



(11) PI 0619120-7 B1

(22) Data do Depósito: 29/11/2006

(45) Data de Concessão: 10/10/2023

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) Título: PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE DERIVADOS DE EPÓXI TRIAZOL

(51) Int.Cl.: A61K 31/336; C07D 303/08.

(30) Prioridade Unionista: 01/12/2005 EP 05 026163.5.

(73) Titular(es): BASILEA PHARMACEUTICA AG.

(72) Inventor(es): MARC MULLER; LIN XU.

(86) Pedido PCT: PCT CH2006000671 de 29/11/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/062542 de 07/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/06/2008

(57) Resumo: PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE DERIVADOS DE EPÓXI TRIAZOL, COMO USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a um processo para a fabricação de um composto da fórmula (I) no qual Hal representa flúor ou cloro, e R1 e R2 representam independentemente um do outro hidrogênio ou Hal, em cujo processo em cujo processo um composto da fórmula (II) é convertido em um éster de ácido alquil, fluoralquil ou aril sulfônico correspondente, o qual é em seguida posto em reação com um nitrito de metal alcalino em um solvente polar não nucleófilo em uma temperatura de -10°C até 50°C, para dar o composto da fórmula (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE DERIVADOS DE EPÓXI TRIAZOL"**.

[001] A presente invenção refere-se a um processo para a fabricação de derivados de (2R,3R)-3-(halogenofenil)-3,4-epóxi-2-butanol que são úteis para a síntese de compostos antifúngicos de azol tais como, por exemplo, (1R,2R)-4-[2-[2-(2,4-Difluór-fenil)-2-hidróxi-1-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-tiazol-4-il]-benzonitrila ou, especificamente, a (1R,2R)-4-[2-[2-(2,5-Difluór-fenil)-2-hidróxi-1-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-tiazol-4-il]-benzonitrila (BAL 4815), e a um processo para a fabricação desses compostos antifúngicos de azol com a utilização do processo acima mencionado.

[002] Os processos para a preparação do (2R,3R)-3-(halogenofenil)-3,4-epóxi-2-butanol são conhecidos na técnica. Os processos conhecidos se iniciam usualmente a partir do um tanto orenoso R-ácido láctico ou D-(-) ácido láctico. Por exemplo, a U.S. 2003/0236419 A1 descreve um processo para a fabricação de (2R,3R)-3-(2',4'-difluorfenil)-3,4-epóxi-2-butanol no qual o lactato de D-metila é convertido para (2R)-2',4'-difluór-2-hidróxi-2-propiofenona, que é em seguida posta em reação com brometo de trimetiloxossulfônio/ hidreto de sódio para dar uma mistura de 12:1 de (2R,3R)-3-(2',4'-difluorfenil)-3,4-epóxi-2-butanol e o correspondente composto (2R,3S)-. Uma reação similar está descrita na WO99/45008 para a fabricação de (2R,3R)-3-(2',5'-difluorfenil)-3,4-epóxi-2-butanol.

[003] A WO 9952840 A1, por outro lado, descreve o uso do muito menos orenoso S-ácido láctico (L-(+)-ácido láctico) no lugar do R-ácido láctico como o material de partida básico para os derivados do (2R,3R)-3-(2',4'-dihalogenofenil)-3,4-epóxi-2-butanol. No entanto é necessária a mudança da configuração do átomo de carbono 2 do esqueleto do butanol com curso do referido processo com a finalidade de chegar à configuração R- desejada no referido átomo de carbono. Isso

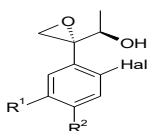
é conseguido de acordo com a WO 9952840 A1 através da conhecida Reação de Mitsunobu, na qual o intermediário derivado de (2S,3R)-3-(2',4'-dihalogenofenil)-3,4-epóxi-2-butanol é posto em reação com o ácido p-nitrobenzóico, na presença de trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato (DEAD) para dar o éster do ácido (2R,3R)-3-(2',4'-dihalogenofenil)-3,4-epóxi-2-butanol p-nitrobenzóico, o qual é em seguida saponificado para o derivado de butanol correspondente.

[004] A etapa da referida Reação de Mitsunobu, no entanto tem várias desvantagens, especificamente se for para ser aplicada em uma escala técnica. Ela proporciona somente rendimentos não satisfatórios do derivado (2R,3R) desejado, produz uma quantidade inaceitável de refugo e a referida etapa do processo é somente de ser aumentada em escala gradual, se de qualquer modo, devido aos problemas substanciais com a purificação do produto que aparecem em uma escala maior.

[005] Especificamente, se as condições clássicas de Mitsunobu descritas na WO 9952840 A1 em conexão com a fabricação do (2R,3R)-3-(2',4'-difluórfenil)-3,4-epóxi-2-butanol, forem aplicadas ao análogo 2'-5'-difluór, somente pode ser obtido um rendimento não satisfatório de cerca de 50%. Além disso, o excesso enantiomérico observado é de somente cerca de 90%, e por esse motivo nenhuma reversão da conversão total é conseguida.

[006] No entanto, foi descoberto agora, que usando ao invés uma alternativa específica da etapa de Mitsunobu na fabricação do (2R,3R)-3-(hálogénofenil)-3,4-epóxi-2-butanol, são proporcionados rendimento muito melhores e não tem as desvantagens associadas com a referida etapa de reação.

[007] Um primeiro assunto da presente invenção é por esse motivo um processo para a preparação de um composto da fórmula (I)

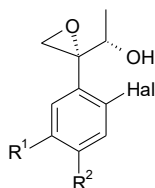


[008] na qual

[009] Hal representa flúor ou cloro, e

[0010] R^1 e R^2 representam independentes um do outro, hidrogênio, ou têm um ou mais dos significados de Hal;

[0011] em cujo processo um composto da fórmula (II)



[0012] é convertido em um éster correspondente de alquila, fluoralquila ou arila do ácido sulfônico, que é em seguida posto em reação com um nitrito de metal alcalino em um solvente polar não nucleófilo em uma temperatura de menos 10°C até 50°C e na presença de um éter de coroa, para dar o composto da fórmula (I).

[0013] Os ésteres adequados de alquila ou de arila do ácido sulfônico incluem, por exemplo, o éster do ácido p-tolueno sulfônico, éster do ácido metil sulfônico, e de modo específico o trifluormetil de éster do ácido sulfônico. A conversão do composto da fórmula (II) para os ésteres do ácido alquil ou aril sulfônico correspondentes pode ser conseguida de uma maneira conhecida per se, como por exemplo, através da reação do composto da fórmula (II) com um halogeneto de ácido alquil ou aril sulfônico, como por exemplo, o cloreto, ou de preferência o anidrido na presença de uma base tal como, por exemplo, piridina, de preferência em temperaturas entre menos 10°C e 50°C, de mais preferência entre menos 10°C e 10°C como por exemplo, a 0°C em um solvente não polar tal como, por exemplo, o cloreto de metileno. A proporção do derivado de ácido alquil ou aril sulfônico, como por exemplo, o respectivo halogeneto ou anidrido, especificamente o anidrido do ácido trifluormetil sulfônico, para o composto da fórmula (II) é de preferência entre 1:1 e 3:1, de mais preferência entre 1,5:1 e 2,5:1. A base, como por exemplo a piridina é usada em cerca das mesmas

quantidades como as do derivado de ácido alquil ou aril sulfônico. Os tempos de reação adequados variam a partir de cerca de 15 minutos até várias horas, como por exemplo, 10 horas, de preferência a partir de 1 até 3 horas.

[0014] Depois da purificação opcional do produto da reação e/ou da remoção do solvente, o éster de ácido alquil, fluoralquil ou aril sulfônico do composto da fórmula (II) é dissolvido em um solvente polar não nucleófilo tal como, por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO), N,N,-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), tetraidrofurano (THF), dioxano ou formamida, e é reagido com um excesso de um nitrito de metal alcalino, como por exemplo, o nitrito de sódio, potássio ou cério, na presença de um éter coroa adequado como catalisador.

[0015] De preferência, é usado um excesso de dois até dez vezes do nitrito de metal alcalino, de mais preferência um excesso de quatro até seis vezes. Os éteres coroa adequados podem ser escolhidos com facilidade pelas pessoas versadas na técnica, dependendo principalmente de qual nitrito de metal alcalino é aplicado, e incluem éter de 18-coroa-6, éter de 15-coroa-5, éter de 12-coroa-4. O éter de 18-coroa-6 é especificamente de preferência, de modo específico quando é usado com o nitrito de potássio. Como mencionado, ele é usado em quantidades catalíticas, como por exemplo, em uma quantidade que varia a partir de uma milésima até uma décima parte da quantidade molar do nitrito de metal alcalino. A reação é executada, de preferência à cerca de 10 até 30°C, de mais preferência à cerca de 15 até 25°C, por exemplo, na temperatura ambiente.

[0016] Depois da reação ter sido completada, a mistura é tratada, de preferência com hidróxido de sódio aquoso diluído, de preferência durante um período de tempo de cerca de uma hora. Em seguida, o composto é de preferência extraído com um solvente ou mistura de

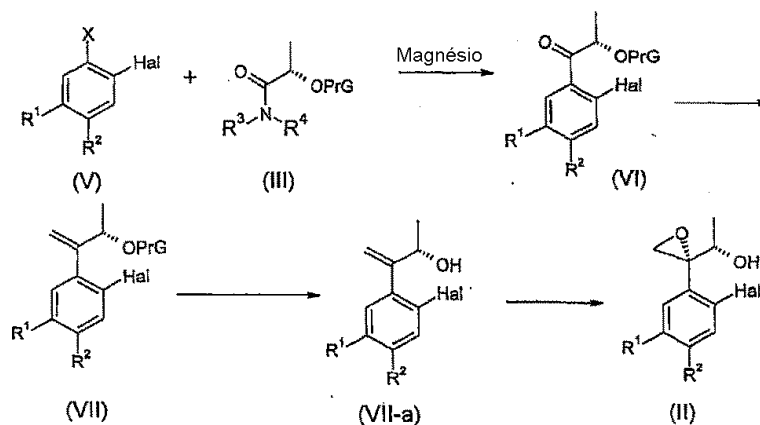
solventes apropriadas. Os solventes usados incluem, por exemplo, acetato de etila, C₅₋₈ alcanos lineares ou ramificados, acetato de metila, acetato de etila que é de preferência especial, acetato de propila, e éteres de dialquila simétricas e assimétricas, os grupos de alquila das quais compreendem a partir de 1 até 5 átomos de carbono. Depois da extração e a lavagem apropriada (salmoura) o composto (I) pode ser usado na forma em que está, diretamente sem a necessidade de purificação adicional.

[0017] As modalidades de preferência do processo de acordo com a presente invenção incluem, por conseqüência um processo como o descrito acima no qual o composto da fórmula (II) é convertido para o éster de ácido trifluormetil sulfônico e em seguida ainda processado. Ainda de mais preferência é o processo da presente invenção no qual o nitrito de metal alcalino é de preferência o nitrito de sódio, ou de mais preferência o nitrito de potássio, bem como o processo da invenção no qual o éter coroa é o éter 18-coroa-6 quando é usado o nitrito de potássio e o éter de 15-coroa-5 quando é usado o nitrito de sódio. Em uma outra modalidade de preferência do processo acima mencionado, são usados o, sulfóxido de dimetila (DMSO), N,N,-dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraídoro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), tetraidrofurano (THF), dioxano ou formamida, especificamente o DMF como o solvente polar não nucleófilo, ou misturas adequadas dos referidos solventes.

[0018] Uma modalidade de preferência adicional é um processo da presente invenção para a fabricação de compostos da fórmula (I), no qual Hal representa flúor, e um de R¹ e R² representa hidrogênio e o outro flúor, especificamente se o R¹ representa flúor e o R² representa hidrogênio. A título de exemplo, no caso da fabricação do (2R,3R)-3-(2',5'-difluorfenil)-3,4-epóxi-2-butanol, rendimentos de cerca de 80% ou mais podem ser alcançados com o processo da presente invenção,

sem que seja detectado nenhum outro diastereoisômero, enquanto que a reação-padrão de Mitsunobu produz somente 50% como já mencionado acima.

[0019] Os compostos da fórmula (II) podem, em geral, ser obtidos de acordo com o Esquema de Reação 1 que se segue:



[0020] Os compostos da fórmula (IV) podem, por exemplo, ser fabricados através da reação de um composto da fórmula (V), na qual Hal representa flúor ou cloro, de mais preferência flúor, e R¹ e R² representam, independentemente um do outro, hidrogênio ou flúor ou cloro, de mais preferência flúor, e X é iodo, ou de preferência bromo, com magnésio em um solvente orgânico adequado tal como o THF e em uma maneira conhecida per se, para a formação do brometo de magnésio do composto da fórmula (V), isto é, o referido composto no qual X representa MgBr. Este composto é em seguida posto em reação com o composto da fórmula (III), no qual PrG representa um grupo de proteção hidroxila tal, como por exemplo, benzila, tritila, metóximetila, 1-etóxi-etoxila, metóxi-etóximetila, SiMe₃, SiEt₃, SiMe₂ tBu, SiPh₂ Me, COMe, COEt, COiPr, COBu, COsecBu, COtBu, ou, especificamente, 2-tetraidropirranila, R³ representa metila ou etila, e R⁴ representa metil, etil ou metóxi (amida de Weinreb), ou R³ e R⁴ tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados representam um grupo heterocíclico de 4 a 6 elementos não tendo nenhum, ou tendo um ou

dois outros heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio ou de oxigênio, como por exemplo, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperazina, ou de forma específica um resíduo de morfolino. Um composto de preferência da fórmula (III) é o (2S)-1-morfolin-4-il-2-(tetrahidropiran-2-ilóxi)-propan-1-ona (o qual pode ser obtido, por exemplo, como descrito em Chem. Farm. Bull. 41, 1035, 1993). A reação é executada de preferência em uma temperatura de menos 10°C até a temperatura ambiente isto é, 20°C até 25°C durante cerca de 1 até 10 horas, de preferência de 3 até 8 horas. Um solvente de preferência para esta reação é o THF.

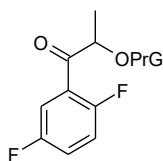
[0021] O composto da fórmula (VI) pode, por exemplo, ser convertido para um composto da fórmula (VII) através da reação do composto da fórmula (VI) com o brometo de metil trifenil fosfônio e bis(trimetilsilil)amida de lítio, de preferência em quantidades de 1 a 2 equivalente de moles por mol do composto da fórmula (VI), em um solvente adequado como o THF, um éter de dialquila, dioxano, DMF ou DMSO. A faixa adequada da temperatura de reação varia a partir de menos 70°C até 50°C. Os tempos de reação são em geral entre 1 e 24 horas, de preferência entre 1 e 15 horas.

[0022] Os compostos da fórmula (VII-a) podem ser obtidos através da reação do composto da fórmula (VII) com cerca de 0,1 até 1 mol de piridínio-p-tolueno sulfonato por mol do composto da fórmula (VII) em um álcool como o solvente, de preferência metanol, etanol ou propanol, durante cerca de 1 até 24 horas, de preferência de 1 até 10 horas, e em uma temperatura que varia a partir de 0 até 60°C, de preferência 30°C.

[0023] O composto da fórmula (II) pode ser obtido de modo enantiosseletivo a partir de um composto da fórmula (VII-a) através da via bem-conhecida de Sharpless Epoxidation, isto é, a reação do composto da fórmula (VII-a) com cerca de 1 a 5 mols de hidroperóxido de t-butila (TBHP) por mol do composto da fórmula (VII-a) na presença de

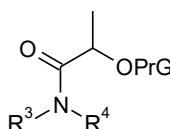
cerca de 0,1 a 1, de preferência de cerca de 0,5 mol de isopropóxido de titânio (IV) (TIPO) por mol do composto (VII-a) e de 0,1 a 1, de preferência 0,3 mol de um L(+)-tartarato de dialquila, de preferência tartarato de L(+)-dietila. Os solventes de preferência para a referida reação incluem clorofórmio e especificamente o cloreto de metileno, ao qual a peneira molecular em pó (cerca de 3 a 4 angströms) é adicionada. As temperaturas de reação adequadas variam a partir de menos 30°C até a temperatura ambiente (20 a 25°C), de preferência a partir de menos 25 até cerca de 10°C, os tempos de reação adequados variando entre 5 e 20 horas, como por exemplo de 8 a 15 horas.

[0024] Em um outro aspecto a presente invenção também se refere a um processo para a fabricação de um composto da fórmula (IV-a)



[0025] na qual PrG representa um grupo de proteção hidroxila,

[0026] em cujo processo o 1,4-difluorbenzeno é posto em reação na presença de uma base com um composto da fórmula (III-a)



[0027] na qual PrG tem o mesmo significado como na fórmula (IV-a);

[0028] R³ representa metila ou etila, e

[0029] R⁴ representa metila, etila ou metóxi, ou

[0030] R³ e R⁴ tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados representa um grupo heterocíclico de 4 a 6 elementos não tendo nenhum, ou tendo um ou dois outros heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio ou de oxigênio.

[0031] Os PrG, R³ e R⁴ tem de preferência o mesmo significado co-

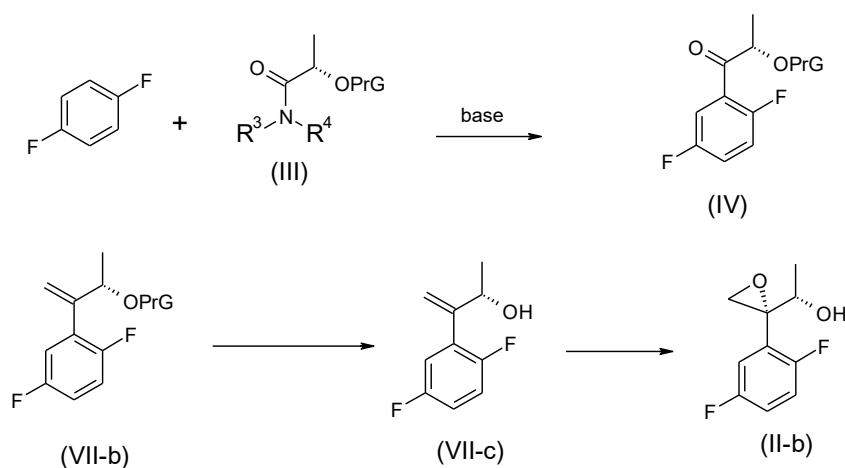
mo já indicado acima, de mais preferência o PrG representa um resíduo de tetraidropiran-2-ila e R^3 e R^4 tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados representa um grupo morfolin-4-ila.

[0032] As bases adequadas para serem usadas na referida reação incluem as bases fortes tais como, por exemplo, hexametildissilazano de lítio (LiHMDS), hexametildissilazano de sódio (NaHMDS) ou hexametildissilazano de potássio (KHMDS), diisopropilamina de lítio (LDA), butillítio (BuLi), ou terc-butilato de sódio (KOtBu), e os similares e as misturas dos mesmos, sendo a base de mais preferência a LDA.

[0033] São adequados como os solventes, em geral, os solventes apróticos inertes tais como, por exemplo, o THF ou dioxano.

[0034] O composto da fórmula (III) é adicionado de preferência em temperatura relativamente baixa durante o referido processo, e a temperatura de reação varia de preferência a partir de menos 78°C até 15°C. As temperaturas de reação de preferência específica são de cerca de 10°C.

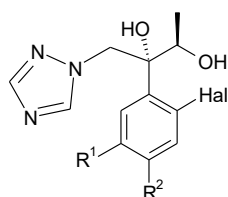
[0035] O processo acima mencionado é especificamente adequado para a fabricação do (2S,3R)-3-(2',5'-difluór)-3,4-epóxi-2-butanol da fórmula (II-b de acordo com o Esquema de Reação 1-a que se segue) e ele permite iniciar com o 1,4-difluorbenzeno que não deve ser convertido antes para o 1-bromo-2,5-difluorbenzeno como seria o caso quando da utilização da via de Grignard descrita acima.



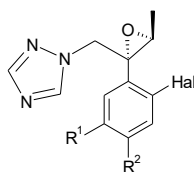
[0036] Essa reação não pode ser usada com o 1,3-difluorbenzeno como o material de partida devido a que a alquilação desse composto quase sempre quantitativa tem lugar na posição 2, isto é, entre os dois substituintes de flúor.

[0037] Para a síntese dos compostos antifúngicos de azol tais como o (1R,2R)-4-[2-[2-(2,4-difluór-fenil)-2-hidróxi-1-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-tiazol-4-il]-benzonitrila ou, em particular, (1R,2R)-4-[2-[2-(2,5-difluór-fenil)-2-hidróxi-1-metil-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-tiazol-4-il]-benzonitrila os intermediários da fórmula (i) devem ser posteriormente processados.

[0038] Em uma modalidade especial do processo de acordo com a presente invenção o composto da fórmula (I) na forma como obtido no processo da reivindicação 1 é por esse motivo reagido com 1,2,4-triazol na presença de uma base para dar um composto da fórmula (VIII)



[0039] na qual Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (I), e o referido composto é em seguida convertido para um composto da fórmula (IX):

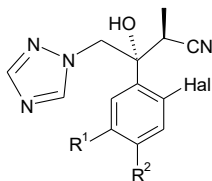


[0040] na qual Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (I).

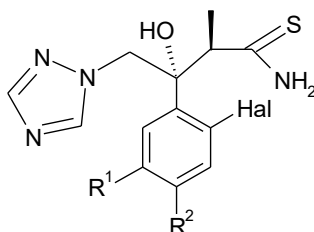
[0041] Esta reação está descrita, por exemplo, na WO 99/45008. O composto da fórmula (I) é, por exemplo, posto em reação comum excesso de duas a cinco vezes de 1,2,4-triazol na presença de uma base tal como o hidreto de sódio em um solvente seco adequado tal como o DMF

ou DMSO em uma temperatura entre 50 e 100°C durante cerca de 1 a 12 horas, de preferência de 2 a 5 horas. O composto obtido da fórmula (VIII) é opcionalmente purificado e em seguida é posto em reação em um solvente adequado tal como, por exemplo, o cloreto de metileno com cloreto de metil sulfônico na presença de uma base orgânica tal como a piridina ou trimetilamina durante 0,5 até 5 horas em uma temperatura de menos 10 até 10°C, por exemplo de cerca de 0°C. Em seguida uma base, tal como NaOH ou NaOMe é adicionada para executar a formação do anel epóxi, e o produto de epóxi é de preferência purificado.

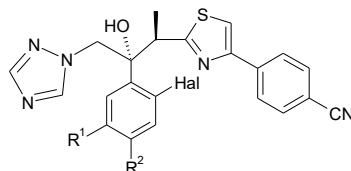
[0042] Em uma modalidade de preferência do processo da presente invenção o composto da fórmula (IX) é ainda convertido para um composto da fórmula (X)



[0043] na qual Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (IX), e o referido composto da fórmula (X) e em seguida posto em reação com o éster de O,O-dietila de ácido ditiofosfórico ou sulfeto de amônio para dar um composto da fórmula (XI):



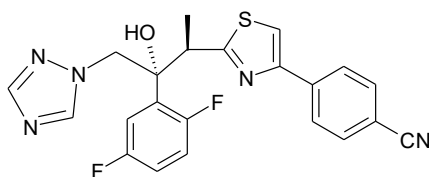
[0044] na qual Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (X), o qual é em seguida posto em reação com 2-bromo-4'-cianoacetofenona para dar um composto da fórmula (XII):



[0045] na qual Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (XI).

[0046] Os parâmetros adequados para as etapas da reação acima mencionada estão descritos com mais detalhe, por exemplo, na WO 99/45008. O composto da fórmula (X) é posto em reação com o éster de O,O-dietila de ácido ditiofosfórico e água ou com o éster de O,O-dietila de ácido ditiofosfórico, água e isopropanol, como por exemplo, em uma temperatura entre 90°C e 150°C durante de 4 a 8 horas para dar o composto da fórmula (XI), seguida pela reação do referido composto com 2-bromo-4'-ciano-acetofenona em uma temperatura entre a temperatura ambiente e cerca de 80°C em acetonitrila, etanol ou metanol, por exemplo, durante de 2 até 24 horas para dar o composto da fórmula (XII). Se desejada, pode ser seguida a formação de sal através de procedimentos conhecidos. Os hidratos ou solvatos com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como o etanol também podem ser obtidos, por exemplo, durante a cristalização.

[0047] Uma modalidade de preferência específica da presente invenção é o uso do processo de acordo com a presente invenção para a fabricação de um composto da fórmula (XII-a)



[0048] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

EXEMPLO 1

2S)-1-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-2-(TETRAÍDRO-PIRAN-2-ILÓXI)-PROPAN-1-ONA.

[0049] 1,4-Difluorbenzeno (1,8 g; 15,8 mmols) e (2S)-1-Morfolin-4-il-2-(tetraídoro-piran-2-ilóxi)-propan-1-ona (3 g; 10,5 mmols) são dissolvidos em THF seco (15 ml). A mistura é resfriada para 0°C e em se-

guida diisopropilamina de lítio (7,9 ml de uma solução a 2M em THF/Heptano; 15,8 mmols) é adicionada gota a gota durante um período de 20 minutos. A mistura é agitada durante outras 2 horas a 0°C. A reação é em seguida extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura de reação é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água e salmoura e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos são removidos por filtragem e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é cromatografado sobre sílica-gel (eluente: Éter de petróleo/Acetato de etila 50:1 a 30:1). 1,31 g de material cristalino amarelo (rendimento de 44,8%) são obtidos com uma pureza de HPLC de 96,2%.

[0050] RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,53-7,47 (m; 1H); 7,24-7,16(m; 1H); 7,15-7,07 (m; 1H); 5,10 (qd; J = 7,2 Hz; 2,0 Hz; 1/2 H); 4,85 (q; J = 7,2 Hz; 1/2H); 4,74 (m; 1/2 H); 4,64 (m; 1/2 H); 3,89 (m; 1/2 H); 3,71 (m; 1/2 H); 3,51 (m; 1/2 H); 3,34 (m; 1/2 H); 1,90-1,48 (m; 6H); 1,47 (d; J = 7,2 Hz; 1,5 H); 1,42 (d; J = 7,2 Hz; 1,5H).

EXEMPLO 2.

1(S)-[2-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-1-METIL-ALILÓXI]-TETRAÍDRO-PIRANO.

[0051] Iodeto de metil trifenilfosfônio (11,1 g; 27,7 mmols) foi suspenso em THF seco (100 ml). A mistura de reação é resfriada em um banho de gelo. Uma solução de bis(trimetilsilil)amida de sódio (30 ml de uma solução 1M em THF) é adicionada em uma velocidade tal para manter a temperatura abaixo de 20°C. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas a 15°C e em seguida foi resfriada para -78°C. A seguir (2S)-1-(2,5-Difluor-fenil)-2-(tetraídoro-piran-2-ilóxi)-propan-1-ona (5,0 g; 15,7 mmols em solução em THF (20 ml)) é adicionada a mistura prévia em uma velocidade tal para manter a temperatura abaixo de -70°C. A mistura é agitada 5 minutos nessa temperatura e em seguida durante 17 horas a 10°C.

[0052] Em seguida foram adicionados acetato de etila (5 ml) e hexanos (350 ml). A suspensão foi agitada durante 15 minutos (precipitação do óxido de trifenilfosfina). Os sólidos foram removidos por filtração. A torta do filtrado foi lavada com hexano (60 ml). O filtrado é lavado duas vezes com uma mistura de 1:1 de água e metanol (2 vezes 100 ml) e com salmoura (100 ml). A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos são removidos por filtração e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é cromatografado sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo/Acetato de etila 20:1 a 10:1). 3,45 g de um óleo incolor (rendimento de 69 %) são obtidos com uma pureza HPLC de 99,9% e o ee é de 99,2%.

[0053] RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,02-6,94 (m; 3H); 5,58 (s; 1H); 5,23 (s; 1H); 4,76 (m; 1H); 4,66 (q; J=7,2 Hz; 1H); 3,94 (m; 1H); 3,55 (m; 1H); 1,90-1,48 (m; 6H); 1,27 (d; J=7,2 Hz; 3H).

EXEMPLO 3

2(S)-3-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-BUT-3-EN-2-OL.

[0054] 1(S)-[2-(2,5-Difluór-fenil)-1-metil-alilóxi]-tetraídرو-piran (5.79 g; 20,4 mmols)) foi dissolvido em metanol (40 ml). Sulfonato de piridínio tolueno (2,61 g; 10,4 mmols) foi adicionado e a mistura é agitada a 35°C durante 12 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etila (40 ml) e os sólidos foram removidos por filtração. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: Éter de petróleo/Acetato de etila 200:1 até 50:1). 3,45 g de um óleo amarelo (rendimento de 81,4%) são obtidos com uma pureza HPLC de 99,9%; ee: 99,2%.

[0055] RMN: (DMSO D₆; 400 MHz): 7,27-7,13 (m; 3H); 5,50 (sbr; 1H); 5,14 (sbr; 1H); 5,12 (d; J = 4,8Hz; OH); 4,51 (m; 1H); 1,06 (d; J = 6,8 Hz; 3H).

EXEMPLO 4.

1(R)-[2(S)-(2,5-Difluór-fenil)-oxiranil]-etanol

[0056] Tartarato de L-(+)-Dietila (7,9 g; 38,2 mmols) foi dissolvido em cloreto de metileno seco (250 ml) a -30°C e foram adicionadas peneiras moleculares 4A (8 g). Tetraisopropóxido de titânio (TIPO) (10,8 g; 36,5 mmols) é adicionado a mistura. A mistura é agitada 1 hora à -30°C . Em seguida 2(S)-3-(2,5-Difluór-fenil)-but-3-en-2-ol (7 g; 33,2 mmols) dissolvido em cloreto de metileno seco (50 ml) é adicionado lentamente. A mistura é agitada uma hora a -30°C , em seguida hidroperóxido de terc-butila (TBHP) (13,2 ml de solução a 5,5M em decano; 73,1 mmols) é adicionado gota a gota a -25°C . A mistura é agitada durante 12 horas a -25°C . A mistura de reação é aquecida para 10°C e uma solução aquosa de sulfato ferroso (18 g) e ácido tartárico (18 g) em água (300 ml) é adicionada. A mistura é agitada a 10°C durante 30 minutos. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída 3 vezes com cloreto de metileno (3 vezes 250 ml). Às fases orgânicas combinadas é adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 1M (100 ml) e a mistura é agitada durante uma hora. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com cloreto de metileno (2 vezes 50 ml). A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos são removidos por filtração e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto em bruto é cromatografado sobre sílica-gel (eluente: Éter de petróleo/Acetato de etila 20:1). 6,55 g de um óleo amarelo-claro são obtidos (rendimento de 82%) com uma pureza HPLC de 82%.

[0057] RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,12-7,10 (m; 1H); 7,09-6,98 (m; 2H); 4,12 (m(br); 1H); 3,28 (d; $J = 4,8 \text{ Hz}$; 1H); 2,91 (d; $J = 4,8 \text{ Hz}$; 1H); 2,28 (d(br); OH); 1,23 (d; $J = 6,5 \text{ Hz}$; 3H).

EXEMPLO 5.

1(S)-[2(S)-(2,5-DIFLUÓR-FENIL)-OXIRANIL]-ETANOL

[0058] 1(R)-[2(S)-(2,5-Difluór-fenil)-oxiranil]-etanol (500 mg; 2,34 mmols; pureza HPLC 93%) foi dissolvido em cloreto de metileno seco (25 ml). Piridina seca (0,38 ml; 4,67 mmols) é adicionada e a mistura

de reação é resfriada para 0°C. Em seguida anidrido triflúor metanosulfônico (0,88 ml; 5,14 mmols) é adicionado gota a gota. A mistura de reação é agitada a 0°C durante 15 minutos. Em seguida 5 gotas de ácido sulfúrico aquoso a 5% e água (5 ml) são adicionados e as fases são separadas. A camada aquosa é extraída 3 vezes com acetato de etila (3 vezes 20 ml). As fases orgânicas combinadas são primeiro lavadas com se solução aquosa de ácido clorídrico a 2M (20 ml), com uma solução saturada de bicarbonato (20 ml) e finalmente com salmoura (20 ml). A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos são removidos por filtração e o solvente é removido sob pressão reduzida.

[0059] O óleo bruto obtido (0,766 g) é usado da forma em que está para a transformação que se segue.

[0060] RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,17-7,12 (m; 1H); 7,11-7,06 (m; 2H); 5,18 (q; J = 6,6 Hz; 1H); 3,23 (d; J = 4,5 Hz; 1H); 2,97 (d; J = 4,5 Hz; 1H); 1,51 (d; J = 6,6 Hz; 3H).

[0061] O triflato preparado anteriormente (766 mg; 2,31 mmols) foi dissolvido em DMF (20 ml, destilado antes de ser usado). Nitrito de potássio (981 mg; 11,5 mmols) e 18Crown6 (37 mg; 0,41 mmol) foram adicionados e a mistura é agitada à 18°C durante meia hora. A mistura de reação é diluída com etanol (5 ml). Hidróxido de sódio (138 mg; 3,46 mmols) e água (5 ml) são adicionados. A mistura é agitada a 18°C durante uma hora. A mistura de reação é extraída 3 vezes com acetato de etila (3 vezes 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram primeiro lavadas com salmoura (10 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: éter de petróleo /Acetato de etila : 20:1). 305 mg de um óleo amarelo-claro (rendimento de: 65%) são obtidos.

RMN

[0062] RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,16-7,12 (m; 1H); 7,05-6,97 (m; 2H); 4,17 (m(br); 1H); 3,33 (d; J = 4,8 Hz; 1H); 2,80 (d; J = 4,8 Hz; 1H); 1,87 (d(br); OH); 1,17 (d; J = 6,5 Hz; 3H).

EXEMPLO 6.

(2R, 3R)-2-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-1-[1,2,4]-TRIAZOL-1-IL-BUTANO-2,3-DIOL

[0063] 1,2,4-Triazol (274 mg; 3,89 mmols) foi dissolvido em DMSO (3 ml). Hidreto de sódio (124 mg; 60% de suspensão em parafina; 3,24 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 70°C durante uma hora. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e 1(S)-[2(S)-(2,5-Diflúor-fenil)-oxiraniol]-etanol (275 mg; 1,3 mmol) dissolvido em DMSO (2 ml) foi adicionado lentamente durante um período de 10 minutos. A mistura de reação foi em seguida aquecida para 70°C durante três horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em acetato de etila (10 ml) e água (5 ml). As fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (3 vezes 5 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água (2 vezes 5 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Os sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila (16 ml). Ácido oxálico (164 mg; 1,3 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi armazenada a 0°C de um dia para o outro. O sal de oxalato cristalino de (2R, 3R)-2-(2,5-diflúor-fenil)-1-[1,2,4]triazol-1-il-butano-2,3-diol é removido através de filtração. Os cristais são lavados com hexanos e secados sob vácuo. O composto desejado é obtido como um pó branco (337 mg); rendimento de 66,7% com uma pureza ótica mais alta do que 95% (nenhum outro isômero ficou visível no RMN).

[0064] RMN: (DMSO D₆; 400 MHz): 8,32 (s; 1H); 7,61 (s; 1H); 7,13 (m; 1H); 7,07 (m; 1H); 6,93 (m; 1H); 5,55 (s(br); 2H OH, NH); 4,70 (s;

2H); 4,22 (m(br); 1H); 0,81 (d; J = 6,5 Hz; 3H).

EXEMPLO 7.

(2(R), 3(S))-1-[2-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-3-METIL-OXIRANILMETIL]-1H-[1,2,4]TRIAZOL

[0065] (2R, 3R)-2-(2,5-Difluor-fenil)-1-[1,2,4]-triazol-1-il-butano-2,3-diol (324 mg; 1,20 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (13 ml). Trietilamina (0,59 ml; 4,2 mmols) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi resfriada para 0°C e cloreto de metano sulfonil (0,21 ml; 2,72 mmols) dissolvido em cloreto de metileno (4 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 4 horas a 0°C. Em seguida uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 6M (0,98 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado. O resíduo foi tomado em acetato de etila (15 ml) e água (8 ml). As fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila (3 vezes 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água (2 vezes 5 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Os sólidos foram removidos por filtragem e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto bruto foi cromatografado (eluente: Acetato de etila/Éter de petróleo: 1:2) e o composto desejado é obtido como cristais brancos (116 mg); rendimento de 38,5%.

[0066] Pureza HPLC: 99,5%

[0067] ee: 99,99%

[0068] RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,98 (s; 1H); 7,73 (s; 1H); 7,00-6,88 (m; 2H); 6,77 (m; 1H); 4,97 (d; J = 14,5Hz; 1H); 4,41 (d; J = 14,5Hz; 1H); 3,19 (q; J = 5,6Hz; 1H); 1,64 (d; J = 5,6 Hz; 3H).

EXEMPLO 8.

1(S)-[2(S)-(2,5-DIFLÚOR-FENIL)-OXIRANIL]-ETANOL

[0069] DEAD (870 mg; 2 mmols) e ácido p-nitrobenzóico (337 mg; 2mmols) foram dissolvidos em THF seco (3ml) a solução foi resfriada

para 0°C. Em seguida 1(R)-[2(S)-(2,5-Diflúor-fenil)-oxiranil]-etanol (100 mg; 0,5 mmol) e trifenilfosfina (524 mg; 2 mmols) foram dissolvidos em THF seco (10 ml) e foram adicionados gota a gota em uma velocidade tal para manter a temperatura abaixo de 10°C. A mistura foi em seguida deixada reagir até ser completada a 20°C durante 20 horas. Metade do solvente foi removida sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com éter de dietila (80 ml) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. Os sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (25 ml) e tratado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (30 ml). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (2 vezes 20 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 vezes 30 ml) e com salmoura (2 vezes 30 ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. OS sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia (éter de petróleo /acetato de etila 20:1). 53 mg (rendimento de: 53%) do 1(S)-[2(S)-(2,5-diflúor-fenil)-oxiranil]-etanol desejado foram obtidos como um óleo incolor. A pureza HPLC foi de 76%.

[0070] Uma pequena porção foi convertida para o derivado de triazolo-diol com a finalidade da determinação da especificidade enantiomérica da reação.

EXEMPLO 9.

(2R, 3R)-2-(2,5-diflúor-fenil)-1-[1,2,4]-triazol-1-il-butano-2,3-diol

[0071] 1,2,4-Triazol (7 mg; 0,1 mmol) foi dissolvido em DMF (0,5 ml). Hidreto de sódio (4,4 mg; 60% suspensão em parafina; 0,1 mmol) é adicionado e a mistura de reação é aquecida para 70°C durante uma hora. A mistura de reação é resfriada para temperatura ambiente e 1(S)-[2(S)-(2,5-diflúor-fenil)-oxiranil]-etanol (5 mg; 0,025 mmol do

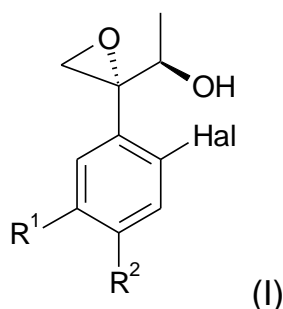
exemplo 8) dissolvido em DMF (0,5 ml) é adicionado lentamente. A mistura de reação é em seguida aquecida para 70°C durante três horas. O solvente é evaporado. O resíduo é tomado em acetato de etila (5 ml) e água (3 ml). As fases são separadas. A camada aquosa é extraída 3 vezes com acetato de etila (3 vezes 5 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com água (2 vezes 5 ml). A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio. Os sólidos são removidos por filtração e o solvente é removido sob pressão reduzida. 5 mg de (2R, 3R)-2-(2,5-difluor-fenil)-1-[1,2,4]-triazol-1-il-butano-2,3-diol são obtidos como um óleo amarelo-claro.

[0072] Este composto foi analisado através de HPLC quiral. O excesso diastereoisomérico foi determinado como sendo de 94%.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula

(I)



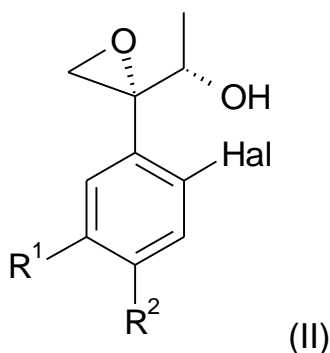
na qual

Hal representa flúor,

R¹ representa flúor e

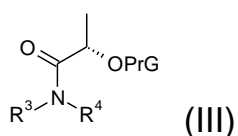
R² representa hidrogênio;

sendo o referido processo, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula (II)



é convertido no éster do ácido metanossulfônico na presença de éster do ácido trifluormetil sulfônico e piridina em cloreto de metileno, que é em seguida reagido com nitrito de potássio na presença de um 18-coroa-6-éter em tetraidrofurano (THF), em uma temperatura de menos -10°C a 50°C, para dar o composto da fórmula (I).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (II) é obtido através de um processo que inclui a reação de 1,4-difluorbenzeno com um composto da fórmula (III):

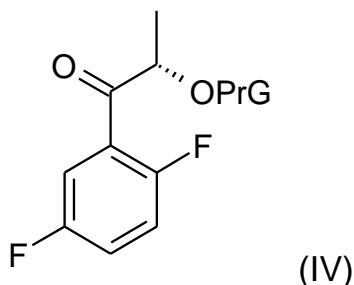


na qual

PrG representa um tetraidropirano,

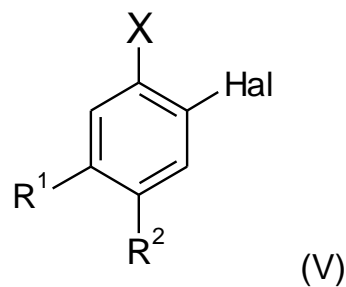
R³ e R⁴ tomados junto representam um resíduo de morfolin-4-ila;

na presença de diisopropilamina de lítio (LDA) em tetraidrofurano (THF) a 0°C, para dar o composto da fórmula (IV)



na qual o PrG tem o mesmo significado como na fórmula (III).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (II) é obtido através de um processo que inclui a reação de um composto da fórmula (V)



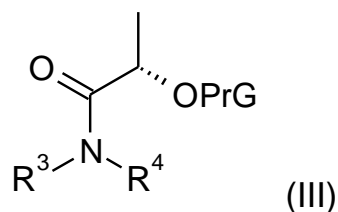
na qual

Hal representa flúor,

X representa iodo ou bromo, e

R¹ representa flúor e R² representa hidrogênio;

com magnésio e o produto obtido é reagido com um composto da fórmula (III)

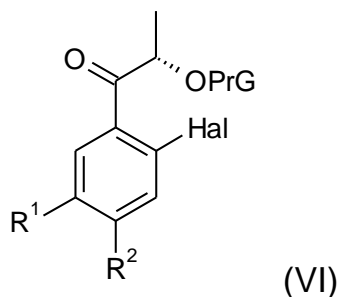


na qual

PrG representa um tetraidropirano,

R³ e R⁴ tomados junto representam um resíduo de morfolin-4-ila;

na presença de uma base, para dar o composto da fórmula (IV):

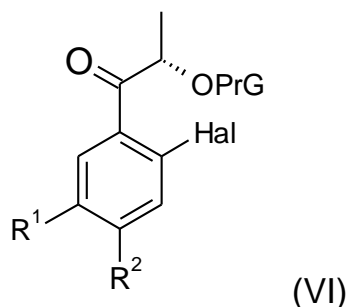


na qual

PrG tem o mesmo significado como na fórmula (III) e

Hal, R¹ e R² têm o mesmo significado como na fórmula (V).

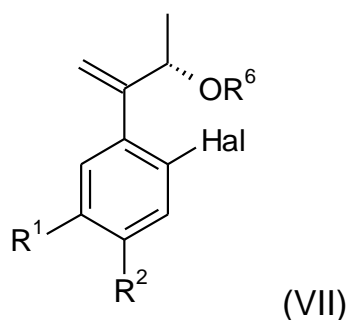
4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa na qual o composto da fórmula (VI):



na qual

Hal, R¹ e R² têm um dos significados, como definidos na reivindicação 1, e PrG representa um tetraidropirano,

é convertido para um composto da fórmula (VII) na presença de iodeto de metil trifenil fosfônio e bis(trimetilsilil)amida de sódio em THF a -78°C :

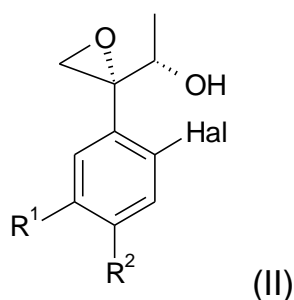


na qual

Hal, R^1 e R^2 têm os mesmos significados como na fórmula (VI) e

R^6 representa tetraidropirano ou hidrogênio.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (VII) é desprotegido quando R^6 representa tetraidropirano, e/ou é convertido para o composto da fórmula (II) através da Sharpless Epoxidation na presença de tartarato de L-(+)-Dietila, Tetraisopropóxido de titânio (TIPO) e hidroperóxido de terc-butila (TBHP) em cloreto de metileno e peneiras moleculares 4A:



na qual

Hal, R^1 e R^2 têm os mesmos significados como na fórmula (VI).