



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 918**

(51) Int. Cl.:

C07C 29/34 (2006.01)

C07C 33/48 (2006.01)

C07C 57/58 (2006.01)

C07C 51/285 (2006.01)

C07C 51/29 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02754691 .0**

(96) Fecha de presentación : **17.06.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1399402**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

(54) Título: **Derivados intermedios de halofenilo y su empleo en un procedimiento para la preparación de derivados azólicos.**

(30) Prioridad: **26.06.2001 EP 01115355**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2011

(73) Titular/es: **BASILEA PHARMACEUTICA AG.**
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Soukup, Milan**

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

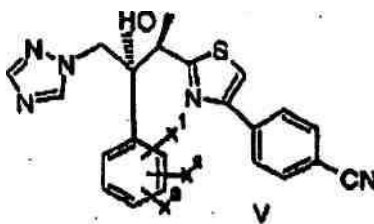
DERIVADOS INTERMEDIOS DE HALOFENILO Y SU EMPLEO EN UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS AZOLICOS

5

Descripción

Derivados azólicos de fórmula general

10



15 en donde X^1 es halógeno y X^2 y X^3 son cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno,

Son valiosos medicamentos, útiles para el tratamiento de micosis sistémicas, y poseen un amplio espectro antifúngico. Sin embargo, hasta ahora han estado disponibles solamente por medio de síntesis lineales de múltiples pasos, con un bajo rendimiento general y baja diastereoselectividad con respecto al grupo (1R,2R)-propilo de la molécula (patentes EP 0667 346 A2, patente sudafricana 99/1763, y WO 01/32652.

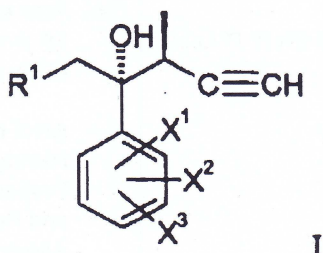
Los derivados azólicos antifúngicos han sido también descritos en las patentes WO 9217474, EP 0617031, y por Tanaka et al., en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan ("Boletín Químico y Farma-

25

céutico, Sociedad Farmacéutica del Japón"), 40 (3) 1992 páginas 661-665. La patente EP 0436860 describe un procedimiento para la preparación del ácido 2-(4-clorofenil)-3-metilbutírico a partir del 4-clorobenzaldehído.

5 Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los derivados azólicos antes mencionados pueden fabricarse de una manera muy simplificada empleando muchos menos pasos de procedimiento y con un rendimiento y diastereoselectividad considerablemente mejores.

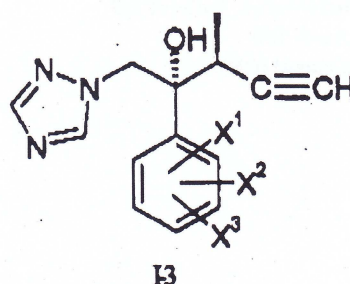
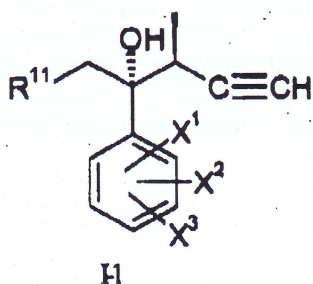
10 Así, en una primera versión, la invención se refiere a nuevas sustancias intermedias de fórmula general



15 en donde R^1 es halógeno, un grupo lábil, ó 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, X^1 es halógeno y X^2 y X^3 son cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno.

Las fórmulas 1-1 y 1-3 están comprendidas en la fórmula I, anterior.

20

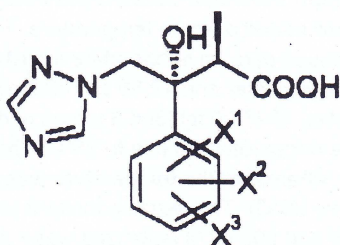


en donde R^{11} es halógeno o un grupo lábil, X^1 es halógeno y X^2 y X^3 son cada uno, independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno.

R^{11} significa halógeno, de preferencia cloro o bromo, particularmente cloro, o un grupo lábil como por ejemplo alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo o alril sulfonilo inferior, por ejemplo metilsulfonilo (mesilo), fenilsulfonilo ó p-tolilsulfonilo (tosilo). R^{11} es de preferencia, cloro.

En el compuesto I-1, R^{11} está reemplazado por el grupo 1H-1,2,4-triazol y el grupo etinilo está oxidado a carboxilo; aunque estos pasos de reacción pueden efectuarse en cualquier orden, es preferible introducir primero el grupo 1H-1,2,4-triazol conduciendo a los compuestos 1-3, seguido de una oxidación, para suministrar los compuestos 1-2:

15



I-2

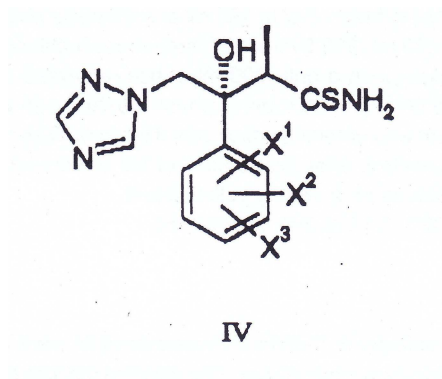
La reacción de los compuestos 1-1 con el 1H-1,2,4-triazol se efectúa en un disolvente orgánico polar o apolar, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, dimetil formamida, tetrahidrofurano o un alcohol inferior como por ejemplo el metanol, etanol o isopropanol en presencia de una base. Como base se emplea de preferencia un hidróxido o hidruro de metal alcalino, con la

25

mayor preferencia el hidróxido de sodio. La temperatura es ventajoso que esté en el margen de 40-80 °C. Los productos de reacción de fórmulas 1-3 y 1-2, se recuperan preferentemente como sales de nitrógeno cuaternario solubles en agua, mediante la adición de un ácido, como por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido oxálico.

Los compuestos 1-1 y 1-3 se oxidan para introducir el grupo carboxilo en lugar del etinilo. La oxidación se efectúa en un disolvente, por ejemplo el agua, ácido acético o acetato de etilo y se efectúa de preferencia mediante tratamiento con un peryodato de metal alcalino (por ejemplo (meta)peryodato de sodio) o hipoclorito en presencia de un catalizador como por ejemplo el dióxido de rutenio. Otro agente de oxidación es el permanganato de metal alcalino. La oxidación se efectúa de preferencia a una temperatura de aproximadamente 40-70°C y en presencia de un reactivo de transferencia de fase para oxidaciones, como por ejemplo el cloruro de trialquil (de 8 a 10 átomos de carbono)metilamonio (ADOGEN®464).

Los ácidos carboxílicos de fórmulas 1-2 se convierten en tioamidas IV



por ejemplo, mediante la reacción con un éster 0,0-di-

(alquilo inferior) de ácido ditionofosfórico, y o bien de amonio o hexametildisilazano en un disolvente orgánico, por ejemplo con ditionofosfato de 0,0-dietilo y hexametildisilazano en tolueno. El intervalo de temperatura preferida es de 60-80°C.

5 Un procedimiento de tioamidación alternativo es la conversión del ácido carboxílico I-2 en la amida de ácido VI con carbonildiimidazol para dar la correspondiente β -lactona, a continuación con amoníaco acuoso y subsiguiente reacción de la amida de ácido VI obtenida con la 2,4-bis-(4-metoxifenil)-
10 1,3,2,4,ditiadifosfetan-2,4-ditiona (reactivo de Lawesson) en un disolvente orgánico inerte como por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80 °C.

Otra posibilidad es la de deshidratar la amida del ácido
15 VI en el nitrilo, con oxiclорuro de fósforo, a aproximadamente 30 a 50 °C y a continuación, transformación del nitrilo en tioamida mediante métodos estándar como por ejemplo HSPS(OEt)₂ en agua ó (NH₄)₂S acuoso a aproximadamente 70 °C.

Los compuestos VI se hacen reaccionar finalmente con la
20 2-bromo-4'-cianoacetofenona para dar los productos finales deseados de fórmula V, de preferencia en un disolvente orgánico inerte como por ejemplo el acetonitrilo, etanol o metanol a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C. La reacción se describe también en la patente
25 EP 0667 346 A2, patente sudafricana 99/1763 y WO 01/32652.

La importancia de X¹, x² y X³ en las fórmulas anteriores, viene dada por la actividad terapéutica de los compuestos V como agentes antifúngicos; de preferencia X¹ es 2-flúor, X²

es hidrógeno, y X es 4-fluor ó 5-fluor.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

Ejemplo 1

5 1,062 g (4,092 mmoles) de dicloruro de paladio (II) diacetónitrilo se disolvieron en 380 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 2,710 g (10,23 mmoles) de trifenilfosfina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo y, después de aproximadamente 5 minutos, se enturbió. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos después de lo cual se añadieron 27,29 g (184,1 mmoles) de 1-metil-prop-2-iniléster del ácido (R)-metansulfónico, y 19,50 g (102,3 mmoles) de 2-cloro-1-(2,5-difluor-fenil)-etanona. Se añadieron 30 ml de una solución de 279,0 ml 15 (306,9 mmoles) de solución de dietilzinc en tolueno (1,1 M; 100 %), gota a gota, permitiendo que la temperatura ascendiera a 36 °C. El resto de dicha solución de dietilzinc se añadió gota a gota en el intervalo de 13 minutos a 37-38°C, después de lo cual la temperatura se mantuvo por debajo de 39 °C, enfriando. La agitación se continuó durante 40 minutos (temperatura 26 °C). La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de 80,00 mililitros (614,4 mmoles) de ácido clorhídrico acuoso al 25 %, y 800 ml de agua desionizada (con hielo).

La mezcla de reacción se extrajo tres veces con 400 ml 25 de acetato de etilo cada vez, las fases orgánicas se lavaron dos veces con 250 ml de solución acuosa de cloruro de sodio al 5 % cada vez, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se evaporaron, y se disolvieron de nuevo en aproxima-

damente 100 ml de acetato de etilo, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 31,45 g de (2R-3S)-1-cloro-2-(2,5-difluor-fenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol, en forma de un aceite de color amarillo conteniendo el 86,5 %
5 del diastereómero en cuestión. Pureza 67,4 %. Rendimiento 84,7 %.

RMN (CDCl_3): 1,20 (d, 3H), 2,2 (s, 1H), 2,70 (bd, 1H), 3,20 (q, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,9-7,4 (m, 3H).

La 2-cloro-1-(2,5-difluor-fenil)-etanona empleada como
10 material de partida se preparó como sigue:

100,0 g (876,5 mmoles) de 1,4-difluorobenceno y 90,83 ml (1139 mmoles) de cloruro de cloroacetilo, se enfriaron a 10 °C. En el intervalo de 5 minutos se añadieron a 10-17 °C, 153,5 g (1139 mmoles) de cloruro de aluminio (91%), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se calentó
15 durante 30 minutos a 60 °C y el calentamiento continuó a esta temperatura durante otros 70 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de 0,8 litros de hielo y 400 ml de ácido clorhídrico acuoso
20 concentrado, se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo cada vez, y las fases orgánicas se lavaron una vez con 200 ml de agua, tres veces con 400 ml de solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se disolvió durante 1 hora a 80 °C en 400 ml de
25 n-hexano y, después de la adición de 4 g de carbón activo, se filtró en caliente, se agitó a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C; los cristales formados se secaron a temperatura ambiente a presión reducida obteniéndose 104 g (69%) de 2-

cloro-1-(2,5-difluor-fenil)-etanona.

RMN (CDCl_3): 4,72 (d, 2H), 7,10-7,30 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H).

El éster 1-metil-prop-2-inil del ácido (R)-metansulfónico, empleado más arriba, se preparó como sigue:

Se enfriaron 25,30 g (353,7 mmoles) de (R)-(+)-butin-2-ol, en 190 ml de cloruro de metileno, a -78°C y se añadieron cuidadosamente 99,09 ml (707,4 mmoles) de trietilamina y 41,23 ml (530,5 mmoles) de sulfocloruro de metano, en el intervalo de 1 hora a -78°C , agitando. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio semisaturada, se extrajo dos veces con 100 ml de cloruro de metileno cada vez, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se obtuvieron 76,2 g de producto en crudo, el cual se filtró sobre 50 g de silicagel con 2 litros de cloruro de metileno, y se recogieron las 2 primeras fracciones (2 x 500 ml). Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 52,4 g (100%) del éster 1-metil-prop-2-inilo del ácido (R)-metansulfónico en forma de un líquido ligeramente amarillo.

RMN (CDCl_3): 1,66 (d, 3H), 2,71 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 5,29 (q, 1H).

Ejemplo 2

25

887,3 mg (3,423 mmoles) de dicloruro de paladio (II)-diacetónitrilo se disolvieron en 325,0 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 2,243 g (8,530 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo y, después

30

de 6 minutos, se enturbió. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 22,81 g (153,9 mmoles) del éster de 1-metil-prop-2-inilo del ácido (R)-metansulfónico, y 16,30 g (85,52 mmoles) de 2-cloro-1-(2,5-difluor-fenil)-etanona, junto con 5 aproximadamente 25 ml de un total de 233,3 ml (256,6 mmoles) de solución de dietilzinc en tolueno (1,1 M), gota a gota. Se dejó que la temperatura aumentara hasta 36 °C. El resto de la solución de dietilzinc se añadió gota a gota en el intervalo 10 de 12 minutos a 37-38 °C, después de lo cual la temperatura se mantuvo por debajo de 39 °C. Después de 40 minutos (temperatura aproximadamente, 27 °C), la mezcla de reacción se vertió sobre 350 ml de una solución de cloruro de sodio acuoso semisaturada enfriada con hielo, se añadieron 500 ml 15 de acetato de etilo, la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se añadieron 70 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25% (todo en solución). La fase acuosa se lavó una vez con 250 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas una vez con 150 ml de solución acuosa de bicar- 20 bonato de sodio (una cuarta parte de la solución saturada), y una vez con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 24,85 g de (2R, 3S)-1-cloro-2-(2,5-difluorfenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol, con 25 un 70,5% de pureza y un 86% del diastereómero en cuestión. Rendimiento 83,1%.

El espectro de la RMN fue idéntico al que se ha descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

16,33 mg (0,0630 mmoles) de dicloruro de paladio (II) diacetónitrilo, se disolvieron en 6,00 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 41,29 ml (0,157 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 419,8 mg (2,833 mmoles) del éster 1-metil-prop-2-inilo del ácido (R)-metansulfónico, y 300,0 mg (1,574 mmoles) de 2-cloro-1-(2,4-difluorfenil)-etanona, junto con 4,293 ml (4,722 mmoles) de solución de dietilzinc en tolueno (1,1 M), en el intervalo de 5 minutos a 25-35°C, este último gota a gota, con el intermitente enfriamiento de la mezcla de reacción. La agitación se continuó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a 10 ml de agua enfriada con hielo y 5 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%, se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo cada vez, las fases orgánicas se lavaron una vez con 15 ml de agua, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvieron 444 mg de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluor-fenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol, en forma de un aceite amarillo con un 78,6 % de pureza y un 77 % del diastereómero en cuestión. Rendimiento 90,6 %.

RMN (CDCl_3): 1,22 (d, 3H) , 2,2 (6d, 1H), 2,7 (vbs, 1H), 3,20 (q, 1H), 4,20 (dx, 2H), 6,70- 6,90 (1m, 2H), 7,20-7,70 (m, 1H) .

Ejemplo 4

Se disolvieron 163,3 mg (0,630 mmoles) de dicloruro de pa-

ladio (II)-diacetónitrilo, en 60,00 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 412,9 mg (1,570 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se volvió amarilla y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 4,198 g (28,33 mmoles) del éster 1-metil-prop-2-inilo del ácido (R)-metansulfónico, y 3,00 g (15,74 mmoles) de 2-cloro-1-(2,4-difluorfenil)-etanona así como también 42,93 ml (47,22 mmoles) de solución de dietilzinc en tolueno (1,1 M) en el intervalo de 5 minutos a 25-35°C, gota a gota; la mezcla se enfrió intermitentemente y a continuación se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después de verter sobre 50 ml de agua enfriada con hielo y 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%, la mezcla se extrajo dos veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas se lavaron una vez con 50 ml de agua, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 5,029 g de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluorfenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol en forma de un aceite de color amarillo obscuro (73 % de pureza), conteniendo el 76 % del diastereómero en cuestión, correspondiente a un rendimiento de un 95,3 %.

El espectro de la RMN se identificó con el que se ha descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 5

Se disolvieron 18,29 g (259,5 mmoles) de 1,2,4-triazol en 120 ml de sulfóxido de dimetilo, y se añadieron 7,061 g (173,0 mmoles) de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de 31,40 g (86,50 mmoles) de (2R,3S)-

1-cloro-2-(2,5-difluor-fenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol (producto del ejemplo 1) en 120 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla obtenida se agitó durante 3,5 horas a 70 °C.

La mezcla de reacción se vertió sobre 1 litro de agua-hielo y 80 ml de ácido clorhídrico acuoso al 25%, se extrajo
5 dos veces con 250 ml de tolueno cada vez, la fase de tolueno se extrajo una vez con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso, las fases clorhídricas se combinaron, se volvieron alcalinas con aproximadamente 150 ml de solución 6M de carbonato de potasio, se extrajeron dos veces con 250 ml de acetato de etilo
10 cada vez, las fases orgánicas se lavaron dos veces con 100 ml de agua cada vez, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, las fases de tolueno se extrajeron una vez con 100 ml y una vez con 40 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico aproximadamente del 12%. Las fases de ácido clorhídrico
15 se combinaron, se volvieron alcalinas con una solución acuosa de carbonato de potasio 6M, se extrajeron dos veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez, las fases orgánicas se lavaron dos veces con 150 ml de agua cada vez, se combinaron con las fases de acetato de etilo de la primera extracción,
20 se secaron con sulfato de sodio, se concentraron hasta aproximadamente 200 g, el material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró hasta aproximadamente 130 g, se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico al 30% con éter, y
25 se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente y 1 hora a 0 °C. La mezcla se filtró y se lavó dos veces con 30 ml de acetato de etilo cada vez a 0 °C, obteniéndose 19,5 g de (2R,3S)-1-[2-(2,5 difluor-difenil)-2-hidroxi-3-metil-pent-

4-inil]-1H-[1,2,4]triazol-4-ilo (pureza 80,6%) conteniendo 87,4% del diastereómero en cuestión, correspondiente a un rendimiento del 57,9%.

RMN (DMSO): 0,93 (d,3H), 3,18-3,30 (m,2H), 4,6 (s,2H),
5 5,97 (s,1H), 6,9-7,2 (m,3H), 7,6 (s,1H), 8,3 (s,1H).

Ejemplo 6

Se disolvieron 15,12 g (214,5 mmoles) de 1,2,4-triazol en 120 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron 5,836 g (143,0 mmoles) de hidróxido de sodio y se continuó la agitación durante 20 minutos a 70 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución de 24,81 g (71,49 mmoles) de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,5-difluor-fenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol (del ejemplo 2) en 100 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C.

15 La mezcla de reacción se vertió sobre 1,5 litros de agua, se extrajo con 300 ml de tolueno; la separación se efectuó mediante fibra de vidrio/papel de filtro. La fase acuosa se extrajo con 300 ml de tolueno y las fases orgánicas se extrajeron dos veces con 500 ml de agua cada vez, a continuación con 200 ml de agua y dos veces con 50 ml de solución
20 acuosa 2N de ácido clorhídrico cada vez. Las fases acuosas se combinaron, se hicieron alcalinas con 125 ml de solución acuosa 6M de carbonato de potasio, se extrajeron tres veces con 150 ml de acetato de etilo cada vez, las fases de acetato
25 de etilo se lavaron dos veces con 250 ml de agua cada vez, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Después de la adición de 5,309 g (57,19 mmoles) de ácido oxálico, la mezcla se concentró a aproximadamente 60 g, se agitó

durante 1 hora a 0 °C, se filtró y se lavó con 20 ml de acetato de etilo (0 °C) y con 20 ml de acetato de etilo/n-hexano 1:1 obteniéndose 13,12 g de oxalato de (2R,3S)-1-[2-(2,5-difluorfenil)-2-hidroxi-3-metil-penten-4-inil]-1H-[1,2,4] triazol-4-io (de una pureza del 90%), conteniendo el 98,5% del diastereómero en cuestión, correspondiente a un rendimiento del 45,0%.

RMN (DMSO): idéntico al del ejemplo 5.

Ejemplo 7

Se disolvieron 3,174 g (45,03 mmoles) de 1,2,4-triazol en 22,0 ml de sulfóxido de dimetilo. Se añadieron 1,225 g (30,02 mmoles) de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió una solución de 5,030 g (15,01 mmoles) de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluor-fenil)-3-metil-pent-4-in-2-ol (del ejemplo 4) en 20 ml de sulfóxido de dimetilo, y la mezcla se agitó durante 3 horas a 70 °C.

La mezcla de reacción se vertió sobre 100 ml de agua, se extrajo dos veces con 100 ml de tolueno cada vez, las fases orgánicas se lavaron con 100 ml de agua cada vez y a continuación se extrajeron una vez con 100 ml y dos veces con 80 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N cada vez; las fases de ácido clorhídrico se combinaron, se hicieron alcalinas con solución de carbonato de potasio acuoso 6M, se extrajeron dos veces con 80 ml de acetato de etilo cada vez, las fases de acetato de etilo se lavaron dos veces con 50 ml de agua cada vez, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se lavaron con 20 ml de acetato de etilo cada vez y

se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 3,074 g de (2R,3S)-2-(2,4-difluor-fenil)-3-metil-1-[1,2,4]triazol-1-il-pent-4-in-2-ol (pureza 82%), correspondiente a un 46% de rendimiento. Este se hirvió durante 1 hora en 25 ml de éter t-butil-metílico, se enfrió a 0 °C, se filtró y se lavó a 0 °C con éter t-butil-metílico, obteniéndose 1,655 g del producto en forma de cristales blancos con una pureza del 100%, correspondiente a un rendimiento del 39,8%.

RMN (CDCl₃): 1,0 (d,3H), 2,3 (s,1H), 3,2 (q,1H), 4,47 (s,1H), 4,85 (qxd,2H), 6,7-6,8 (m,2H), 7,2-7,5 (m,1H), 7,5 (s,1H), 7,9 (s,1H).

Ejemplo 8

Una solución de 27,51 g (128,6 mmoles) de (meta)peroxydato de sodio en 500 ml de agua desionizada, se añadió a 71,30 mg (0,322 mmoles) de hidrato de óxido de rutenio (IV) en el intervalo de 5 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo. Se añadieron 101,3 µl (0,225 mmoles) de ADOGEN® 464, seguido en el espacio de 35 minutos a 6-7°C por una solución de 13,12 g (32,15 mmoles) de oxalato de (2R,3S)-1-[2-(2,5-difluorfenil)-2-hidroxi-3-metil-penten-4-inil]-1H-[1,2,4] triazol-4-io (del ejemplo 6) en 300 ml de ácido acético y 60 ml de agua desionizada, añadiéndose el último reactivo, gota a gota. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente.

Se añadieron 80 ml de isopropanol a la mezcla de reacción, y se continuó la agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente (pH 1,4), a continuación se ajustó el pH a 4 a

22-26°C con aproximadamente 280 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, se diluyó con 600 ml de agua, se extrajo seis veces con 500 ml de acetato de etilo cada vez, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Se obtuvieron 18,9 g de ácido(2R,3S)-3-(2,5-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-butírico, pardo semicristalino, los cuales se disolvieron en 100 ml de acetato de etilo, se hirvió en condiciones de reflujo durante 30 minutos, la solución se enfrió con hielo a temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico con éter al 30%, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y 30 minutos a 0 °C, se filtró, se lavó con éter y los cristales obtenidos se secaron durante 2 horas a presión reducida a 40 °C. Se obtuvieron 12,75 g del producto en forma de un polvo de color blanco (pureza 80%), conteniendo 99,4% del diastereómero mencionado, correspondiente a un rendimiento de 95,1%. El compuesto tiene un p.f. de 162 - 178 °C (descomposición).

RMN (DMSO): 0,88 (d,3H), 2,50 (s,1H), 3,12 (q,1H), 4,75 (dxd,2H), 6,0 (vb,1H), 6,9-7,0 (m,1H), 7,1-7,25 (m,2H), 7,71 (s,1H), 8,5 (s,1H).

Ejemplo 9

Se añadieron 2,499 g (11,68 mmoles) de (meta)periyodato de sodio en 30 ml de agua desionizada, a 12,96 mg (0,0584 mmoles) de hidrato de óxido de rutenio (IV), en el intervalo de 10 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se volvió de color amarillo. Se añadieron 8,264 mg (0,0205 mmoles) de ADOGEN® 464 y a continuación se añadió una solución de 810,0 mg (2,921 mmoles) de (2R,3S)-2-(2,4-difluorfenil)-3-metil-1-

[1,2,4] triazol-1-il-pent-4-in-2-ol (del ejemplo 7) en 20 ml de ácido acético y 2 ml de agua desionizada, gota a gota, en el intervalo de 15 minutos a 5-8 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

5 Se añadieron 2 ml de isopropanol a la mezcla de reacción, a continuación el pH se ajustó a 4 con aproximadamente 40 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N, la mezcla se diluyó con 100 ml de agua, se extrajo cuatro veces con 40 ml de acetato de etilo cada vez, se combinaron las fases orgánicas, se
10 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron sobre 30 g de silicagel y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvieron 893 mg del ácido (2R,3S)-3-(2,4-difluor-fenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]-triazol-1-il-butírico, el cual se calentó en condiciones de reflujo en acetato de etilo durante 20 minutos, se
15 enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. Se obtuvieron 760 mg del producto conteniendo el 99% del diastereómero en cuestión, correspondiente a un rendimiento del 88%.

 RMN (DMSO): 0,85 (d,3H), 3,1 (q,1H), 4,72 (dxd,2H), 5,8 (vb,1H), 6,8-6,90 (m,1H), 7,1-7,35 (m,2H), 7,6 (s,1H), 8,30
20 (s,1H).

Ejemplo 10

 En un tubo de presión de vidrio con agitador magnético en un baño de aceite, se disolvieron 250,0 mg (0,840 mmoles) del ácido (2R,3R)-3-(2,5-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-
25 [1,2,4]triazol-1-il-butírico, en 10,00 ml de tolueno.

 Se añadieron 219,0 µl (1,050 mmoles) de hexametildisilazano y 534,8 µl (3,360 mmoles) de O,O-dietilditiofosfato, y la mezcla se agitó durante 16 horas a 125 °C.

La mezcla de reacción se vertió sobre 12 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N enfriado con hielo. El tubo de presión se lavó con 10 ml de tolueno y 3 ml de ácido acético. Después de la extracción, las fases orgánicas se reextrajeron con 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N enfriado con hielo, las fases acuosas se combinaron, se hicieron alcalinas con 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, se extrajeron dos veces con 25 ml de acetato de etilo cada vez, las fases orgánicas se lavaron con 10 ml de agua, se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se obtuvieron 130 mg de (2R,3R)-3-(2,5-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-tiobutiramida, en forma de una espuma de color amarillo, la cual se disolvió en aproximadamente 3 ml de cloruro de metileno:n-hexano 1:1, se filtró, se lavó con 1 ml de cloruro de metileno:n-hexano 1:1 y los cristales resultantes se secaron a presión reducida a temperatura ambiente obteniéndose 65 mg del producto en forma de cristales de color blanco correspondientes a un rendimiento del 24,7%.

RMN (DMSO): 0,94 (d,3H), 3,60 (q,1H), 4,52 (d,1H), 4,85 (d,1H), 6,6 (s,1H), 6,9-7,25 (3m,3H), 7,60 (s,1H), 8,3 (s,1H), 9,95 y 10,1 (2s,2x1H).

Este producto puede convertirse de manera ya conocida, en el (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)-tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorfenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il-butan-2-ol, por ejemplo, como se describe en la patente sudafricana 99/1763 (ver ejemplo 4h de la misma).

Ejemplo 11

Se disolvieron 10 g (27 mmoles) del ácido (2R,3R)-3-(2,5-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-butírico (sal de oxalato), en 200 ml de tetrahidrofurano, y después de la adición de 5,8 g (35 mmoles) de 1,1'-carbonil-diimidazol, se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción se vertió sobre 300 ml de HCl acuoso 0,5 N y se extrajo 3 veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se obtuvieron 7,1 g (94% de rendimiento) de (3R,4R)-4-(2,5-difluor-fenil)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-oxetan-2-ona.

RMN (CDCl₃): 1,12 (d,3H), 3,98 (q,1H), 4,90 (dxd,2H), 7,05-7,20 (m,3H), 7,88 (s,1H), 8,14 (s,1H).

Example 12

Se disolvieron 7,1 g (25,4 mmoles) de (3R,4R)-4-(2,5-difluorfenil)-3-metil-4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-oxetan-2-ona en 250 ml de amoníaco acuoso (NH₄OH 25%) y, después de la adición de 64 mg (0,5 mmoles) de dimetilaminopiridina, se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla de reacción proporcionó 7,55 g (100% de rendimiento) de (2R,3R)-3-(2,5-difluor-fenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-butiramida, en crudo.

RMN (DMSO): 0,8 (d,3H), 3,20 (q,1H), 4,62 (d,1H), 4,74 (d,1H), 6,72 (s,1H), 6,89-6,95 (m,1H), 7,04-7,2 (m,2H), 7,6 (s,2H), 8,1 (s,1H), 8,3 (s,1H).

Ejemplo 13

Se calentaron 5,8 g (20 mmoles) de (2R,3R)-3-(2,5-di-

fluor-fenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-butir-
amida con 7,3 ml (78 mmoles) de POCl_3 a 40°C durante 3 horas.
Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporó el exce-
so de POCl_3 a presión reducida obteniéndose 10,3 g de (2R,
5 3R)-3-(2,5-difluorofenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-
1-il-butironitrilo en crudo, el cual se empleó directamente
en el próximo paso (ejemplo 14).

Ejemplo 14

Se disolvieron 6,16 g (20 mmoles) de (2R,3R)-3-(2,5-di-
10 fluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]-triazol-1-il-butiro-
nitrilo en 150 ml de tetrahidrofurano y, después de la adi-
ción de 120 ml de una solución acuosa de sulfuro amónico al
20%, las 2 fases de la mezcla de reacción se agitaron a 60°C
durante 4 horas. Para el acabado, la mezcla de reacción se
15 vertió sobre 250 ml de agua y se extrajo dos veces con 300 ml
cada vez de acetato de etilo. Los cristales en crudo se tra-
taron con 25 ml de t-butilmetiléter a temperatura ambiente
durante 1 hora, se filtró y se secó. La primera y segunda
fracción proporcionaron 4,35 g (71%) de (2R,3R)-3-(2,5-di-
20 fluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-tiobutir-
amida pura.

El espectro de la RMN fue idéntico al que se ha descrito
en el ejemplo 10.

Ejemplo 15

25 Se disolvieron 165 mg (0,55 mmoles) de ácido (2R,3R)-3-
(2,4-difluorfenil)-3-hidroxi-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-
butírico, en 3,3 ml de tetrahidrofurano y, después de la adi-
ción de 120 mg (0,72 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol, se

agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de HCl acuoso 0,5 N, se extrajo dos veces con 25 ml de acetato de etilo cada vez, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo en crudo se disolvió en 6 ml de hidróxido de amonio acuoso al 25% y, después de la adición de 2 mg de dimetilaminopiridina, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación de la mezcla de reacción, el residuo resultante se trató con 200 mg de POCl₃ a 40 °C durante 3 horas. Después de la evaporación del exceso de POCl₃ a presión reducida, el producto en crudo se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con 15 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La columna cromatográfica sobre silicagel (eluyente, acetato de etilo/n-hexano = 1:1), proporcionó 95 mg (74%) de (2R,3R)-3-(2,4-difluorfenil)-3-hidroxil-2-metil-4-[1,2,4]triazol-1-il-butironitrilo.

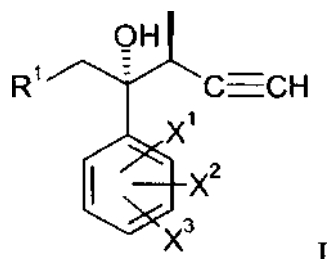
RMN (DMSO): 1,05 (d,3H), 3,1 (q,1H), 4,70 (dxd,2H), 6,60 (s,1H), 6,95-7,05 (m,1H), 7,2-7,25 (m,1H), 7,30-7,40 (m,1H), 7,75 (s,1H), 8,40 (s,1H).

Este compuesto puede convertirse en la tioamida en analogía al ejemplo 14 de más arriba. La tioamida puede convertirse a continuación de manera ya conocida en el (2R,3R)-3-[4-(4-cianofenil)-triazol-2-il]-2-(2,4-difluorifenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, como por ejemplo, en la patente sudafricana 99/1763 (ver el ejemplo 4h de la misma) o en la patente EP 0 667 346 A2 (ver ejemplo 88 de la misma).

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de halofenilo de fórmula general

5



en donde R^1 es halógeno, un grupo lábil, ó 1H-1,2,4-tr
 10 en y para iazol-1-ilo, X^1 es halógeno y X^2 y X^3 son cada uno
 independientemente entre sí, hidrógeno o halógeno.

2. El derivado de halofenilo de acuerdo con la reivin-
 dicación 1, a saber, el (2R,3S)-1-cloro-2-(2,5-difluor-fe-
 nil)-3-metil-pent-4-in-2-ol.

15 3. El derivado de halofenilo de acuerdo con la reivin-
 dicación 1, a saber el (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluor-fenil)-
 3-metil-pent-4-in-2-ol.

4. El derivado de halofenilo de acuerdo con la reivin-
 dicación 1, a saber el (2R,3S)-2-(2,4-difluor-fenil)-3-metil-
 20 1-[1,2,4]triazol-1-il-pent-4-in-2-ol.

5. El cloruro de (2R,3S)-1-[2-(2,5-difluor-fenil)-2-hi-
 droxi-3-metil-pent-4-inil]-1H-[1,2,4]triazol-4-io.

25