa una mejora sobre el éster activo de PPIB conocido, ya que los compuestos de fórmula (I) pueden permitir una síntesis en un solo paso de PPIB para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, preferiblemente sin la necesidad de aislar y/o purificar el éster activo de PPIB antes de la conversión con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA. En particular, dicha síntesis en un solo paso puede resultar en la ventaja de tener un mayor rendimiento a menor costo. Una ventaja adicional puede ser que se necesita menos material resultante en un proceso más económico.

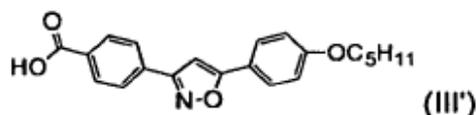
Parte B: De acuerdo con un aspecto la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I')



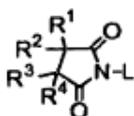
en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de: hidrógeno; residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente de 2 a 14 átomos de carbono; y que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/o oxo sustituido; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; y en donde uno de R^1 y R^2 , y uno de R^3 y R^4 opcionalmente se fusionan para formar un anillo no-aromático, en donde los otros dos son como se definen anteriormente o forman un enlace; o un anillo aromático; o un enlace, en donde los otros dos son como se definen anteriormente. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I') como se define en este documento en un proceso para la preparación de otro compuesto de fórmula (I') como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I') como se define en este documento en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahydroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxiifenil} oxidanosulfónico o una sal del mismo. En incluso otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I') como se define en este documento en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahydroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxiifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de compuesto de fórmula (I')



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



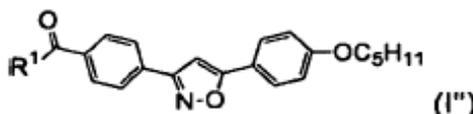
40 con un compuesto de fórmula (IV')



(IV)

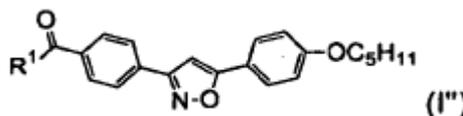
en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). En incluso otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexa-oxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I') como se define en este documento, preferiblemente mediante un proceso como se define en este documento. La presente invención representa una mejora sobre el éster activo de PPIB conocido ya que los compuestos de fórmula (I') se pueden obtener en un proceso a partir de PPIB sin el uso de HOBT y EDCI. En particular, dicho proceso puede dar lugar a la ventaja de ser más económico que los procesos de la técnica anterior. Además, los compuestos de fórmula (I') se pueden convertir con CMICA a MICA sin el uso de catalizador o promotores.

Parte C: De acuerdo con un aspecto la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I'')



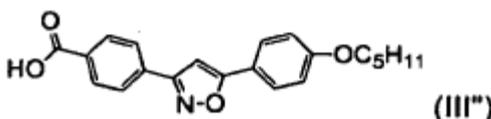
(I'')

en donde R¹ se selecciona de residuos Z-S-, en donde Z se selecciona de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente de 2 a 14 átomos de carbono; que tienen particularmente de 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo, más particularmente de 2 a 3 heteroátomos; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de átomos de N, O y S; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/o oxo sustituido; en donde los residuos heterocíclicos opcionalmente se condensan con un anillo hidrocarburo. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento en un proceso para la preparación de otro compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexa-oxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo. En incluso otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I'') como se define en este documento en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexa-oxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de compuesto de fórmula (I'')



(I''')

en donde R¹ es un residuo Z-S- como se define en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo

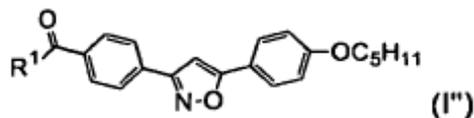


(III'')

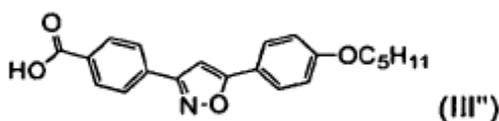
con un compuesto de fórmula (IV^{''})



en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III^{''}) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV^{''}). También se revela un proceso para la preparación de compuesto de fórmula (I^{''})



en donde R¹ es un residuo Y-O- como se define en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III^{''}) o una sal del mismo



10 con un compuesto de fórmula (V^{''})



en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III^{''}) o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (V^{''}). En incluso otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido (5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahydroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaaxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il]benceno}amido)-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I^{''}) como se define en este documento, preferiblemente mediante un proceso como se define en este documento. La presente invención representa una mejora sobre el éster activo de PPIB conocido ya que los compuestos de fórmula (I^{''}) se pueden obtener en un proceso a partir de PPIB sin el uso de HOBT. En particular, dicho proceso puede dar lugar a la ventaja de ser más económico que los procesos de la técnica anterior. Además, los compuestos de fórmula (I^{''}) pueden representar la mejora de que son fáciles de purificar. Además, los compuestos de fórmula (I^{''}) se pueden convertir con CMICA a MICA en rendimientos satisfactorios.

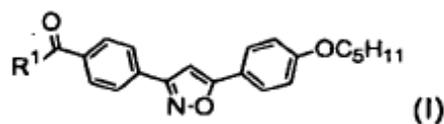
25 Definiciones

Los términos "alquilo" y "residuo de alquilo", como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos cualquier hidrocarburo saturado o insaturado; sustituido o no sustituido; lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el residuo alquilo o alquilo es un alquilo C₁ a C₁₂. El residuo alquilo o alquilo es opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido. El término "alquilo" como se utiliza en este documento también incluye grupos "alquenilo" que comprenden al menos un enlace doble carbono a carbono, y grupos "alquinilo" que comprenden al menos un enlace triple carbono-carbono. Los términos "arilo" y "residuo arilo" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos cualquier grupo aromático de anillo único o grupo aromático multicíclico; sustituido o no sustituido, por ejemplo, grupos arilo bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, el residuo arilo o arilo es un residuo de arilo C₆ a C₂₄. El residuo arilo o arilo es opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido. Los términos "alquiloxi" y "residuos alquiloxi" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos cualquier hidrocarburo unido a través de oxígeno saturado o insaturado; sustituido o no sustituido; lineal, ramificado o cíclico. Preferiblemente, el residuo alquiloxi o alquiloxi es un alquiloxi C₁ a C₁₂. El residuo alquiloxi o alquiloxi es alquilo y/o arilo opcionalmente sustituido. El término alquiloxi como se utiliza en este documento también incluye grupos "alqueniloxi" que comprenden al menos un enlace doble carbono-carbono, y los grupos de "alquiniloxi" que comprenden al menos un enlace triple carbono-carbono. Se entenderá que los términos "ariloxi" y "residuos ariloxi" como se utilizan en este documento incluyen al menos cualquier grupo aromático, sustituido o no sustituido; de un solo anillo unido a través de oxígeno o grupo aromático multicíclico unido a través de oxígeno, por ejemplo, grupos aromáticos bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, el ariloxi o residuo de ariloxi es un residuo de ariloxi C₆ a C₂₄. El residuo de ariloxi o ariloxi es alquilo y/o arilo opcionalmente sustituido. El término "residuo heterocíclico" o "anillo heterocíclico" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos cualquier grupo heterocíclico de un solo anillo sustituido o no sustituido; saturado, insaturado o aromático; o un grupo heterocíclico multicíclico, por ejemplo, grupos heterocíclicos bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, el residuo heterocíclico es un anillo mono-heterocíclico de 4 a 7 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros, y que comprende uno o más, preferiblemente de 1 a 4 tal

como 1, 2, 3 o 4, heteroátomos, en donde en caso el residuo heterocíclico comprende más de 1 heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los residuos heterocíclicos son alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/u oxo opcionalmente sustituidos. El término "heteroátomo" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos un átomo de oxígeno ("O"), un átomo de azufre ("S"), un átomo de fósforo ("P") o un átomo de nitrógeno ("N"). Se reconocerá que cuando el heteroátomo es nitrógeno, puede formar un NRⁿR^m en el que Rⁿ y R^m son, independientemente de los otros, hidrógeno, alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o halo bencilo. Residuos heterocíclicos aromáticos que incluyen de 1 a 4 heteroátomos son, por ejemplo, benzodioxolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiofenilo, metilenodioxifenililo, naftridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzofuranilo, purinilo, benzofuranilo, deazapurinilo, o indolizínilo. El término "haluro" o "halógeno" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye, al menos, cloro, yodo, bromo o flúor. El término "pseudohaluro" como se utiliza en este documento se entenderá que incluye al menos cianuro, azida, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, selenocianato, y telurocianato. El término "grupo saliente" como se utiliza en este documento se entenderá como se conoce en la técnica en referencia a un grupo que es apropiado para salir con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Los grupos salientes apropiados se enumeran, por ejemplo, en los libros de texto estándar tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition; Wiley & Sons. Los grupos salientes preferidos son residuos alcoxi; haluros, particularmente cloruro, bromuro y yoduro; y ésteres de sulfonato, particularmente, sulfonato de alquilo, particularmente mesilato, sulfonato de fluoroalquilo; sulfonato de arilo, particularmente tosilato, nosilato, brosilato; fluorosulfonato, particularmente triflato y nonaflato; nitrato; fosfato de alquilo; borato de alquilo; trialquilamonio; dialquilsulfonio; 2,4,5-triclorofenoxi; 2,4-dinitrofenoxi; succinimido-N-oxi; e imidazolilo. El término "sin purificación" como se utiliza en este documento se entenderá que describe un proceso o etapa en el cual se obtiene un compuesto en una primera etapa y se convierte en una segunda etapa, en donde el compuesto no se aísla y/o purifica entre la primera y de la segunda etapa. El término "reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico" como se utiliza en este documento se entenderá como se conoce en la técnica. En particular, se entenderá que incluye los reactivos, que son capaces de convertir un grupo hidroxilo de un ácido carboxílico en un haluro o un pseudohaluro, respectivamente. Se entenderá por la persona experta en la técnica que los términos "temperatura ambiental" y "temperatura ambiente" utilizados en este documento se refieren a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C, particularmente entre 20°C y 25°C. El término "grupo está sustituido formalmente" utilizado en este documento, se entenderá como se conoce en la técnica. En particular, se entenderá como un grupo, que está formalmente sustituido o reemplazado durante una reacción, por ejemplo, en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). Se entenderá que el "grupo que es sustituido formalmente" puede ser un "grupo saliente" como se define anteriormente. Sin embargo, también se entenderá que "grupo que es sustituido formalmente" puede ser un grupo, que está formalmente sustituido o reemplazado durante una reacción, por ejemplo, en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de la fórmula (IV'), pero que no se aparta con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Un ejemplo adicional es la reacción del compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'') o el compuesto de fórmula (V''). Los mecanismos de reacción correspondientes, particularmente los mecanismos de reacción de la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'), o la reacción del compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'') o el compuesto de fórmula (V'') son conocidos por la persona experta en la técnica. Los "grupos que son sustituidos formalmente" preferidos para la parte B de la invención son residuos hidroxilo o alcoxi. Los "grupos que son sustituidos formalmente" preferidos son hidrógeno para los compuestos de fórmula (IV'') y (V''), y residuos Z-S- para el compuesto de fórmula (IV''). El término "agente de activación" como se utiliza en este documento será entendido como la descripción de un agente que es apropiado para activar un compuesto y para obtener de este modo un compuesto activado. En particular, un agente de activación es un agente que aumenta la actividad de un compuesto hacia una próxima reacción. Más particular, un agente de activación activa un grupo funcional en un compuesto para aumentar la actividad hacia una próxima reacción de dicho grupo funcional. El término "agente de acoplamiento" como se utiliza en este documento se entenderá como se conoce en la técnica. En particular, se entenderá como un agente que tiene al menos un grupo funcional, que es capaz de reaccionar con grupos funcionales. El término "formación de un enlace" o "residuos que forman un enlace", como se utiliza en este documento se entenderá como se conoce en la técnica. En particular, se entenderá que se refiere a la formación de un enlace covalente, en donde cada residuo que "forma" el enlace representa un electrón en el par de electrones resultante. Se entenderá que en la parte B de la invención cuando uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ se fusionan opcionalmente para formar un anillo no aromático, los otros dos pueden formar un enlace carbono-carbono. Se entenderá que en la parte B de la invención cuando uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ se fusionan para formar un anillo aromático, los otros dos en consecuencia, forman un enlace para permitir la formación de un anillo aromático. Con esto, cuando uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ se fusionan en la parte B de la invención para formar un anillo aromático, los otros dos forman un enlace. También se entenderá que en la parte B de la invención cuando uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ se fusionan opcionalmente para formar enlace, cada residuo que "forma" el enlace representa un electrón en el par de electrones resultante.

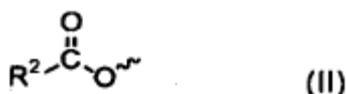
Descripción detallada de la invención; Parte A

Compuestos de fórmula (I). De acuerdo con un aspecto la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I)



en donde R¹ se selecciona de:

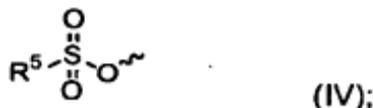
- 5 a) residuos Z-O-, en donde Z-O- se selecciona de
(i) residuos de fórmula (II)



(ii) residuos de fórmula (III)

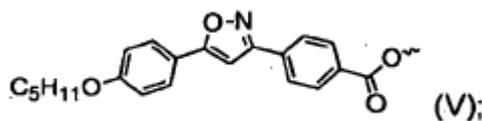


- 10 en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes; y en donde X se selecciona de O o S;
(iii) residuos de fórmula (IV)



y

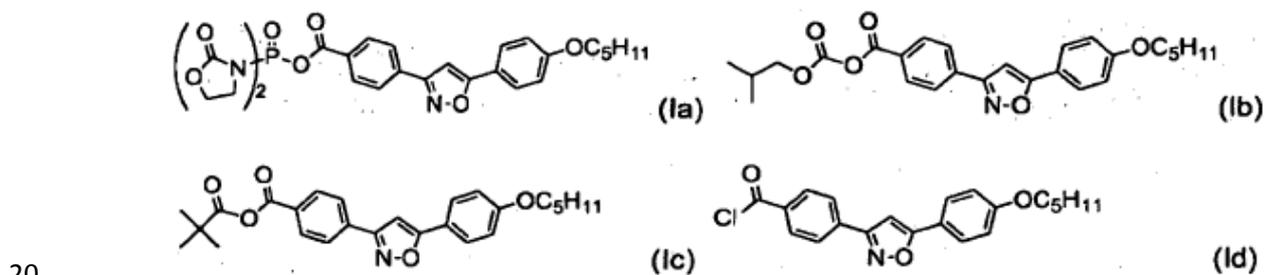
(iv) residuos de fórmula (V):



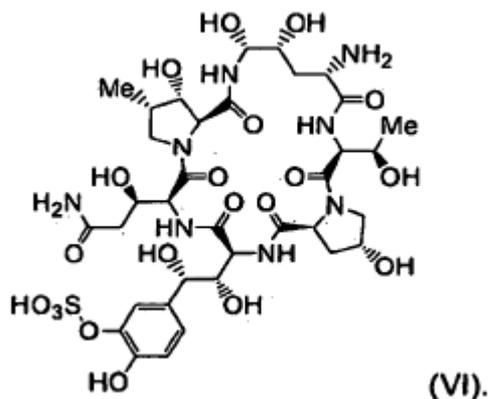
- 15 en donde R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan independientemente de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente 2 a 14 átomos de carbono; y que tiene 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/o oxo sustituido; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; o (b) un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros.
- 20
- 25

- Los residuos alquilo se pueden seleccionar de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isopentilo, y tert-butilo. Los residuos alquilo sustituidos con arilo se pueden seleccionar de bencilo, p-metilbencilo, fenilpropilo y naftilmetilo. Los residuos arilo por lo general se pueden seleccionar de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 1-antraceno, 2-antraceno, y 9-antraceno. Los residuos alquiloxi se pueden seleccionar de metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi, isopropoxi, isopentoxi, y tert-butoxi. Los residuos alquilo sustituidos con ariloxi se pueden seleccionar de benciloxi, p-metilbenciloxi, fenilpropiloxi y naftilmetiloxi. Los residuos ariloxi se pueden seleccionar de fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, bifeniloxi, 1-antraceno, 2-antraceno, y 9-antraceno. Los
- 30

residuos heterocíclicos se seleccionan por lo general a partir de residuos heterocíclicos saturados, residuos heterocíclicos insaturados, y residuos heterocíclicos aromáticos, y pueden comprender al menos un átomo de N como átomo componente del anillo y/o al menos un átomo de O como un átomo de componente del anillo y/o al menos un átomo de S como un átomo componente del anillo. Los residuos heterocíclicos pueden ser residuos heterocíclicos de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. Por lo general, cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos saturados, se seleccionan de 2-oxo-3-oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, azapanilo, oxepanilo, y tiepanilo. Cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos insaturados, por lo general se seleccionan de imidazolidinilo y tiazinilo. Por lo general, cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos aromáticos, se seleccionan de benzotiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirrolilo, furilo, tiofenilo, piridinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, oxazolilo, e isoxazolilo. En una realización, el residuo Z-O- es un residuo de fórmula (II). En otra realización, el residuo Z-O- es un residuo de fórmula (III). De acuerdo con una realización preferida, X es S. De acuerdo con otra realización preferida, X es O. En cada caso, R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el residuo Z-O- es un residuo de fórmula (IV). En incluso otra realización, el residuo Z-O- es un residuo de fórmula (V). En una realización adicional, R¹ es un haluro, particularmente seleccionado de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, y particularmente es cloruro. En otra realización, R¹ es un pseudohaluro, particularmente seleccionado de cianuro, azida, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, selenocianato, y tellurocianato. En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de fórmula (I) es



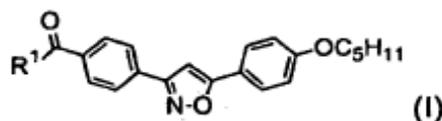
El compuesto de fórmula (I) como se define en este documento también puede estar presente en forma de una sal. Los compuestos de fórmula (I) como se define en este documento pueden tener la ventaja de que se pueden obtener por procesos mejorados económicos (véase abajo), en particular procesos con protocolos de síntesis menos exigentes con menos etapas, un bajo número de reactivos económicos, una cantidad baja de productos de desecho y rendimientos satisfactorios. Además, pueden tener la ventaja de que pueden ser utilizados en una síntesis en un solo paso para obtener un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, en donde los compuestos de fórmula (I) primero se preparan y se hacen reaccionar in situ con otros intermedios clave, preferiblemente CMICA, para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo. Algunos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ic) e (Id), pueden tener la ventaja de que se pueden aislar. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I) como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de cualquier otro compuesto de fórmula (I) como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I) como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con incluso otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I) como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, MICA se puede preparar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina, o una sal de diisopropiltilamina. De acuerdo con una realización del proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar cualquier compuesto de fórmula (I) como se define en este documento con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo.



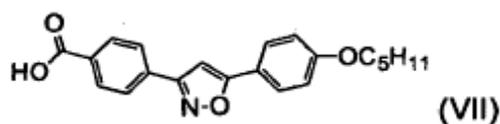
Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C , particularmente desde -20°C a 30°C , y más particularmente -10°C a temperatura ambiente. Por lo general la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. La etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base. La base por lo general está presente en una cantidad de 1-50 equivalentes, particularmente de 20-40 equivalentes, y más particularmente 30-35 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo, cuando en el compuesto de fórmula (I) R^1 es un haluro o un pseudohaluro como se define en este documento. Entonces, por lo general la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos. La base por lo general está presente en una cantidad de 1.0-4.0 equivalentes, particularmente de 1.2-3.0 equivalentes, y más particularmente 1.5-2.1 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo, cuando en el compuesto de fórmula (I) R^1 se selecciona de residuos Z-O- como se define en este documento. Entonces, por lo general la base se selecciona de aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina y N-metilmorfolina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente guanidina y tetrametilguanidina, bases de amidina, particularmente 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. Cuando en el compuesto de fórmula (I) R^1 se selecciona de residuos Z-O- como se define en este documento, la etapa se puede llevar a cabo en la ausencia de una base. Esto puede tener la ventaja adicional de que se necesitan menos reactivos. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropiletilamina.

25 Procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

De acuerdo con un aspecto, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

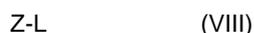


en donde R^1 es un residuo Z-O- como se define en este documento, y en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



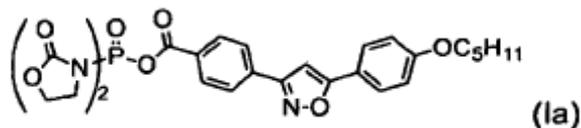
30

con un compuesto de fórmula (VIII)

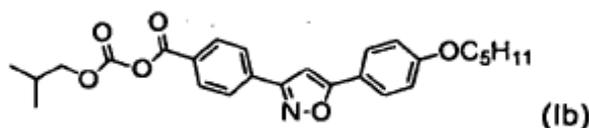


en donde L es un grupo saliente. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de

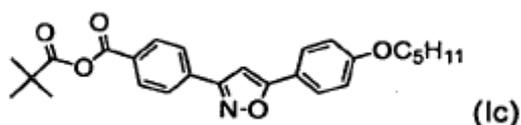
amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropiletilamina. Se entenderá que L se selecciona para que sea apropiado para salir con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico durante el proceso como se describe anteriormente. Por lo general, L se selecciona a partir de haluros, particularmente cloruro; sulfonato de alquilo; sulfonato fluoroalquilo; sulfonato de arilo; fluorosulfonato; nitrato; fosfato de alquilo; borato de alquilo; trialquilamonio; dialquilsulfonio; 2,4,5-triclorofenoxi; 2,4-dinitrofenoxi; succinimido-N-oxi; e imidazolilo. Ejemplos de los compuestos de fórmula (VIII) son cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, cloroformiato de ciclopropilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de pentilo, cloroformiato de hexilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isopentilo, cloroformiato de tert-butilo, cloruro del ácido píválico, y bis (2-oxo-3-oxazolidinil) fosfónico cloruro. Dicho proceso puede tener la ventaja de que sólo un reactivo, por ejemplo, bis (2-oxo-3-oxazolidinil) fosfónico cloruro (BOP-Cl) o cloruro del ácido píválico, se necesita para obtener un compuesto de fórmula (I) en comparación con los procesos para obtener el éster activo de benzotriazol del ácido 4-{5-[4-(pentiloxi) fenil]-3-isooxazolil}benzoico (PIB-OBT) como se describe en la técnica, al tiempo que proporciona rendimientos en el mismo rango. Además, el uso de EDCI caro puede ser evitado. El compuesto de fórmula (VIII) está presente por lo general en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, especialmente de 1.1-2 equivalentes, y particularmente 1.1-1.4 equivalente, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. La etapa se lleva a cabo por lo general en presencia de una base, particularmente seleccionado a partir de aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina y N-metilmorfolina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente bases de guanidina y tetrametilguanidina; amidina, particularmente 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. La base entonces por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, especialmente de 1.1-2 equivalentes, y particularmente 1.1-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. La etapa se lleva a cabo por lo general a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente de -20°C a 10°C, y particularmente -10°C a 0°C. Cuando la etapa se lleva a cabo en un solvente, el solvente particularmente es un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. De acuerdo con una realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



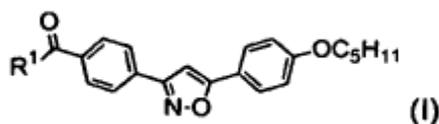
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico cloruro presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.1 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. De acuerdo con otra realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib)



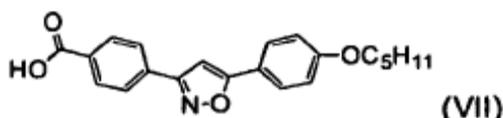
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloroformiato de isobutilo presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C en DMF. De acuerdo con incluso otra realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ic)



en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro del ácido píválico presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. De acuerdo con otro aspecto, se provee en este documento un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



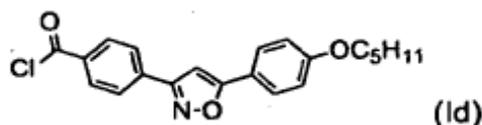
en donde R¹ se selecciona de un grupo que consiste en haluros o pseudohaluros; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo



- 5 con un reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico. El haluro, por lo general se selecciona de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, y particularmente es cloruro.

10 Cuando el haluro es cloruro, el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico se puede seleccionar de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, dicloruro de carbonilo, cloruro cianúrico, cloruro de fósforo (III), y cloruro de fósforo (V). Cuando el haluro es yoduro, el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico se puede seleccionar de yoduro y acetil yoduro. Cuando el haluro es bromuro y el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico puede ser bromuro de fósforo (V). Cuando el haluro es fluoruro, el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico puede ser fluoruro cianúrico. El pseudohaluro por lo general se selecciona de cianuro, azida, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, selenocianato, y telurocianato. El reactivo capaz de pseudohalogenar un ácido carboxílico se puede seleccionar de cianuros orgánicos, cianuros inorgánicos, azidas orgánicas, azidas inorgánicas, particularmente azida de sodio, cianatos orgánicos, cianatos inorgánicos, isocianato orgánico, isocianatos inorgánicos, tiocianatos orgánicos, tiocianatos inorgánicos, isotiocianatos orgánicos, isotiocianatos inorgánicos, selenocianatos orgánicos, selenocianatos inorgánicos, telurocianatos orgánicos y telurocianatos inorgánicos. Tal proceso puede tener la ventaja de que solo un reactivo, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, se necesita para obtener un compuesto de fórmula (I) en comparación con los procesos para obtener el éster activo de benzotriazol del ácido 4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isooxazolil}benzoico (PIIB-OBT) como se describe en la técnica, al tiempo que proporciona rendimientos en el mismo rango. Además, el uso de EDCI costoso se puede evitar. El reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico por lo general está presente en una cantidad de 1.5-10 equivalentes, particularmente de 1.7-8 equivalentes, y más particularmente 2-4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 10°C, y más particularmente -10°C a 0°C. Cuando la etapa se lleva a cabo en un solvente, el solvente particularmente es un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. De acuerdo con una realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Id)

30

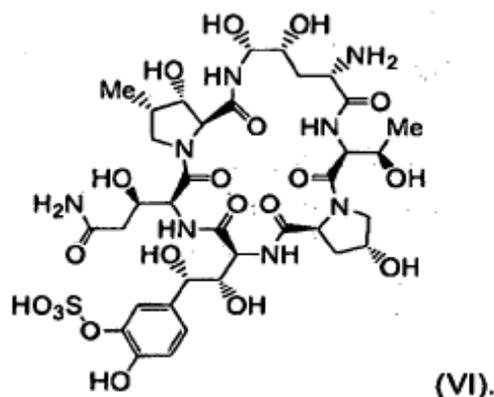


en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro de oxalilo en una cantidad de 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo, a una temperatura de 0°C en DMF.

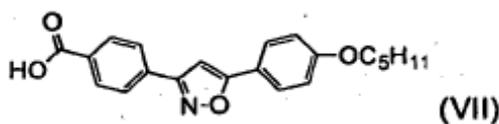
- 35 Procesos para la preparación de un agente antifúngico

De acuerdo con otro aspecto, se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxiifenil} oxidanosulfónico, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento. Preferiblemente, el proceso para obtener un compuesto de fórmula (I) es un proceso como se define en este documento. El proceso para la preparación de un agente antifúngico por lo general comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo

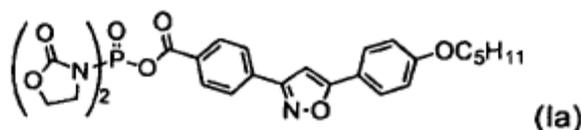
40



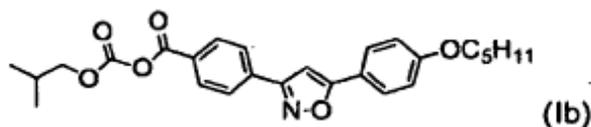
De acuerdo con una realización preferida, el proceso comprende una etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo, en donde el compuesto obtenido no es aislado y/o purificado después de que se ha obtenido y antes de que se haga reaccionar con el compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo. El término "sin purificación" como se utiliza en este documento se entenderá que se relaciona con dicha etapa o proceso. Con ello, el proceso para la preparación de un agente antifúngico que comprende dicha etapa es un así llamado síntesis o proceso en un paso, que puede tener la ventaja de ser más económico que los procesos conocidos en la técnica mientras que proveen rendimientos en el mismo rango. En una realización preferida particularmente, el proceso para la preparación de un agente antifúngico comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



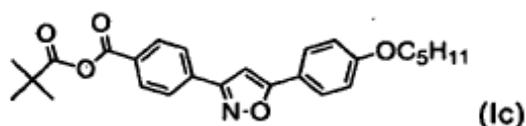
con bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico cloruro presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en la presencia de 1.1 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Ia)



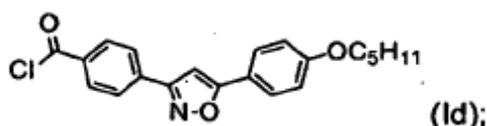
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 2.1 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. En otra realización particularmente preferida, el proceso para la preparación de un agente antifúngico comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloroformiato de isobutilo presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C en DMF, para obtener un compuesto de fórmula (Ib)



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 1.5 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C a -5°C en DMF. En incluso otra realización particularmente preferida, el proceso para la preparación de un agente antifúngico comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro del ácido pivalico presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Ic)

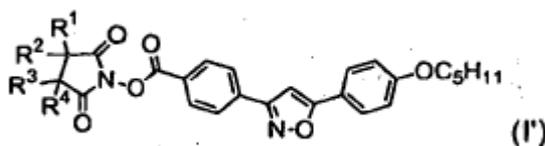


- 5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 1.5 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. En incluso otra realización particularmente preferida, el proceso para la preparación de un agente antifúngico comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro de oxalilo en una cantidad de 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo, a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Id)



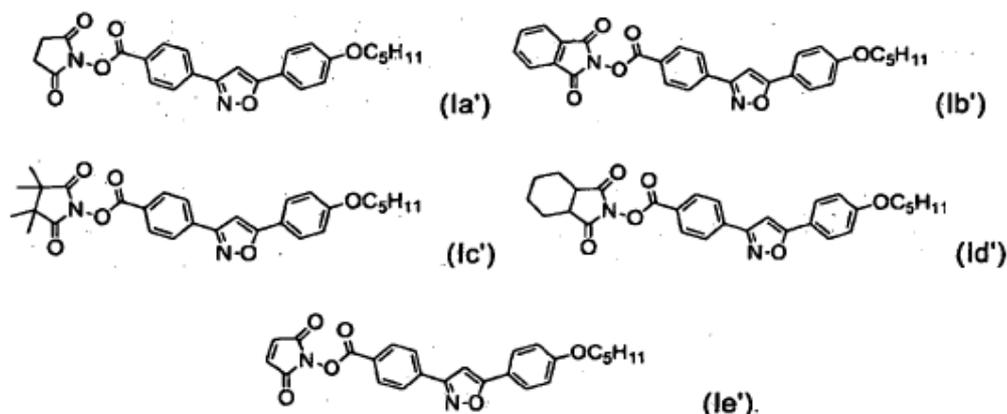
- 10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Id) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 29 equivalentes de piridina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropilamina.

- 15 Parte B: Compuestos de fórmula (I'). De acuerdo con un aspecto la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I')



- 20 en donde R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de: hidrógeno; residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente 2 a 14 átomos de carbono; y que tienen 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/u oxo opcionalmente sustituidos; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; y en donde uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ opcionalmente se fusionan para formar un anillo no-aromático, en donde los otros dos son como se definen anteriormente o forman un enlace; o un anillo aromático; o un enlace, en donde los otros dos son como se definen anteriormente. Los residuos alquilo se pueden seleccionar de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isopentilo, y tert-butilo. Los residuos alquilo sustituidos con arilo se pueden seleccionar de bencilo, p-metilbencilo, fenilpropilo y naftilmetilo. Los residuos arilo por lo general se pueden seleccionar de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 1-antraceno, 2-antraceno, y 9-antraceno. Los residuos alquiloxi se pueden seleccionar de metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi, isopropoxi, isopentoxi, y tert-butoxi. Los residuos alquilo sustituidos con ariloxi se pueden seleccionar de benciloxi, p-metilbenciloxi, fenilpropiloxi y naftilmetiloxi. Los residuos ariloxi se pueden seleccionar de fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, bifeniloxi, 1-antracenoiloxi, 2-antracenoiloxi, y 9-antracenoiloxi. En una realización, los residuos R¹, R², R³ y R⁴ son iguales. En una realización preferida, R¹, R², R³ y R⁴ son iguales y son hidrógeno. En otra realización preferida, R¹, R², R³ y R⁴ son iguales y son metilo. En otra realización, tres de R¹, R², R³ y R⁴ son iguales. En una realización preferida R¹, R² y R³ son iguales. En otra realización preferida R¹, R³ y R⁴ son iguales. En incluso otra realización preferida R¹, R² y R⁴ son iguales. En una realización preferida adicional R², R³ y R⁴ son iguales. En cualquiera de estas realizaciones, los tres residuos de R¹, R², R³ y R⁴ que son iguales pueden ser hidrógeno. En incluso otra realización, dos de R¹, R², R³ y R⁴ son iguales, en donde los otros son diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro. En una realización preferida R¹ y R² son iguales. En otra realización preferida R¹ y R³ son iguales. En incluso otra realización preferida R¹ y R⁴ son iguales. En una realización preferida adicional R² y R³ son iguales. En otra realización preferida R² y R⁴ son iguales. En incluso otra realización preferida R³ y R⁴ son iguales. En cualquiera de estas realizaciones, los dos residuos de

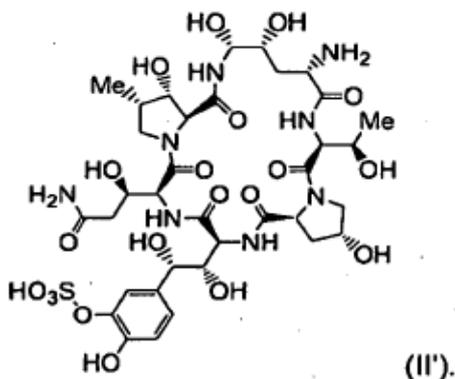
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 que son iguales pueden ser hidrógeno. En una realización adicional, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro. R^1 se puede fusionar con R^3 para formar un anillo. R^1 se puede fusionar con R^4 para formar un anillo. R^2 se puede fusionar con R^3 para formar un anillo. R^2 se puede fusionar con R^4 para formar un anillo. En una realización preferida uno de R^1 y R^2 se fusiona con uno de R^3 y R^4 para formar un anillo. En estas realizaciones, los dos residuos que no se fusionan pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro. Cuando los dos residuos que no se fusionan son iguales, preferiblemente son hidrógeno o metilo. También es posible que cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se fusionan para formar un anillo, también los otros dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se fusionan para formar otro anillo. Cuando el anillo es un anillo no-aromático, los otros dos residuos son como se definen en este documento. En una realización preferida, cuando el anillo es un anillo no-aromático, los otros dos residuos son hidrógeno. En una realización más preferida, el anillo es un anillo ciclohexilo y los otros dos residuos son hidrógeno. En otra realización, cuando el anillo es un anillo no-aromático, los otros dos forman un enlace. Cuando el anillo es un anillo aromático, los otros dos residuos en consecuencia forman el respectivo enlace que pertenece al sistema aromático. El anillo puede ser un anillo saturado, un anillo insaturado, y un anillo aromático. En una realización, el anillo es un anillo de 5 miembros. En otra realización, el anillo es un anillo de 6 miembros. En incluso otra realización, el anillo es un anillo de 7 miembros. El anillo como se describe en este documento puede estar sustituido, particularmente con al menos un residuo seleccionado del grupo de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; y haluros, particularmente fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro. Ejemplos de anillos aromáticos, como se considera en este documento son benceno, naftileno, bifenileno, y antraceno. Ejemplos de anillos saturados como se considera en este documento son los anillos ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de anillos insaturados, como se considera en este documento son los anillos ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. En una realización, el anillo es un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico se selecciona por lo general de anillos saturados heterocíclicos, anillos heterocíclicos no saturados, y anillos heterocíclicos aromáticos, y puede comprender al menos un átomo de N como átomo componente del anillo y/o al menos un átomo de O como un átomo de componente del anillo y/o al menos un átomo de S como un átomo componente del anillo. El anillo heterocíclico puede ser un anillo heterocíclico de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. Por lo general, cuando el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico saturado, se selecciona entre 2-oxo-3-oxazolin, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, azapano, oxepano, y tiepano. Cuando el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico insaturado, se selecciona por lo general de imidazolina y tiazina. Por lo general, cuando el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico aromático, se selecciona de pirrol, furano, tiofeno, piridina, azepina, oxepina, tiepina, pirazol, triazol, imidazol, berizimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, pirimidina, oxazol, e isoxazol. Se entenderá que el término "residuo heterocíclico" como se utiliza en este documento se define como el término "anillo heterocíclico", respectivamente. R^1 se puede fusionar con R^3 para formar un enlace. R^1 se puede fusionar con R^4 para formar un enlace. R^2 se puede fusionar con R^3 para formar un enlace. R^2 se puede fusionar con R^4 para formar un enlace. En una realización preferida, R^1 se fusiona con R^3 para formar un enlace y los otros dos son hidrógeno. En otra realización preferida, R^1 se fusiona con R^4 para formar un enlace y los otros dos son hidrógeno. En otra realización preferida, R^2 se fusiona con R^3 para formar un enlace y los otros dos son hidrógeno. En incluso otra realización preferida, R^2 se fusiona con R^4 para formar un enlace y los otros dos son hidrógeno. En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de fórmula (I') es



Los compuestos de fórmula (I') como se define en este documento también pueden estar presentes en forma de una sal. Los compuestos de fórmula (I') como se definen en este documento puede tener la ventaja de que se pueden obtener por procesos mejorados económicos (véase abajo), en particular procesos con protocolos de síntesis menos exigentes con un bajo número de reactivos económicos y rendimientos satisfactorios comparables a los

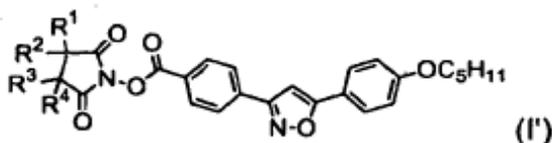
rendimientos de la técnica anterior. Además, pueden tener la ventaja de que pueden ser utilizados en una síntesis para obtener un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, en donde los compuestos de fórmula (I') se hacen reaccionar con otro intermedio clave, preferiblemente CMICA, para dar un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo; sin el uso de catalizadores o promotores. Algunos de los compuestos de fórmula (I'), por ejemplo, los compuestos de fórmula (Ia') y (Ib'), pueden tener la ventaja de que se pueden aislar. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I') como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de cualquier otro compuesto de fórmula (I') como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I') como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con incluso otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I') como se define en este documento puede ser utilizado

en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, MICA se puede preparar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropilamina. De acuerdo con una realización del proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar cualquier compuesto de fórmula (I') como se define en este documento con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo

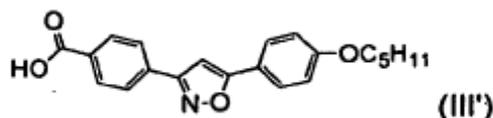


Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 30°C, más particularmente desde 0°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. Por lo general la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. La etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base. La base por lo general está presente en una cantidad de 1-10 equivalentes, y más particularmente 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo. Entonces, por lo general la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropilamina, N-metilmorfolina, tetrametilguanidina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos. La etapa también se puede llevar a cabo en la ausencia de una base. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (II') se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropilamina.

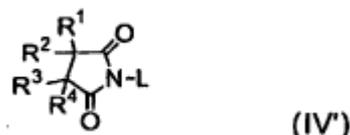
Los procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I'). De acuerdo con un aspecto, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I')



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



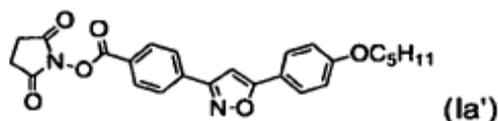
con un compuesto de fórmula (IV')



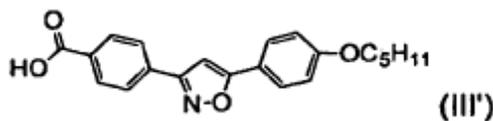
5

en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). Se entenderá que L se selecciona para que sea un grupo que es apropiado para ser sustituido formalmente durante el proceso como se describe anteriormente. L es por lo general hidroxilo. Ejemplos de los compuestos de fórmula (IV') son N-hidroxisuccinimida (HOSU), y N-hidroxitálumida (HOPHT). Tal proceso puede tener la ventaja de que se pueden evitar reactivos problemáticos y costosos en comparación con los procesos para obtener el éster activo de benzotriazol del ácido 4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isooxazol}benzoico (PIIB-OBT) como se describe en la técnica, al tiempo que proporciona rendimientos en el mismo rango. El compuesto de fórmula (IV') por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2.5 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.9 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. Por lo general la etapa se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, particularmente una carbodiimida, particularmente seleccionado de 1- etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), y particularmente es EDCI. A continuación, el agente de acoplamiento por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 10°C, y más particularmente -10°C a 0°C. Si la etapa se lleva a cabo en un solvente, el solvente particularmente es un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es una combinación de DMF y THF. De acuerdo con una realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia')

10
15
20
25

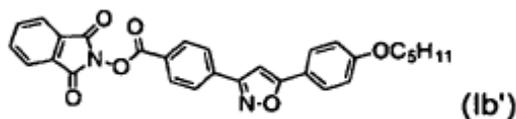


en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

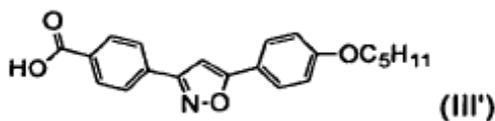


con N-hidroxisuccinimida, presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.2 equivalentes de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en una mezcla de DMF y THF. De acuerdo con otra realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib')

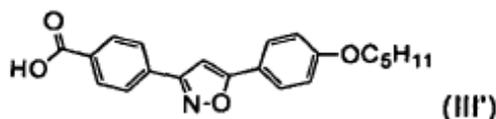
30



en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



5 con N-hidroxiftalimida, presente en una cantidad de 1.2 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en una mezcla de DMF y THF. De acuerdo con una realización adicional, el proceso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

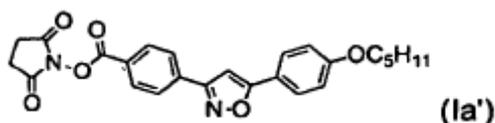


con un compuesto de fórmula (IV')

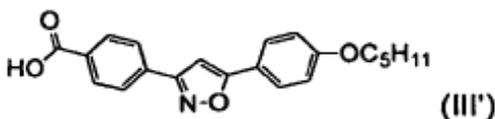


10 en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'), comprende o consiste de las etapas de (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con un agente de activación para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo, y a continuación (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). Tal proceso puede tener la ventaja de que se pueden evitar reactivos problemáticos y costosos en comparación con los procesos para obtener el éster activo de benzotriazol del ácido 4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isooxazolil}benzoico (PPIB-OBT) como se describe en la técnica, al tiempo que proporciona rendimientos en el mismo rango. Además, se puede evitar el uso de EDCI costoso. El agente de activación por lo general se selecciona de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, dicloruro de carbonilo, cloruro de fósforo (III'), cloruro de fósforo (V'), bromuro de fósforo (V), y cloruro cianúrico. El agente de acoplamiento por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.5-2.5 equivalentes, y más particularmente 1.8-1.9 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. La etapa a continuación, por lo general se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 30°C, particularmente desde -10°C a 10°C, y más particularmente -5°C a 0°C. Si la etapa se lleva a cabo en un solvente, el solvente particularmente es un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es una combinación de DMF y THF. La etapa a continuación, se puede llevar a cabo en presencia de una base. La base por lo general está presente en una cantidad de 4-7 equivalentes, particularmente de 5-6.5 equivalentes, y más particularmente 5.5-6.2 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. Entonces, por lo general la base se selecciona de aminas terciarias, particularmente trietilamina y di-isopropilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina; piridinas, particularmente piridina, y cualquier combinación de los mismos. El compuesto de fórmula (III') se puede utilizar en forma de sal. De acuerdo con una realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia')

15
20
25
30

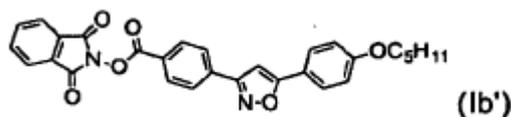


en donde el proceso comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

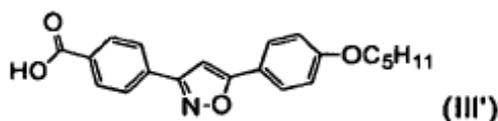


35

- 5 con cloruro de oxalilo, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF, para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo, y (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con *N*-Hidroxisuccinimida, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes, en presencia de 5.9 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. De acuerdo con otra realización preferida, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib')

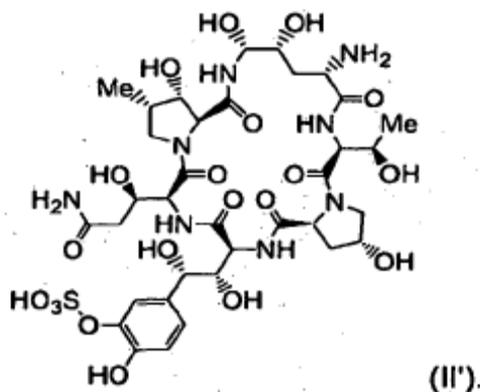


en donde el proceso comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



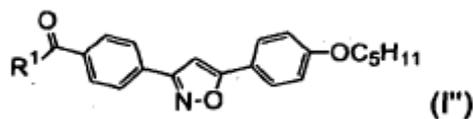
- 10 con cloruro de oxalilo, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF, para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo y (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con *N*-Hidroxifalimida, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes, en presencia de 6.2 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF.

- 20 Procesos para la preparación de un agente antifúngico. De acuerdo con otro aspecto, se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1*S*,2*S*)-2-[(3*S*,6*S*,9*S*,11*R*,15*S*,18*S*,20*R*,21*R*,24*S*,25*S*,26*S*)-3-[(1*R*)-2-carbamoyl-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[[4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I') como se define en este documento. Preferiblemente, el proceso para obtener un compuesto de fórmula (I') es un proceso como se define anteriormente. El proceso para la preparación de un agente antifúngico por lo general comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (I') con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo

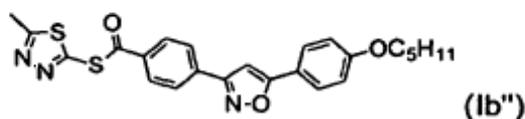
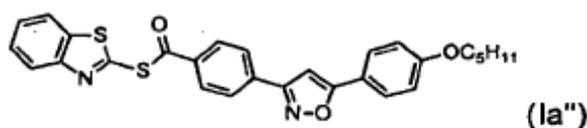


- 25 De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (II') se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropilamina.

- 30 Parte C: Compuestos de fórmula (I''). De acuerdo con un aspecto la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I'')

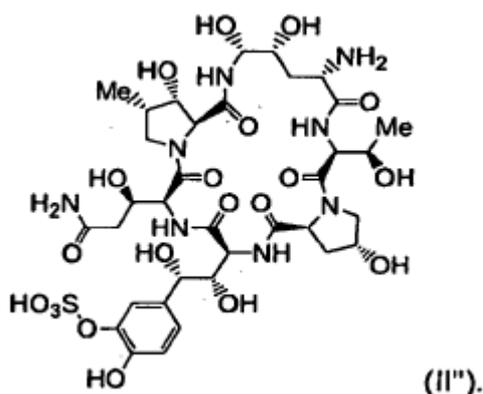


en donde R¹ se selecciona de residuos Z-S-, en donde Z se selecciona de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente de 2 a 14 átomos de carbono; que tienen particularmente de 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo, más particularmente de 2 a 3 heteroátomos; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de átomos de N, O y S; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/o oxo sustituido; en donde los residuos heterocíclicos opcionalmente se condensan con un anillo hidrocarburo. Los residuos alquilo se pueden seleccionar de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, *isobutilo*, pentilo, hexilo, *isopropilo*, *isopentilo*, y *tert-butilo*. Los residuos alquilo sustituidos con arilo se pueden seleccionar de bencilo, p-metilbencilo, fenilpropilo y naftilmetilo. Los residuos arilo por lo general se pueden seleccionar de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 1-antraceno, 2-antraceno, y 9-antraceno. Los residuos heterocíclicos por lo general se seleccionan de residuos heterocíclicos saturados, residuos heterocíclicos insaturados, y residuos heterocíclicos aromáticos, y pueden comprender al menos un átomo de N como átomo componente del anillo y/o al menos un átomo de O como un átomo de componente del anillo y/o al menos un átomo de S como un átomo componente del anillo. Los residuos heterocíclicos pueden ser residuos heterocíclicos de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. Por lo general, cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos saturados, se seleccionan de 2-oxo-3-oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azapanilo, oxepanilo, y tiepanilo. Cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos insaturados, se seleccionan por lo general de imidazolidinilo y tiazinilo. Por lo general, cuando los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos aromáticos, se seleccionan del benzotiazolo-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolo-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolo-2-ilo, pirrolilo, furilo, tiofenilo, piridinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, oxazolilo, e isoxazolilo. Los residuos heterocíclicos como se describe en este documento pueden ser sustituidos, particularmente con al menos un residuo seleccionado del grupo de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; y haluros, particularmente fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro. Los residuos heterocíclicos como se describe en este documento pueden ser condensados con un anillo hidrocarburo, en donde el anillo de hidrocarburo se selecciona de anillos de hidrocarburos no-aromáticos o aromáticos. Por lo general, cuando el anillo es un anillo de hidrocarburo aromático se selecciona de anillos de bencilo, naftilo, bifenililo, y antraceniilo. Cuando el anillo es un anillo de hidrocarburo no aromático por lo general se selecciona de anillos ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El anillo puede ser un anillo de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. Los residuos fenilo o los residuos naftilo pueden estar sustituidos con al menos dos, tres, cuatro, o cinco residuos aceptores de electrones. Los residuos aceptores de electrones pueden ser iguales. Los residuos aceptores de electrones también pueden ser diferentes y luego se seleccionan independientemente uno del otro. Los residuos aceptores de electrones por lo general se seleccionan de haluros, particularmente seleccionados entre el fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, más particularmente residuos fluoruro; ciano, nitro, trifluorometilo, carbamoilo, carboxi, alcanilo, alcoxycarbonilo, y alquilsulfonilo. En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de fórmula (I'') es



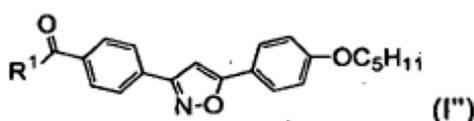
El compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento también puede estar presente en forma de una sal. Los compuestos de fórmula (I'') como se define en este documento pueden tener la ventaja de que se pueden obtener por procesos mejorados económicos (véase abajo), en particular procesos con protocolos de síntesis menos exigentes y rendimientos satisfactorios comparables a los rendimientos de la técnica anterior. Los compuestos de

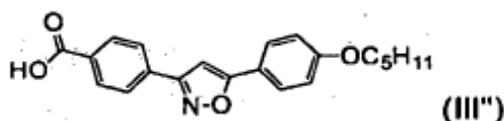
fórmula (I'') como se define en este documento también puede tener la ventaja de que son fáciles de purificar. Los compuestos de fórmulas (Ia''), y (Ib'') por ejemplo son fáciles de purificar, debido a su baja solubilidad en solventes comunes. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de cualquier otro compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento. De acuerdo con otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con incluso otro aspecto, cualquier compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento puede ser utilizado en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico (MICA), o una sal del mismo. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, MICA se puede preparar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropiletilamina. De acuerdo con una realización del proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente MICA, o una sal del mismo, el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar cualquier compuesto de fórmula (I'') como se define en este documento con un compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo



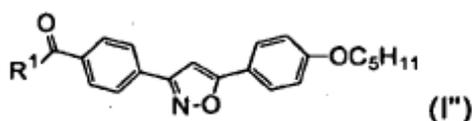
Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 30°C, más particularmente 0°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. Por lo general la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. La etapa se puede llevar a cabo en presencia de una base. La base por lo general está presente en una cantidad de 1-50 equivalentes, y más particularmente 1-10 equivalentes, y más particularmente 1-3 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo. Entonces, por lo general la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente guanidina y tetrametilguanidina; bases de amidina, particularmente 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. La etapa también se puede llevar a cabo en la ausencia de una base dependiendo del residuo R₁. De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (II'') se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropiletilamina.

Procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I''). De acuerdo con un aspecto, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'')

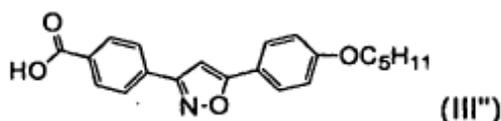




con 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol presente en una cantidad de 1.4 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de EDCI, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. También se revela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'')



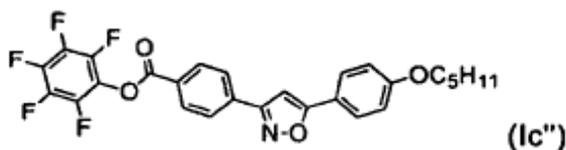
5 en donde R¹ es un residuo Y-O- como se define en este documento; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo



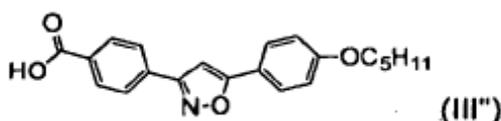
con un compuesto de fórmula (V'')

10 Y-O-L (V'')

en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (V''). Se entenderá que L se selecciona para que sea apropiado para ser sustituido durante el proceso como se describe anteriormente. L es por lo general hidrógeno. Ejemplos de los compuestos de fórmula (V'') son pentafluorofenol, pentaclorofenol, trifluorofenol, y triclorofenol. Tal proceso puede tener la ventaja de que se pueden evitar reactivos problemáticos y costosos en comparación con los procesos para obtener el éster activo de benzotriazol de ácido 4-[5-[4-(pentiloxi)fenil]-3-isooxazol]benzoico (PPIB-OBT) como se describe en la técnica, al tiempo que proporciona rendimientos en el mismo rango. El compuesto de fórmula (V'') por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo. Por lo general la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde 10°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. Si la etapa se lleva a cabo en un solvente, el solvente particularmente es un solvente aprótico, particularmente seleccionado de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. La etapa se puede llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, particularmente a carbodiimida, particularmente seleccionado de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), y particularmente es EDCI. A continuación, el agente de acoplamiento por lo general está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo. Además, se revela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ic'')

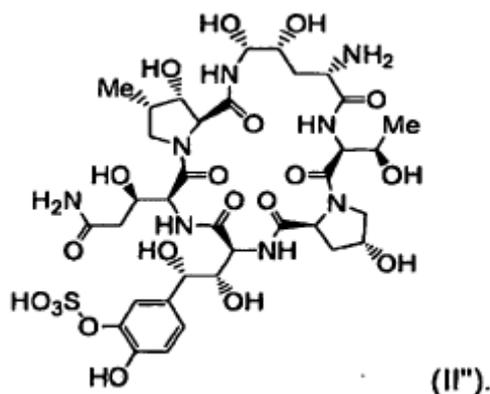


30 en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo



con pentafluorofenol presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.1 equivalentes de EDCI, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF.

Procesos para la preparación de un agente antifúngico. De acuerdo con otro aspecto, se provee un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaaxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il)benzeno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo [22.3.0.0.0^{9,13}] heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxiifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de fórmula (I') como se define en este documento. Preferiblemente, el proceso para obtener un compuesto de fórmula (I') es un proceso como se define anteriormente. El proceso para la preparación de un agente antifúngico por lo general comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (I') con un compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo



De acuerdo con todos los aspectos y realizaciones, el compuesto de fórmula (II'') se puede utilizar en forma de una sal, particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de etanolamina, una sal de alquilamina, y particularmente en forma de una sal de sodio, una sal de trietilamina o una sal de diisopropilamina.

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. No deben, sin embargo, ser interpretados como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Parte A: **Ejemplo 1:** Proceso para la preparación de MICA en una síntesis en un solo paso incluyendo un proceso para obtener un compuesto de fórmula (Ia). Se adicionó Trietilamina (55 μ L, 0.40 mmol) a una suspensión agitada de PPIB (126 mg, 0.36 mmol) en DMF (6 mL) a 0°C bajo atmósfera de N₂. La agitación se continuó durante 10 minutos y la suspensión se convirtió en una solución turbia. BOP-Cl (103 mg, 0.40 mmol) se adicionó en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos a 0°C, dando lugar a una suspensión de color blanco. Se adicionó CMICA (177 mg, 0.19 mmol) en una porción a la suspensión seguido por trietilamina (55 μ L, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 horas a 0°C antes de ser inactivada por la adición de 90 μ L de H₂O. Se adicionó gota a gota acetato de etilo, bajo agitación a temperatura ambiente. Un precipitado formado que se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar 316 mg de MICA en bruto.

Ejemplo 2: Proceso para la preparación de MICA en una síntesis en un solo paso incluyendo un proceso para obtener un compuesto de fórmula (Ib). Se adicionó trietilamina (55 μ L, 0.395 mmol) a una suspensión de PPIB (100 mg, 0.285 mmol) en DMF (2 mL) a -10°C y se agitó, durante 15 minutos. Se adicionó cloroforniato de isobutilo (41 μ L, 0.315 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Una solución de CMICA (245 mg, 0.261 mmol) y trietilamina (55 μ L, 0.395 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó gota a gota a la suspensión del ahídrido mixto. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a -10°C a -5°C. La suspensión se convirtió en una solución casi clara durante este periodo. La mezcla de reacción se adicionó gota a gota a acetato de etilo (10 mL) y el solvente se evaporó en un evaporador rotatorio. Se adicionó gota a gota acetato de etilo (10 mL) al residuo y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración (filtro de aspiración, Tipo 3) y se lavó con acetato de etilo. El producto en bruto se secó a vacío durante la noche a temperatura ambiente. Rendimiento: 272 mg de Micafungina-NEt₃ (en bruto), 76%. La resina de intercambio iónico de Amberlite CG 120 I (5 g)/tamaño de grano 100-200/contador de iones= sodio, que se suspendió 2x con 10 mL de MeOH:H₂O=75:25 (v:v) y se filtró, se utilizó para purificación. La resina acondicionada se introdujo en una columna que tiene un diámetro de 1.5 cm. 260 mg de MICA-NEt₃ (en bruto) se disolvió en una mezcla de MeOH:H₂O = 75:25 (v:v) (7 mL), la solución ligeramente turbia se aplicó en la columna de intercambio iónico, se eluyó con MeOH:H₂O = 75:25 (v:v) recolección de fracciones de 10 mL. Las fracciones 1 a 3 se combinaron y se evaporó metanol en un evaporador rotatorio. La solución acuosa de MICA-Na se liofilizó durante la noche. Rendimiento: 212 mg de Micafungina- Na, = 66%. Sólido amorfo de color blanco.

¹H RMN (MICA-Na, 300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.90 (m, 2H), 8.28 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 8.15 (m, 5H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1 H), 7.29 - 7.50 (serie de m, 3H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.09 (m, 1 H), 6.76 - 6.90 (serie de m, 3H), 5.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.82 - 5.21 (serie de m, 9H), 3.72 - 4.54 (serie de m, 16H), 3.23 (m, 1H), 1.88-2.61 (serie de m, 7H), 1.79 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.13 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 3: Proceso para la preparación de MICA en una síntesis en un solo paso incluyendo un proceso para obtener un compuesto de fórmula (Ic). Se adicionó cloruro de ácido pivalico (40 µL, 0.325 mmol) a una suspensión agitada de PPIB (100 mg, 0.285 mmol) y NEt₃ (55 µL, 0.394 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. Una solución de CMICA (245 mg, 0.261 mmol) y trietilamina (55 µL, 0.395 mmol) se adicionó a la suspensión del anhídrido mixto y la mezcla de reacción se agitó durante 25 horas a temperatura ambiente. La reacción se controló con HPLC. Se adicionó gota a gota acetato de etilo (3 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración (filtro de aspiración, Tipo 3) y el producto en bruto se secó a vacío. Rendimiento: 194 mg de Micafungina-NEt₃ (en bruto), 54%.

Ejemplo 4: Proceso para la preparación de MICA en una síntesis en un solo paso incluyendo un proceso para obtener un compuesto de fórmula (Id). Se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (44 µL, 0.52 mmol) a una suspensión agitada de PPIB (91 mg, 0.26 mmol) en DMF (3 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0°C. CO y CO₂ evolucionan inmediatamente y la suspensión se vuelve amarilla. La agitación se continuó durante 10 minutos. Esta suspensión se adicionó gota a gota (con una jeringa) a una solución agitada de CMICA (160 mg, 0.17 mmol) en DMF (2 mL) y piridina (0.4 mL) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se adicionó gota a gota acetato de etilo (30 mL) al producto en bruto en 60 minutos, bajo agitación a temperatura ambiente. Después de completar la adición de acetato de etilo, se continuó la agitación, durante 90 minutos. Durante ese periodo se forma un precipitado de color ligeramente amarillo. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para dar 229 mg de MICA en bruto.

Parte B: **Ejemplo 1a':** Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia') (PPIB-OSU); activación inicial con EDCI. A una suspensión agitada de PPIB (2.00 g, 5.69 mmol) y N-Hidroxisuccinimida (0.72 g, 6.26 mmol) en THF (20 mL) en atmósfera de N₂, se adicionó DMF (8 mL) a temperatura ambiente y se continuó la agitación, durante 15 minutos. Se adicionó EDCI (1.31 g, 6.83 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de 4.5 horas la reacción se inactivó mediante la adición lenta de acetato de etilo (60 mL). Se adicionó lentamente H₂O (8 mL) y el producto en bruto se agitó a 0°C durante una hora. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar 1.92 g (75% de rendimiento) PPIBOSU. El producto además puede ser purificado por recristalización a partir de acetona.

Ejemplo 1b': Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia') (PPIB-OSU); activación por la formación de cloruro de ácido. Se adicionó cloruro de oxalilo (0.34 mL, 3.99 mmol) a una suspensión agitada de PPIB (727 mg, 2.07 mmol) en DMF (20 mL) en atmósfera de N₂ a 0°C. CO₂ y CO evolucionan inmediatamente y la suspensión de color inicialmente blanco se convierte en una lechada viscosa de color amarillo-naranja. La suspensión de cloruro ácido se adicionó a una solución agitada de HOSU (443 mg, 3.85 mmol) en DMF (8 mL) con una jeringa (2x 5 mL de DMF de enjuague) a 0°C. Se adicionó lentamente NEt₃ (1.7 mL, 12.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H₂O (8 mL). Se adicionó acetato de etilo (150 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa/DMF se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. La lechada resultante (aproximadamente 10 mL) se mantuvo a 0°C durante la noche y un precipitado de color blanco se formó durante ese tiempo. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó a vacío para dar 1.397 g de un sólido de color ligeramente amarillo. El producto en bruto se purificó por recristalización a partir de acetona (15 mL) para dar PPIB-OSU (658 mg, 71% de rendimiento) como agujas incoloras/de color blanco (bajo el microscopio).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz), 6.77 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.93 (br. s, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 169.1, 161.6, 161.4, 161.0, 135.4, 131.1, 127.5, 127.1, 126.1, 119.6, 114.9, 96.0, 68.2, 28.8, 28.1, 25.7, 22.4, 14.0.

Ejemplo 2a': Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib') (PPIB-OPHT); activación inicial con EDCI. Se adicionó DMF (8 mL) a una suspensión agitada de PPIB (1.00 g, 2.85 mmol) y HOPHT (0.56 g, 3.43 mmol) en THF (10 mL) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 10 minutos. Se adicionó EDCI (0.77 g, 4.02 mmol) en una porción y el progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de completar la conversión del material de partida (después de 3.5 horas) la reacción se inactivó mediante la adición lenta de acetato de etilo (30 mL). Se adicionó gota a gota H₂O (4 mL) y el producto en bruto se agitó a 0°C, durante una hora. El precipitado se separó por filtración, se lavó con H₂O y acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para dar 1.2 g (85% de rendimiento) de PPIB-OPHT.

Ejemplo 2b': Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib') (PPIB-OPHT); activación por la formación de cloruro de ácido. Se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (0.32 mL, 3.76 mmol) a una suspensión agitada de PPIB (735 mg, 2.09 mmol) en DMF (20 mL) en atmósfera de N₂ a 0°C. CO₂ y CO evolucionan inmediatamente y la mezcla de reacción se vuelve de color amarillo-naranja. La suspensión se agitó, durante 10 minutos. Una solución de HOPHT (650 mg, 3.98 mmol) en DMF (8 mL) se adicionó gota a gota seguido por adición lenta de NEt₃ (1.8 mL, 12.9 mmol). La suspensión de color naranja se agitó durante 10 minutos a 0°C y a continuación durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de H₂O (15 mL) y se agitó, durante 10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña porción de H₂O. El producto en bruto (1.389 g) se purificó por recristalización a partir de 15 mL de acetona para dar PPIB-OPHT (894 mg, 86% de rendimiento) como agujas de color ligeramente amarillo (bajo el microscopio).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 162.3, 162.0, 161.7, 161.0, 135.4, 134.8, 131.2, 129.0, 127.5, 127.1, 126.3, 124.1, 119.6, 115.0, 96.1, 68.2, 28.8, 28.1, 22.4, 14.0.

Parte C: **Ejemplo 1"**: Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia") (PPIB-MBT). A una suspensión agitada de 2,2'-ditiobis(benzotiazol) (710 mg, 2.14 mmol) y trifetilfosfina (560 mg, 2.14 mmol) en DMF (15 mL), se le adicionó a temperatura ambiente PPIB (500 mg, 1.42 mmol). El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de 2 horas se completó la reacción. La suspensión se filtró (filtro G3 nutsche) y se lavó con CH₂Cl₂. El sólido se secó durante la noche a presión reducida a temperatura ambiente. Rendimiento: 670 mg de PPIB-MTB, = 95 %. Punto de fusión: 199°C - 205°C. Polvo Incoloro, insoluble en gran medida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, temperatura de la muestra = 50°C): δ = 7.94 - 8.14 (serie de m, 5H), 7.78 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (m, 2 H), 6.75 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 0.96 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 2": Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib") (PPIB-MMTDA). A una suspensión agitada de PPIB (1.00 g, 2.85 mmol) en una mezcla de THF (10 mL) y DMF (8 mL) 2-Mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (528 mg, 3.99 mmol) y se adicionó a temperatura ambiente EDCI (770 mg, 4.02 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por HPLC (tiempo de reacción aprox. 3 horas). Se adicionó éster acético (50 mL) durante un periodo de 30 min. El sólido se separó por filtración, se lavó con éster acético y se secó durante la noche a presión reducida a temperatura ambiente. Rendimiento: 1.22 g de PPIB-MMTDA, = 92%. Punto de fusión: 198°C - 233°C. Polvo Incoloro, insoluble en solventes comunes. (sin posible medición por HPLC o RMN).

Ejemplo 3": Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ic") (PPIB-PFP) (no de acuerdo con la invención). Una suspensión de PPIB (1.00 g, 2.85 mmol), EDCI (600 mg, 3.13 mmol) y pentafluorofenol (580 mg, 3.15 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente, durante 1.5 horas. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1.05 g de PPIB-PFP, = 71%. Punto de fusión: 130°C - 132°C. Sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.34 - 1.51 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Lista de referencias

WO 1996011210A1

WO 2004014879

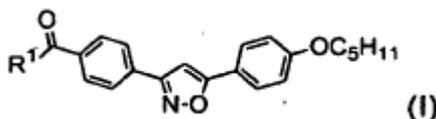
Kanasaki et al., J. Antibiotics 1999, 52, 674.

Tomishima et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2886.

Las siguientes páginas de la descripción se refieren a las realizaciones de la invención que figuran como ítems separados.

Ítems de parte A:

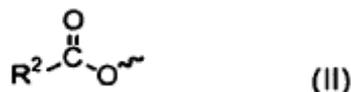
1. Un compuesto de fórmula (I)



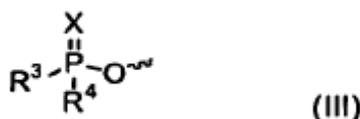
en donde R¹ se selecciona de:

a) residuos Z-O-, en donde Z-O- se selecciona de

(v) residuos de fórmula (II)

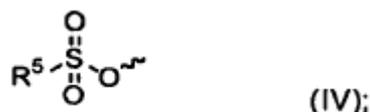


5 (vi) residuos de fórmula (III)



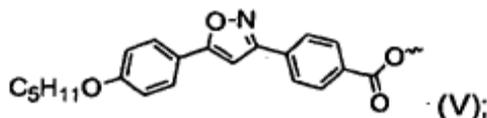
en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes; y en donde X se selecciona de O o S;

(vii) residuos de fórmula (IV)



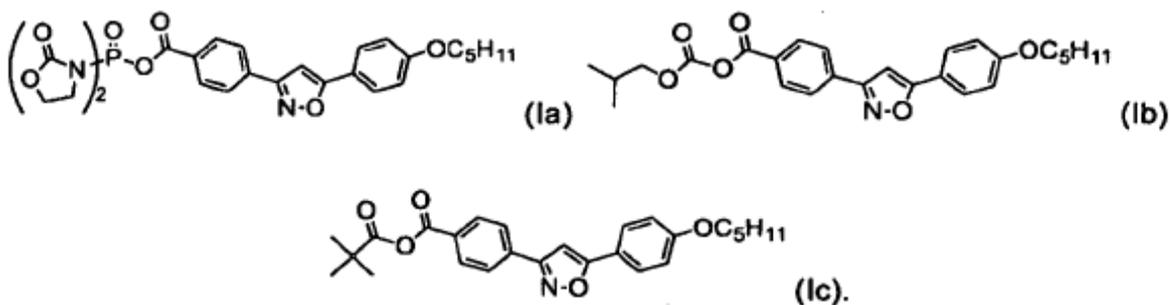
10 y

(viii) residuos de fórmula (V):

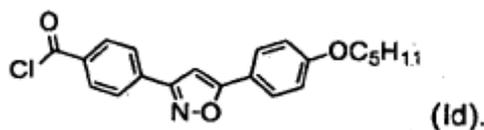


15 en donde R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan independientemente de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o arilo sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquilo sustituido; residuos alquilo, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos arilo, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente desde 2 a 14 átomos de carbono; y que tienen de 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquilo, arilo y/u oxo sustituido; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; o (b) un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros. 2. El compuesto del ítem 1, en donde los residuos alquilo se seleccionan de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, *isobutilo*, *pentilo*, *hexilo*, *isopropilo*, *isopentilo*, y *tert-butilo*. 3. El compuesto del ítem 1 o 2, en donde los residuos alquilo sustituidos con arilo se seleccionan de *bencilo*, *p-metilbencilo*, *fenilpropilo* y *naftilmetilo*. 4. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde los residuos arilo se seleccionan de *fenilo*, *1-naftilo*, *2-naftilo*, *bifenililo*, *1-antraceno*, *2-antraceno*, y *9-antraceno*. 5. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 4, en donde los residuos alquilo se seleccionan de *metoxi*, *etoxi*, *propoxi*, *ciclopropoxi*, *isobutoxi*, *pentoxi*, *hexoxi*, *isopropoxi*, *isopentoxi*, y *tert-butoxi*. 6. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 5, en donde los residuos alquilo sustituidos con arilo se seleccionan de *benciloxi*, *p-metilbenciloxi*, *fenilpropiloxi* y *naftilmetiloxi*. 7. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 6, en donde los residuos arilo se seleccionan de *fenoxi*, *1-naftoxi*, *2-naftoxi*, *bifeniloxi*, *1-antraceno*, *2-antraceno*, y *9-antraceno*. 8. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 7, en donde los residuos heterocíclicos se seleccionan de residuos heterocíclicos saturados, residuos heterocíclicos insaturados, y residuos heterocíclicos aromáticos. 9. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 8, en donde los residuos heterocíclicos comprenden al menos un átomo de N como átomo componente del anillo. 10. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 9, en donde los residuos heterocíclicos comprenden al menos un átomo de O como átomo componente del anillo. 11. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 10, en donde los residuos heterocíclicos comprenden al menos un átomo de S como átomo componente del anillo. 12. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 11, en donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos de 5 miembros. 13. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 12, en

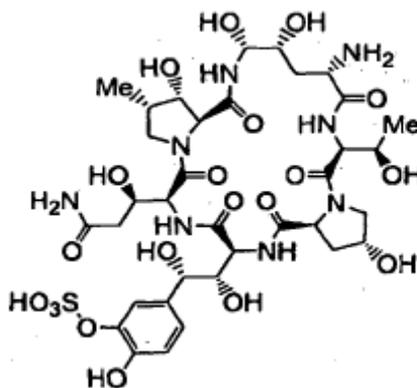
- donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos de 6 miembros. 14. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 13, en donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos de 7 miembros. 15. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 8, en donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos saturados, y se seleccionan de 2-oxo-3-oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, azapanilo, oxepanilo, y tiepanilo. 16. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 8, en donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos insaturados, y se seleccionan de imidazolidinilo y tiazinilo. 17. El compuesto de los ítems 1 y 8, en donde los residuos heterocíclicos son residuos heterocíclicos aromáticos, y se seleccionan de benzotiazol-2-il, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirrolilo, furilo, tiofenilo, piridinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, oxazolilo, y isoxazolilo. 18. El compuesto de cualquiera de los ítems anteriores, en donde Z-O- es un residuo de fórmula (II). 19. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 17, en donde Z-O- es un residuo de fórmula (III). 20. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 17 y 19, en donde R³ y R⁴ son idénticos. 21. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 17 y 19, en donde R³ y R⁴ son diferentes. 22. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 17, en donde Z-O- es un residuo de fórmula (IV). 23. El compuesto del ítem 1, en donde Z-O- es un residuo de fórmula (V). 24. El compuesto del ítem 1, en donde R¹ es un haluro, particularmente seleccionado de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, y particularmente es cloruro, o en donde R¹ es un pseudohaluro, particularmente seleccionado de cianuro, azida, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, seleriocianato, y telurocianato. 25. El compuesto del ítem 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es



26. El compuesto del ítem 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es

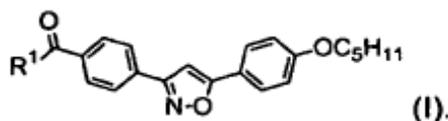


27. El compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en forma de una sal. 28. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en un proceso para la preparación de otro compuesto de cualquiera de los ítems precedentes. 29. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 27 en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaóxido-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}oxidanosulfónico, o una sal del mismo. 30. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 27 en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaóxido-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}oxidanosulfónico, o una sal del mismo. 31. El uso del ítem 30, en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 27 con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo

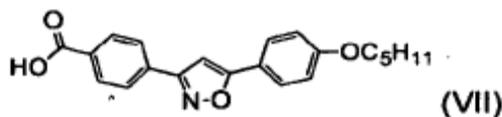


32. El uso del ítem 31, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C , particularmente desde -20°C a 30°C , y más particularmente de -10°C a temperatura ambiente. 33. El uso del ítem 31 o 32, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 34. El uso del ítem 33, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, *N*-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 35. El uso de cualquiera de los ítems 31 a 34, en donde en la etapa llevada a cabo en presencia de una base. 36. El uso del ítem 35, en donde el compuesto es como se define en cualquiera de los ítems 24, 26 y 27, y la base está presente en una cantidad de 1-50 equivalentes, particularmente de 20-40 equivalentes, y más particularmente 30-35 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo. 37. El uso del ítem 35 o 36, en donde la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos. 38. El uso del ítem 35, en donde el compuesto es como se define en cualquiera de los ítems 2 a 23, 25 y 27, y la base está presente en una cantidad de 1.0-4.0 equivalentes, particularmente de 1.2-3.0 equivalentes, y más particularmente 1.5-2.1 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo. 39. El uso del ítem 38, en donde la base se selecciona de aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente *N*-metilpiperidina y *N*-metilmorfolina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente guanidina y tetrametilguanidina, bases de amidina, particularmente 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. 40. El uso de cualquiera de los ítems 31 a 34, en donde el compuesto es como se define en cualquiera de los ítems 2 a 23, 25 y 27 y el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base. 41.

Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



- 25 en donde R^1 es un residuo Z-O- como se define en cualquiera de los ítems 1 a 23, 25 y 27; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo

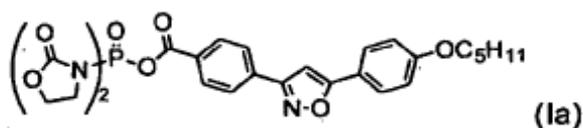


con un compuesto de fórmula (VIII)

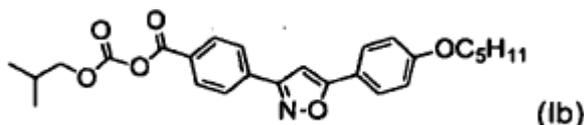


- 30 en donde L es un grupo saliente. 42. El proceso del ítem 41, en donde L se selecciona de haluros, particularmente cloruro; sulfonato de alquilo; sulfonato fluoroalquilo; sulfonato de arilo; fluorosulfonato; nitrato; fosfato de alquilo; borato de alquilo; trialquilamonio; dialquilsulfonio; 2,4,5-triclorofenoxi; 2,4-dinitrofenoxi; succinimido-N-oxi; y imidazolilo. 43. El proceso del ítem 41, en donde el compuesto de fórmula (VIII) se selecciona de cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, cloroformiato de ciclopropilo, cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de pentilo, cloroformiato de hexilo, cloroformiato de isopropilo, cloroformiato de isopentilo, cloroformiato de tert-butilo, cloruro del ácido píválico, y bis (2-oxo-3-oxazolidinil) fosfónico cloruro. 44. El proceso de cualquiera de los ítems 41 a 43, en donde el compuesto de fórmula (VIII) está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes,

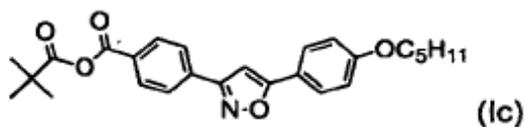
particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. 45. El proceso de cualquiera de los ítems 41 a 44, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de una base. 46. El proceso del ítem 45, en donde la base se selecciona de aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente guanidina y tetrametilguanidina; bases de amidina, particularmente 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. 47. El proceso del ítem 45 o 46, en donde la base está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. 48. El proceso de cualquiera de los ítems 41 a 47, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 10°C, y más particularmente -10°C a 0°C. 49. El proceso de cualquiera de los ítems 41 a 48, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 50. El proceso del ítem 49, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 51. El proceso del ítem 41 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



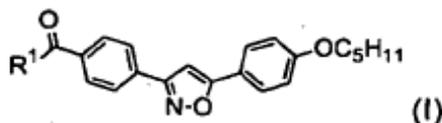
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico cloruro presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.1 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. 52. El proceso del ítem 41 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib)



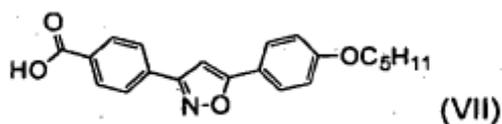
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloroformiato de isobutilo presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C en DMF. 53. El proceso del ítem 41 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ic)



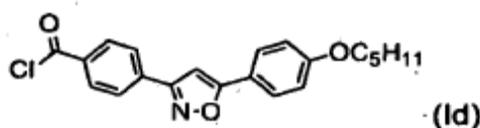
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro del ácido piválico presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. 54. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



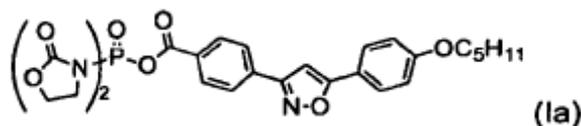
en donde R¹ se selecciona de un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



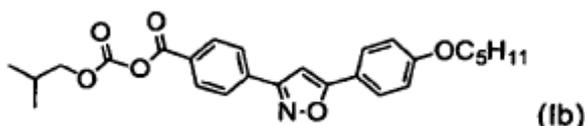
con un reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico. 55. El proceso del ítem 54, en donde el haluro se selecciona de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, y particularmente es cloruro. 56. El proceso del ítem 54, en donde el haluro es cloruro y el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico se selecciona de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, dicloruro de carbonilo, cloruro cianúrico, cloruro de fósforo(III), y cloruro de fósforo(V). 57. El proceso del ítem 54, en donde el haluro es yoduro y el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico se selecciona de yoduro y acetil yoduro. 58. El proceso del ítem 54, en donde el haluro es bromuro y el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico es bromuro de fósforo (V). 59. El proceso del ítem 54, en donde el haluro es fluoruro y el reactivo capaz de halogenar un ácido carboxílico es fluoruro cianúrico. 60. El proceso de cualquiera de los ítems 54 a 59, en donde el reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico está presente en una cantidad de 1.5-10 equivalentes, particularmente de 1.7-8 equivalentes, y más particularmente 2-4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo. 61. El proceso de cualquiera de los ítems 54 a 60, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -10°C a 10°C, y más particularmente 0°C. 62. El proceso de cualquiera de los ítems 54 a 61, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 63. El proceso del ítem 62, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 64. El proceso del ítem 54 para la preparación de un compuesto de fórmula (Id)



en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro de oxalilo en una cantidad de 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo, a una temperatura de 0°C en DMF. 65. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21;25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[2.2.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico, o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 27, preferiblemente mediante un proceso como se define en cualquiera de los ítems 41 a 64. 66. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo. 67. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo. 68. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico cloruro presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.1 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Ia)



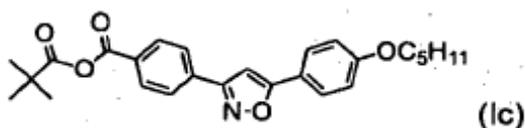
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ia) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 2.1 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF. 69. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloroformiato de isobutilo presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C en DMF para obtener un compuesto de fórmula (Ib)



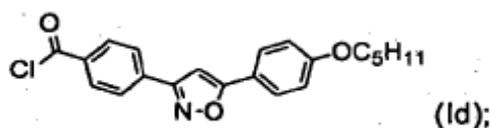
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de 1.5 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de -10°C a -5°C en DMF.

70. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro del ácido piválico presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes

de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Ic)



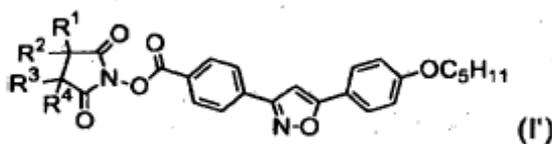
- 5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Ic) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 1.5 equivalentes de trietilamina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 71. El proceso del ítem 65, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo con cloruro de oxalilo en una cantidad de 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo, a una temperatura de 0°C en DMF; para obtener un compuesto de fórmula (Id)



- 10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Id) sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de 29 equivalentes piridina, con respecto al compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF.

Ítems de parte B:

- 15 1. Un compuesto de fórmula (I')



- 20 en donde R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de: hidrógeno; residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos heterocíclicos; que tienen particularmente 2 a 14 átomos de carbono; y que tiene 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos son opcionalmente alquilo, arilo, alquiloxi, ariloxi y/o oxo sustituido; en donde los heteroátomos son iguales o diferentes, e independientemente seleccionados de átomos de N, O y S; y en donde uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ opcionalmente se fusionan para formar un anillo no-aromático, en donde los otros dos son como se definen anteriormente o forman un enlace; o un anillo aromático; o un enlace, en donde los otros dos son como se definen anteriormente. 2. El compuesto del ítem 1, en donde los residuos alquilo se seleccionan de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, *isobutilo*, pentilo, hexilo, *isopropilo*, *isopentilo*, y *tert-butilo*. 3. El compuesto del ítem 1 o 2, en donde los residuos alquilo sustituidos con arilo se seleccionan de bencilo, *p*-metilbencilo, fenilpropilo y naftilmetilo. 4. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 3, en donde los residuos arilo se seleccionan de fenilo, 1-naftilo; 2-naftilo, bifenililo, 1-antracenoilo, 2-antracenoilo, y 9-antracenoilo. 5. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 4, en donde los residuos alquiloxi se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, *isobutoxi*, pentoxi, hexoxi, *isopropoxi*, *isopentoxi*, y *tert-butoxi*.
- 35 6. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 5, en donde los residuos alquilo sustituidos con ariloxi se seleccionan de benciloxi, *p*-metilbenciloxi, fenilpropiloxi y naftilmetiloxi. 7. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 6, en donde los residuos ariloxi se seleccionan de fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, bifeniloxi, 1-antracenoiloxi, 2-antracenoiloxi, y 9-antracenoiloxi. 8. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 7, en donde R¹, R², R³ y R⁴ son iguales, particularmente hidrógeno; o en donde tres de R¹, R², R³ y R⁴ son iguales, particularmente hidrógeno, o en donde dos de R¹, R², R³ y R⁴ son iguales, particularmente hidrógeno, particularmente en donde uno de R¹ y R² y uno de R³ y R⁴ son iguales, y los otros son diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro. 9. El compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 7. En donde R¹, R², R³ y R⁴ son diferentes y se seleccionan independientemente uno del
- 40

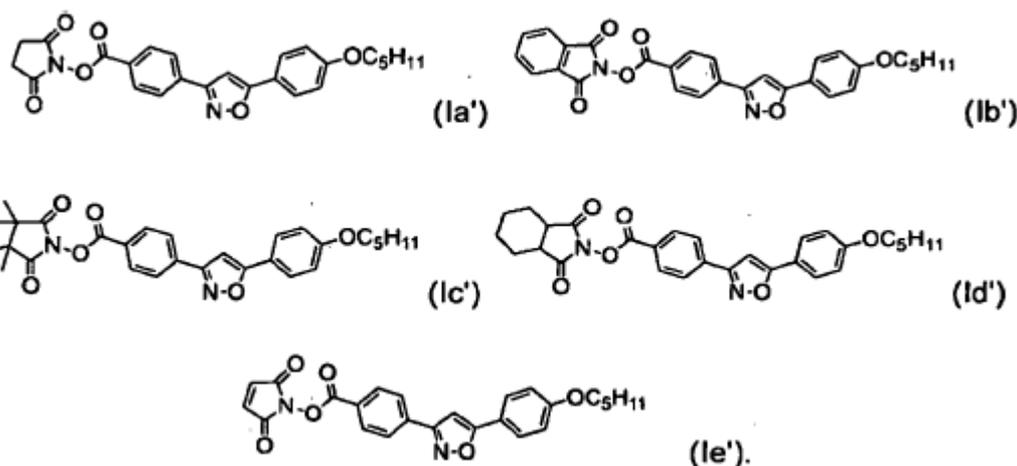
otro. 10. El compuesto del ítem 1, en donde uno de R^1 y R^2 se fusiona con R^3 para formar un anillo, en donde el anillo se selecciona de un anillo saturado, un anillo insaturado, y un anillo aromático. 11. El compuesto del ítem 1 o 10, en donde cuando uno de R^1 y R^2 se fusiona con R^4 para formar un anillo, en donde el anillo se selecciona de un anillo saturado, un anillo insaturado, y un anillo aromático.

5 12. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo de 5 miembros.

13. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo de 6 miembros.

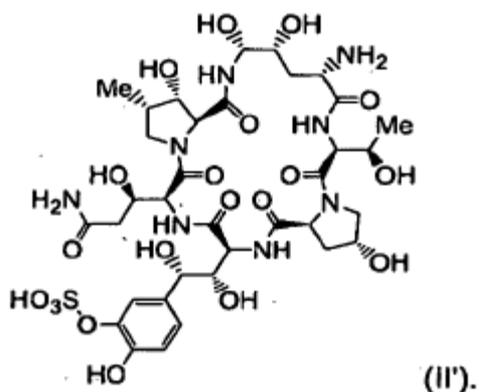
14. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo de 7 miembros.

15. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, y 10 a 14, en donde el anillo es sustituido, particularmente con al menos un residuo seleccionado del grupo de residuos alquilo, que tienen particularmente desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquilo son opcionalmente arilo y/o ariloxi sustituido; residuos arilo, que tienen particularmente desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos arilo son opcionalmente alquilo y/o alquiloxi sustituido; residuos alquiloxi, que tienen desde 1 a 12 átomos de carbono, en donde los residuos alquiloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; residuos ariloxi, que tienen desde 6 a 24 átomos de carbono, en donde los residuos ariloxi son opcionalmente alquilo y/o arilo sustituido; y haluros, particularmente fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro. 16. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo aromático y seleccionado de benceno, naftileno, bifenileno, y antracenileno. 17. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo saturado y seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. 18. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 10 y 11, en donde el anillo es un anillo no-saturado y seleccionado de ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. 19. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, y 10 a 15, en donde el anillo es un anillo heterocíclico. 20. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 15 y 19, en donde el anillo es un anillo heterocíclico seleccionado de un anillo heterocíclico saturado, un anillo heterocíclico insaturado, y un anillo heterocíclico aromático. 21. El compuesto del ítem 19 o 20, en donde el anillo heterocíclico comprende al menos un átomo de N como átomo componente del anillo. 22. El compuesto de cualquiera de los ítems 19, 20 y 21, en donde el anillo heterocíclico comprende al menos un átomo de O como átomo componente del anillo. 23. El compuesto de cualquiera de los ítems 19 y 20 a 22, en donde el anillo heterocíclico comprende al menos un átomo de S como átomo componente del anillo. 24. El compuesto de cualquiera de los ítems 19 a 23, en donde el anillo heterocíclico es de 5 miembros. 25. El compuesto de cualquiera de los ítems 19 a 23, en donde el anillo heterocíclico es de 6 miembros. 26. El compuesto de cualquiera de los ítems 19 a 23, en donde el anillo heterocíclico es de 7 miembros. 27. El compuesto del ítem 19, en donde el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico saturado, y se selecciona de 2-oxo-3-oxazolona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, azapano, oxepano, y tiepano. 28. El compuesto del ítem 19, en donde el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico insaturado, y se selecciona de imidazolona y tiazina. 29. El compuesto del ítem 19, en donde el anillo heterocíclico es un anillo heterocíclico aromático, y se selecciona de pirrol, furano, tiofeno, piridina, azepina, oxepina, tiepina, pirazol, triazol, imidazol, bencimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, pirimidina, oxazol, e isoxazol. 30. El compuesto del ítem 1, en donde los residuos heterocíclicos son como se definen en cualquiera de los ítems 20 a 29. 31. El compuesto del ítem 1, en donde el compuesto de fórmula (I') es

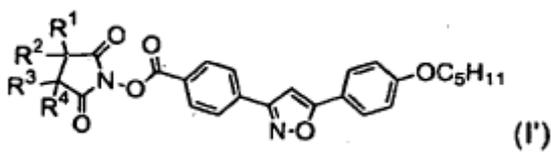


32. El compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en forma de una sal. 33. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en un proceso para la preparación de otro compuesto de cualquiera de los ítems precedentes. 34. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 32 en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermediarios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-

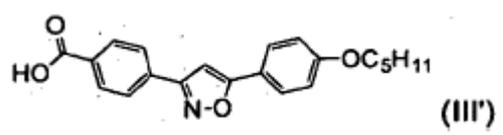
il)benzeno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil]oxidanosulfónico o una sal del mismo. 35. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 32 en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il]benzeno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil] oxidanosulfónico o una sal del mismo. 36. El uso del ítem 35, en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 32 con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo.



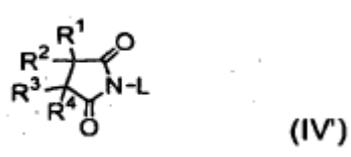
37. El uso del ítem 36, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 30°C, más particularmente de 0°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. 38. El uso del ítem 36 o 37, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 39. El uso del ítem 38, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 40. El uso de cualquiera de los ítems 36 a 39, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de una base. 41. El uso del ítem 40, en donde la base está presente en una cantidad de 1-50 equivalentes, particularmente de 1-10 equivalentes, y más particularmente de 1-2 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo. 42. El uso del ítem 40 o 41, en donde la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, trietilamina, isopropilamina, N-metilmorfolina, tetrametilguanidina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos. 43. El uso de cualquiera de los ítems 36 a 39, en donde el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base. 44. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'),



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de los ítems 1 a 31; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

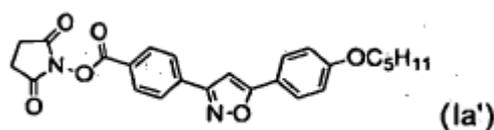


con un compuesto de fórmula (IV')

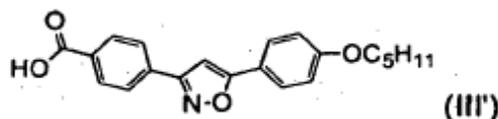


en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). 45. El proceso del ítem 44, en donde L es hidroxilo. 46. El proceso del

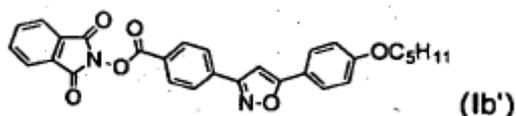
ítem 44, en donde el compuesto de fórmula (IV') se selecciona de N-hidroxisuccinimida, y N-hidroxiftalimida. 47. El proceso de cualquiera de los ítems 44 a 46, en donde el compuesto de fórmula (IV') está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2.5 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.9 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. 48. El proceso de cualquiera de los ítems 44 a 47, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. 49. El proceso del ítem 48, en donde el agente de acoplamiento es una carbodiimida. 50. El proceso del ítem 48, en donde el agente de acoplamiento se selecciona de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), y particularmente es EDCI. 51. El proceso de cualquiera de los ítems 48 a 50, en donde el agente de acoplamiento está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.2-1.4 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. 52. El proceso de cualquiera de los ítems 44 a 51, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -10°C a 30°C, y más particularmente temperatura ambiente. 53. El proceso de cualquiera de los ítems 44 a 52, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 54. El proceso del ítem 53, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es una combinación de DMF y THF. 55. El proceso del ítem 44 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia')



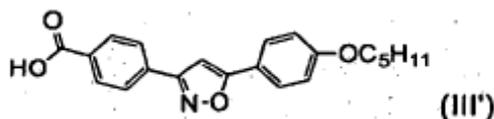
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



con N-hidroxisuccinimida, presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.2 equivalentes 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en una mezcla de DMF y THF. 56. El proceso del ítem 44 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib')

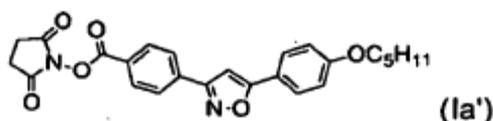


en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

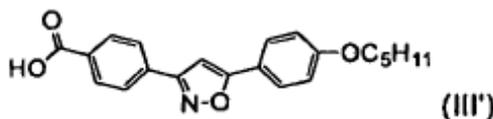


con N-hidroxiftalimida, presente en una cantidad de 1.2 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en una mezcla de DMF y THF. 57. El proceso de cualquiera de los ítems 44 a 47, en donde el proceso comprende o consiste de las etapas de (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con un agente de activación para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo, y a continuación (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'). 58. El proceso del ítem 57, en donde el agente de activación se selecciona de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, dicloruro de carbonilo, cloruro de fósforo (III'), cloruro de fósforo(V), bromuro de fósforo (V), y cloruro cianúrico. 59. El proceso del ítem 57 o 58, en donde el agente de activación está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.5-2.5 equivalentes, y más particularmente 1.8-1.9 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. 60. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 59, en donde la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 30°C, particularmente desde -10°C a 10°C, y más particularmente -5°C a 0°C. 61. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 60, en donde la etapa (a) se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 62. El proceso del ítem 61, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 63. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 62, en donde la etapa (b) se lleva

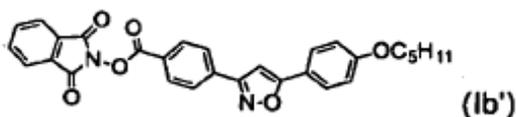
- a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -10°C a 30°C, y más particularmente temperatura ambiente. 64. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 63, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 65. El proceso del ítem 64, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 66. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 65, en donde la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base. 67. El proceso del ítem 66, en donde la base se selecciona de aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina; piridinas, particularmente piridina, y cualquier combinación de los mismos. 68. El proceso del ítem 66 o 67, en donde la base está presente en una cantidad de 4-7 equivalentes, particularmente de 5-6.5 equivalentes, y más particularmente 5.5-6.2 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo. 69. El proceso del ítem 57 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia')



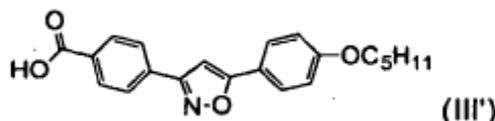
en donde el proceso comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



- con cloruro de oxalilo, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF, para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo, y (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con N-Hidroxisuccinimida, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes, en presencia de 5.9 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 70. El proceso del ítem 57 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib')

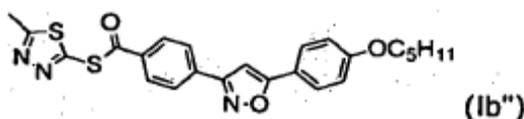
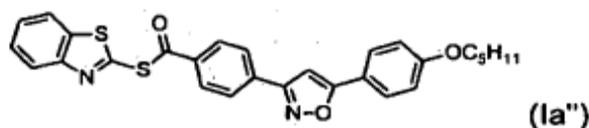


en donde el proceso comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo

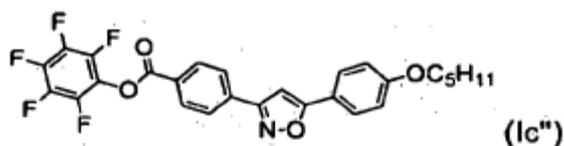


- con cloruro de oxalilo, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a una temperatura de 0°C en DMF, para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo y (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con N-Hidroxifthalimida, presente en una cantidad de 1.9 equivalentes, en presencia de 6.2 equivalentes de trietilamina, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 71. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il]benceno) amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[2.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl} -2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 32, preferiblemente mediante un proceso como se define en cualquiera de los ítems 44 a 68. 72. El proceso del ítem 71, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo

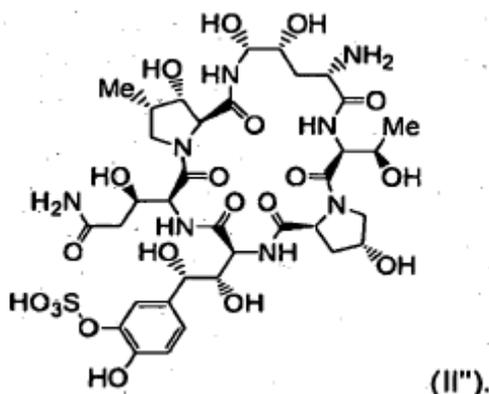
- 5 ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. 19. El compuesto del ítem 1, en donde los residuos fenilo o los residuos naftilo son sustituidos con al menos dos, tres, cuatro, o cinco residuos aceptores de electrones. 20. El compuesto del ítem 1 o 19, en donde los residuos aceptores de electrones son diferentes e independientemente seleccionados uno del otro; o en donde los residuos aceptores de electrones son iguales. 21. El compuesto de cualquiera de los ítems 1, 19 y 20, en donde los residuos aceptores de electrones se seleccionan de haluros, particularmente seleccionados de fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, más particularmente residuos fluoruro; ciano, nitro, trifluorometilo, carbamoilo, carboxi, alcanilo, alcoxicarbonilo, y alquilsulfonilo. 22. El compuesto del ítem 1, en donde el compuesto de fórmula (I^{''}) es



- 10 23. También se revela el compuesto del ítem 1, en donde el compuesto de fórmula (I^{''}) es

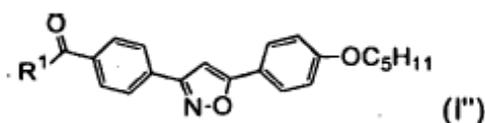


- 15 24. El compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en forma de una sal. 25. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems anteriores en un proceso para la preparación de otro compuesto de cualquiera de los ítems precedentes. 26. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 24 en un proceso para la preparación de compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaóxido-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo. 27. Uso de un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 24 en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaóxido-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico o una sal del mismo. 28. El uso del ítem 27, en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 24 con un compuesto de fórmula (II^{''}) o una sal del mismo

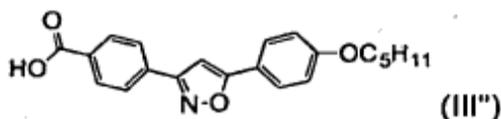


29. El uso del ítem 28, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde -20°C a 30°C, y más particularmente 0°C a temperatura ambiente. 30. El uso del ítem 28 o 29, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 31. El uso del ítem 30, en donde el solvente se

- selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfoxido (DMSO), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 32. El uso de cualquiera de los ítems 28 a 31, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de una base. 33. El uso del ítem 32, en donde la base está presente en una cantidad de 1-50 equivalentes, particularmente de 1-10 equivalentes, y más particularmente 1-3 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II") o una sal del mismo. 34. El uso del ítem 32 o 33, en donde la base se selecciona de piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina, y colidinas, aminas terciarias, particularmente trietilamina y diisopropiletilamina; aminas terciarias cíclicas, particularmente N-metilpiperidina; bases aromáticas, particularmente piridinas, lutidinas, picolinas, dimetilaminopiridina y N-metilmorfolina, y colidinas, y cualquier combinación de los mismos; bases de guanidina, particularmente guanidina y tetrametilguanidina; bases de amidina, particularmente 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; y cualquier combinación de los mismos. 35. El uso de cualquiera de los ítems 28 a 31, en donde el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base. 36. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I")



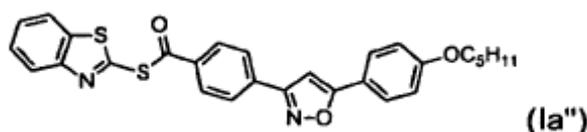
- en donde R¹ es un residuo Z-S- como se define en cualquiera de los ítems 1 a 18; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo



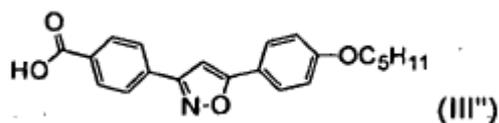
con un compuesto de fórmula (IV'')



- en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV''). 37. El proceso del ítem 36, en donde L se selecciona de hidrógeno y residuos Z-S-. 38. El proceso del ítem 36, en donde el compuesto de fórmula (IV'') se selecciona de 2,2'-ditiobis(benzotiazol), 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol, 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol. 39. El proceso de cualquiera de los ítems 36 a 39, en donde el compuesto de fórmula (IV'') está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.4-1.5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo. 40. El proceso de cualquiera de los ítems 36 a 39, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde 10°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. 41. El proceso de cualquiera de los ítems 36 a 40, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 42. El proceso del ítem 41, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfoxido (DMSO), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 43. El proceso de cualquiera de los ítems 36 a 42, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento y/o un agente de activación. 44. El proceso del ítem 43, en donde el agente de acoplamiento se selecciona de carbodiimidas. 45. El proceso del ítem 43, en donde el agente de acoplamiento es una carbodiimida y se selecciona de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), y particularmente es EDCI. 46. El proceso del ítem 43, en donde el agente de activación es un agente reductor, particularmente una fosfina terciaria, y más particularmente trifenilfosfina. 47. El proceso de cualquiera de los ítems 43 a 46, en donde el agente de acoplamiento o el agente de activación está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.2-2 equivalentes, y más particularmente 1.4-1.5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo. 48. El proceso del ítem 36 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia'')

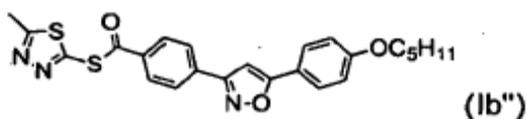


- en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo

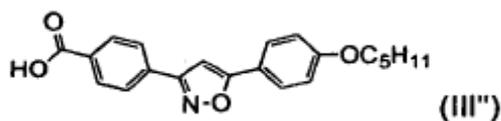


con.2,2'-ditiobis(benzotiazol), presente en una cantidad de 1.5 equivalentes, en presencia de 1.5 equivalentes de trifenilfosfina; cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 49. El proceso del ítem 36 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib'')

5

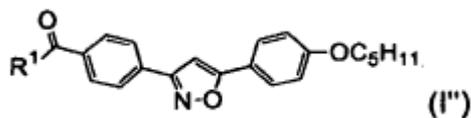


en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo

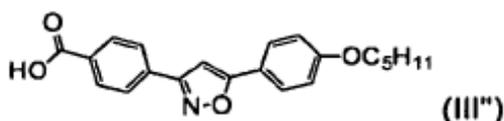


10

con 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol presente en una cantidad de 1.4 equivalentes, en presencia de 1.4 equivalentes de EDCI, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 50. También se revela un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I')



en donde R¹ es un residuo Y-O- como se define en cualquiera de los ítems 1, 19 a 21 y 23; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo



15 con un compuesto de fórmula (V'')



en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (V''). 51. El proceso del ítem 50, en donde L es hidrógeno. 52. El proceso del ítem 50, en donde el compuesto de fórmula (V'') se selecciona de pentafluorofenol, pentaclorofenol, trifluorofenol, y triclorofenol.

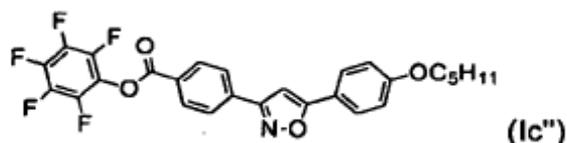
20

53. El proceso de cualquiera de los ítems 50 a 52, en donde el compuesto de fórmula (V'') está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (III''') o una sal del mismo. 54. El proceso de cualquiera de los ítems 50 a 53, en donde la etapa se lleva a cabo a una temperatura de -30°C a 50°C, particularmente desde 10°C a 30°C, y más particularmente a temperatura ambiente. 55. El proceso de cualquiera de los ítems 50 a 54, en donde la etapa se lleva a cabo en un solvente, particularmente un solvente aprótico. 56. El proceso del ítem 55, en donde el solvente se selecciona de tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfoxido (DMSO), tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos, y particularmente es DMF. 57. El proceso de cualquiera de los ítems 50 a 56, en donde la etapa se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. 58. El proceso del ítem 57, en donde el agente de acoplamiento se selecciona de carbodiimidias. 59. El proceso del ítem 57, en donde el agente de acoplamiento es una carbodiimida y se selecciona de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), y particularmente es EDCI. 60. El proceso de cualquiera de los ítems 57 a 59, en donde el agente de acoplamiento está presente en una cantidad de 1.05-3 equivalentes, particularmente de 1.1-2 equivalentes, y más particularmente 1.1-1.4 equivalentes,

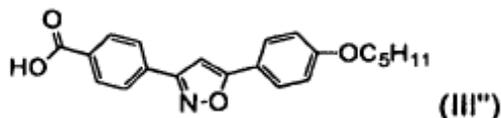
25

30

con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo. 61. También se revela el proceso del ítem 50 para la preparación de un compuesto de fórmula (Ic'')



en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo



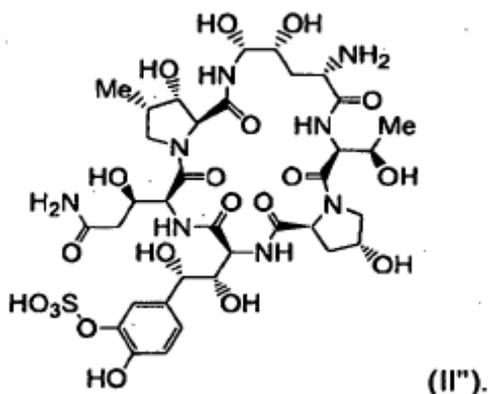
5

con pentafluorofenol presente en una cantidad de 1.1 equivalentes, en presencia de 1.1 equivalentes de EDCI, cada uno con respecto al compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo; a temperatura ambiente en DMF. 62. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoyl-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, que comprende un proceso para obtener un compuesto de cualquiera de los ítems 1 a 24, preferiblemente mediante un proceso como se define en cualquiera de los ítems 36 a.

10

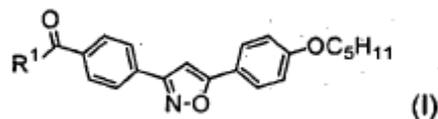
15

63. El proceso del ítem 62, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

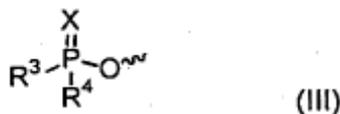


en donde R¹ se selecciona de: (a) residuos Z-O-, en donde Z-O- se selecciona de

5 (i) residuos de fórmula (II)



(ii) residuos de fórmula (III)



en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes; y

10 en donde X se selecciona de O o S;

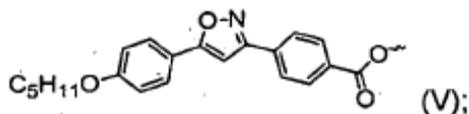
(iii) residuos de fórmula (IV)



y

(iv) residuos de fórmula (V):

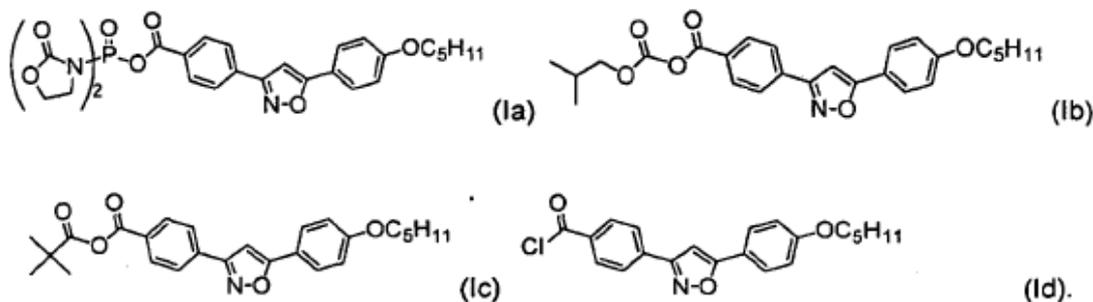
15



en donde R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan independientemente de residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos ariloxi que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, o residuos heterocíclicos que tienen de 2 a 14 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; o

20 (b) un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es

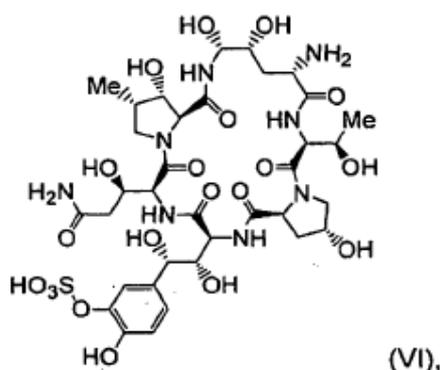


3. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 o 2 en un proceso para la preparación de

(i) otro compuesto de la reivindicación 1 o 2,

(ii) compuestos apropiados como intermedios para la preparación de un agente antifúngico de equinocandina, o

5 (iii) un agente antifúngico, preferiblemente en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-
[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-
1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-
1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal
10 del mismo, en donde el proceso en (iii) preferiblemente comprende además la etapa de hacer reaccionar el
compuesto de la reivindicación 1 o 2 con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo

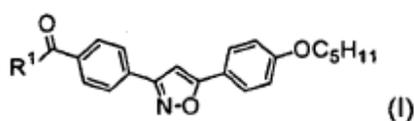


preferiblemente en donde

(a) la etapa se lleva a cabo en presencia de una base, o

15 (b) en el compuesto de fórmula (I) R¹ se selecciona de residuos Z-O- como se define en la reivindicación 1 y en
donde el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base.

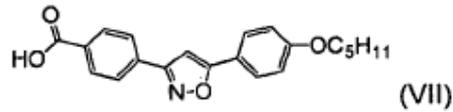
4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde

(i) R¹ es un residuo Z-O- como se define en la reivindicación 1; y

20 en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



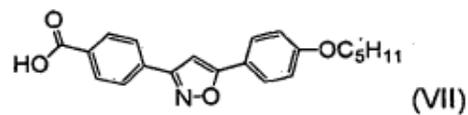
con un compuesto de fórmula (VIII)



en donde L es un grupo saliente; o

5 (ii) R¹ se selecciona de un grupo que consiste en haluros y pseudohaluros; y

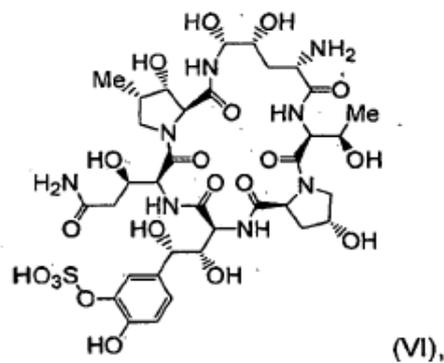
en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII) o una sal del mismo



con un reactivo capaz de halogenar o pseudohalogenar un ácido carboxílico.

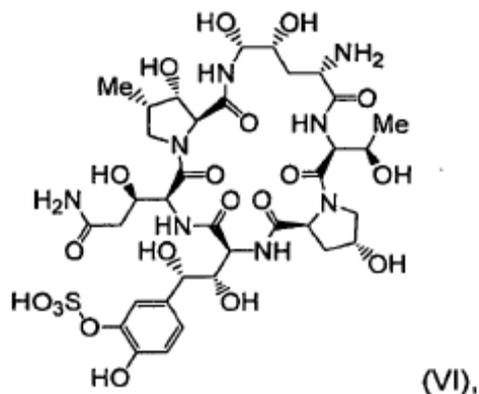
10 5. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico, que comprende un proceso para obtener un compuesto de la reivindicación 1 o 2, preferiblemente mediante un proceso como se define en la reivindicación 4, en donde el proceso preferiblemente comprende la etapa de

(i) hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo



o

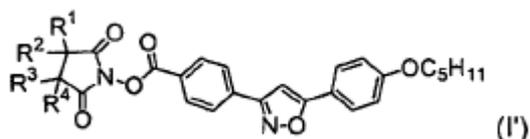
15 (ii) hacer reaccionar el compuesto obtenido sin purificación, con un compuesto de fórmula (VI) o una sal del mismo



preferiblemente, en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo.

5

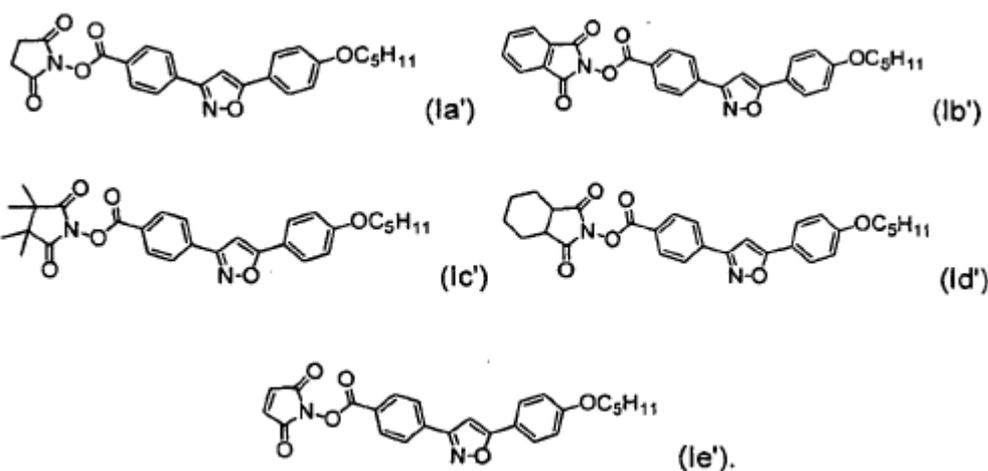
6. Un compuesto de fórmula (I')



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno; residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos ariloxi que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, y residuos heterocíclicos que tienen de 2 a 14 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; y en donde uno de R¹ y R², y uno de R³ y R⁴ opcionalmente se fusionan para formar un anillo no-aromático, en donde los otros dos son como se definen anteriormente o forman un enlace; o un anillo aromático; o un enlace, en donde los otros dos son como se definen anteriormente, preferiblemente en donde el compuesto de fórmula (I') es

10

15

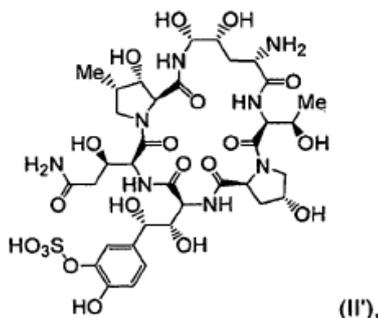


7. Uso de un compuesto de la reivindicación 6, en un proceso para

(i) la preparación de otro compuesto de la reivindicación 6, o

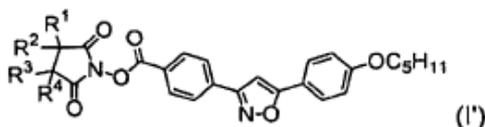
(ii) la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il}benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietil]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, preferiblemente en donde el proceso de (ii) comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 6, con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo

20

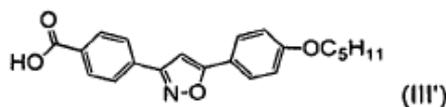


preferiblemente dicha etapa de hacer reaccionar se lleva a cabo en presencia de una base o en donde el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base.

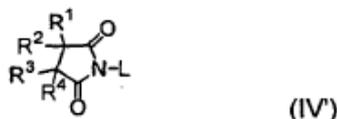
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I')



5 en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 6; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo



con un compuesto de fórmula (IV')

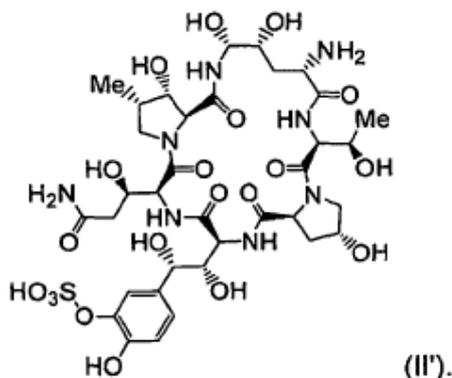


10 en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV').

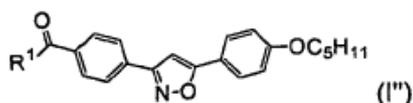
15 9. El proceso de la reivindicación 8, en donde (i) L es hidroxilo, y/o (ii) la etapa se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento, preferiblemente en donde el agente de acoplamiento se selecciona de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), preferiblemente en donde la etapa comprende o consiste en las etapas de (a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') o una sal del mismo con un agente de activación para obtener un compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo, y a continuación

20 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III') activado o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV'), preferiblemente, en donde el agente de activación se selecciona de cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, dicloruro de carbonilo, cloruro de fósforo (III'), cloruro de fósforo (V'), bromuro de fósforo (V), y cloruro cianúrico.

25 10. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico que comprende un proceso para obtener un compuesto de la reivindicación 6, preferiblemente mediante un proceso como se define en la reivindicación 8 o 9, preferiblemente en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxi-etil]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxi-etil]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxi-etil]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico o una sal del mismo, en donde el proceso preferiblemente comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (II') o una sal del mismo



11. Un compuesto de fórmula (I'')

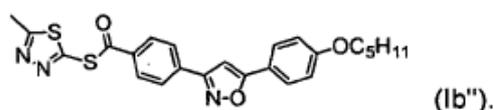
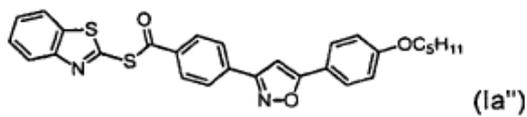


5 en donde R¹ se selecciona de residuos Z-S-, en donde Z se selecciona de residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, y residuos heterocíclicos que tienen de 2 a 14 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como átomos del componente del anillo; en donde los residuos heterocíclicos opcionalmente se condensan con un anillo hidrocarburo.

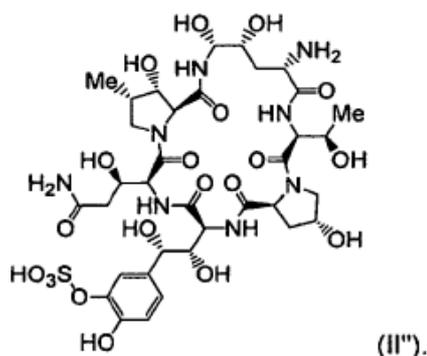
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde

10 (i) los residuos heterocíclicos se seleccionan de residuos heterocíclicos saturados, residuos heterocíclicos insaturados, y residuos heterocíclicos aromáticos, o

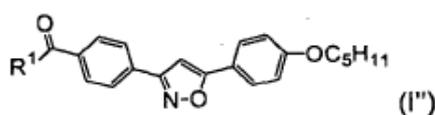
(ii) el compuesto de fórmula (I'') es



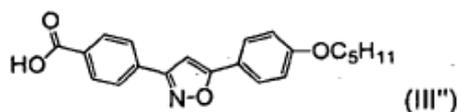
15 13. Uso de un compuesto de la reivindicación 11 o 12 en un proceso para la preparación de un agente antifúngico, preferiblemente en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahydroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi) fenil]-1,2-oxazol-3-il}benzeno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil}oxidanosulfónico o una sal del mismo, aún más preferido, en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de la reivindicación 11 o 12 con un compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo



14. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I'')



5 en donde R¹ es un residuo Z-S- como se define en la reivindicación 11 o 12; en donde el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III'')



con un compuesto de fórmula (IV'')



10 en donde L es un grupo que es sustituido formalmente en la reacción del compuesto de fórmula (III'') o una sal del mismo con el compuesto de fórmula (IV''), preferiblemente en donde (i) L se selecciona de hidrógeno y residuos Z-S-, o (ii) el compuesto de fórmula (IV'') se selecciona de 2,2'-ditiobis(benzotiazol), 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol, 2-mercapto-1,3,4-tiadiazol.

15 20 15. Un proceso para la preparación de un agente antifúngico, que comprende un proceso para obtener un compuesto de la reivindicación 11 o 12, preferiblemente mediante un proceso como se define en la reivindicación 14, preferiblemente en donde el agente antifúngico es el ácido {5-[(1S,2S)-2-[(3S,6S,9S,11R,15S,18S,20R,21R,24S,25S,26S)-3-[(1R)-2-carbamoil-1-hidroxietyl]-11,20,21,25-tetrahidroxi-15-[(1R)-1-hidroxietyl]-26-metil-2,5,8,14,17,23-hexaoxo-18-[(4-{5-[4-(pentiloxi)fenil]-1,2-oxazol-3-il} benceno)amido]-1,4,7,13,16,22-hexaazatriciclo[22.3.0.0^{9,13}]heptacosan-6-il]-1,2-dihidroxietyl]-2-hidroxifenil} oxidanosulfónico o una sal del mismo, aún más preferido, el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de fórmula (II'') o una sal del mismo

