República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1104074-2 A2

(22) Data do Depósito: 05/08/2011

(43) Data da Publicação: 05/01/2016
(RPI 2348)

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE (FENIL-SUBSTITUÍDO 1,3 - DITIOLAN - 2 - ILIDENO) - 1 - IMIDAZOLIL ACETONITRILA OPTICAMENTE ATIVOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO E COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 339/06; A61P 31/10

(73) Titular(es): LIBBS FARMACÊUTICA LTDA

(72) Inventor(es): RAMON SONEDSON VASCONCELOS

(74) Procurador(es): PRISCILA PENHA DE BARROS THEREZA

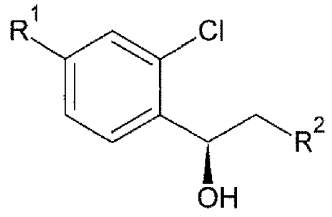
(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE (FENIL-SUBSTITUÍDO 1,3- DITIOLAN- 2-ILIDENO)- 1- IMIDAZOLIL ACETONITRILA OPTICAMENTE ATIVOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO E COMPOSTO. A presente invenção se refere a um processo de preparação dos compostos (fenil-substituído 1 ,3-ditiolan-2-ilideno)-1 - imidazolil acetonitrila, particularmente o luliconazol e o (R)-(+)-lanoconazol. Adicionalmente, a presente invenção se refere a um processo de preparação de compostos da fórmula (II), que são intermediários avançados empregados na sintese de compostos (fenil-substituido 1 ,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, opticamente ativos, que são úteis como agentes antifúngicos. Ainda, a presente invenção se refere aos próprios compostos intermediários de fórmula (II).

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE (FENIL-SUBSTITUÍDO 1,3- DITIOLAN- 2- ILIDENO)- 1- IMIDAZOLIL ACETONITRILA OPTICAMENTE ATIVOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO E COMPOSTO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um processo de preparação dos compostos (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, particularmente o luliconazol e o (R)-(+)-lanoconazol, que são úteis como agentes antifúngicos.

Adicionalmente, a presente invenção se refere a um processo de preparação de compostos da fórmula (II):



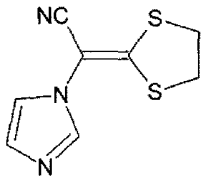
(II)

em que os referidos compostos de fórmula (II) são intermediários avançados empregados na síntese de compostos (fenil-substituídos 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, opticamente ativos.

Ainda, a presente invenção se refere aos próprios compostos de fórmula (II).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

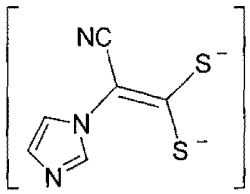
Compostos químicos imidazólicos contendo como componente ativo o núcleo ceteno-S,S-acetal foram primeiramente descritos pelo documento de patente JP 60-218387. Especificamente, este documento descreve derivados de (ditiolan-2-ilideno)acetonitrilas da fórmula abaixo, particularmente referindo-se ao 2-(1-imidazolil)-2-(4-isobutil-1,3-ditiolan-1-ilideno)acetonitrila:



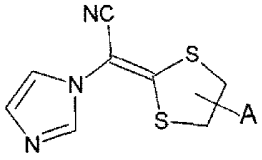
Os referidos derivados de (ditiolan-2-ilideno)acetonitrilas são descritos como agentes químicos agrícolas úteis como germicidas, reguladores de crescimento de plantas ou inseticidas.

O documento JP-A-62-093227 descreve compostos imidazólicos, contendo o núcleo ativo ceteno-S,S-acetal, semelhantes aos mencionados acima, porém empregados como agentes antifúngicos úteis no tratamento de micoses em humanos e animais.

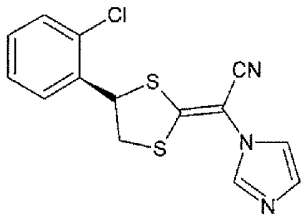
Ambos os documentos citados acima apresentam um processo para obtenção de derivados de (ditiolan-2-ilideno)acetonitrilas partindo da reação do 1-cianometilimidazol com dissulfeto carbônico e uma base, resultando no intermediário 2-(1*H*-imidazol-1-il)-3,3-dissulfeto acrilonitrila, representado pela fórmula abaixo:



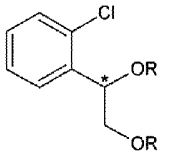
Subsequentemente, o intermediário acima é submetido à reação com um dihaleto de alquila, resultando no fechamento do anel ditiolanilideno (conforme fórmula representada abaixo) substituídos com radicais (A) provenientes do haleto de alquila reagente.



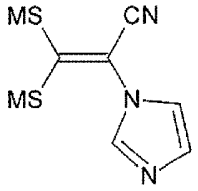
O documento JP 02-275877 descreveu pela primeira vez o composto derivado de ceteno ditioacetal opticamente ativo R-(+)-(E)-α-[4-(2-clorofenil)-1,3-ditiolan-2-ilideno]-1*H*-imidazol-1-acetonitrila, que é o enantiômero mais ativo do agente antifúngico conhecido como lanoconazol, representado pela fórmula abaixo:



O referido documento JP 02-275877 descreve um processo para preparar o (R)-(+)-lanoconazol a partir do 1-(2-clorofenil) etano-1,2-diol opticamente ativo, exibindo rotação óptica (+) em solução de etanol reagindo com um composto R-Cl, onde R pode ser um radical metanossulfonila, *p*-toluenossulfonila ou benzenossulfonila, resultando em um composto opticamente ativo, representado pela fórmula abaixo (onde R está definido acima), o qual apresenta rotação óptica (+) em solução de acetona:

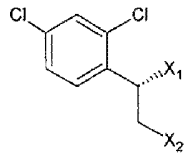


O composto acima reage como um sal de ditiolato de metal alcalino, particularmente o 2-ciano-2-(1*H*-imidazol-1-il) eteno-1,1-bis(tiolato) de metal alcalino que é formado *in situ* através da reação do 1-cianometilimidazol com dissulfeto carbônico e que está representado pela fórmula abaixo (onde M é um metal alcalino), resultando no (R)-(+)-lanoconazol:



Posteriormente, o documento WO 97/02821 descreveu o composto opticamente ativo R-(-)-(E-[4-(2,4-diclorofenil)1,3-ditiolan-2-ilideno]-1-imidazolil acetonitrila, conhecido como luliconazol, que é um agente antifúngico ativo principalmente contra dermatófitos, sendo particularmente útil para o tratamento tópico de micoses.

Este documento descreve um processo para obtenção de luliconazol que, de maneira semelhante ao JP 02-275877, parte de um derivado de glicol opticamente ativo que reage com um sal de ditiolato de metal alcalino, particularmente o 2-ciano-2-(1*H*-imidazol-1-il) eteno-1,1-bis(tiolato) de metal alcalino. O derivado glicol empregado na reação está representado abaixo:



Sendo que X_1 e X_2 são independentemente um grupo metanossulfonilóxi, *p*-toluenossulfonilóxi ou benzenossulfonilóxi, ou halogênios, para formação do grupo de partida da reação.

O documento descreve que a obtenção do composto derivado glicol de partida da síntese de luliconazol pode ser realizada por três processos conhecidos do técnico no assunto: (i) di-hidroxilação de um estireno de partida obtendo-se um álcool (diol) correspondente; (ii) formação de um epóxido a partir de um estireno e halogenação do mesmo, obtendo-se um haloálcool correspondente; ou (iii) redução de uma haloacetofenona obtendo-se um haloálcool correspondente.

Os derivados glicóis obtidos conforme descrito acima são, então, submetidos a uma reação de halogenação ou de ativação para introduzir os radicais X_1 e X_2 para obter os compostos de partida do processo descrito no documento WO 97/02821.

Porém, os referidos compostos de partida do documento WO 97/02821 apresentam problemas que podem inviabilizar o processo em escala industrial.

Especificamente, em seu Exemplo 1, o documento WO 97/02821 utiliza o derivado glicol compreendendo um grupo mesilóxi em X_1 e bromo em X_2. A alta toxicidade do bromo empregado, torna o processo descrito muito trabalhoso e de alta insalubridade devido às dificuldades de manipulação do referido bromo.

Além disso, para a obtenção do intermediário acima, o documento WO 97/02821 descreve que é necessária a utilização de oxazaborolidina como catalisador. Este catalisador também apresenta inconvenientes tais como: (i) a incompatibilidade da oxazaborolidina com água torna necessária a remoção total de água do meio reacional, dificultando o processo em escala industrial; e (ii) a baixa eficiência deste catalisador resulta em um composto com menor excesso enantiomérico (80% e.e.) impactando diretamente na pureza enantiomérica do produto final.

Adicionalmente, em seu Exemplo 2 o documento WO 97/02821 utiliza o derivado glicol que apresenta grupos hidroxílicos em ambos X_1 e X_2. Este derivado não está disponível comercialmente e, para sua obtenção, é realizada a di-hidroxilação assimétrica de um estireno utilizando um catalisador à base de ósmio (*J.Org.Chem.* 1992. 57(10): 2768), também denominado como catalisador de *Sharpless*. Entretanto, este catalisador também é altamente tóxico, com potencial cancerígeno, e muito custoso tornando-o inviável para execução desta reação em escala industrial.

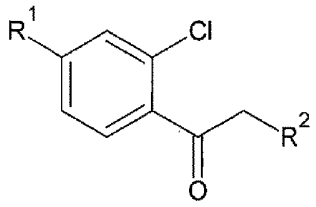
Assim, o documento WO 97/02821 não apresenta outras alternativas de intermediários e/ou processos de obtenção dos mesmos que sejam adequados para a realização do processo de obtenção de luliconazol ali descrito.

Neste sentido, existe uma necessidade de se prover novos intermediários e processos para obtenção dos mesmos para tornar a síntese dos antifúngicos opticamente ativos derivados de (fenil-substituídos 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, mais eficientes e viáveis industrialmente, tanto do ponto de vista econômico quanto em relação à segurança e manipulação dos reagentes envolvidos.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção resolve o problema do estado da técnica acima descrito através da apresentação de um novo processo de preparação de compostos antifúngicos derivados de (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila opticamente ativos de fórmula (I), que compreende as etapas de:

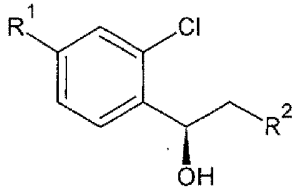
(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):



(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro, R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste em derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios;

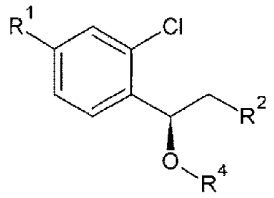
obtendo-se o composto opticamente ativo de fórmula (II):



(II)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima;

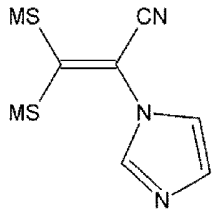
(b) sulfonilar a hidroxila do composto de fórmula (II) obtido na etapa (a), na presença de um reagente R^4Cl para obter o composto de fórmula (III):



(III)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima e R^4 é um radical derivado de ácido sulfônico, preferencialmente metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila;

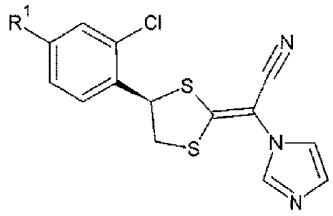
(c) reagir o composto de fórmula (III) obtido em (b) com um sal de ditiolato de fórmula (IV):



(IV)

em que M é um metal alcalino; e

(d) obter o composto de fórmula (I):

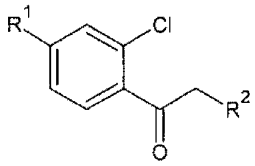


(I)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro.

A presente invenção também se refere a um processo para preparar compostos intermediários de fórmula (II), que compreende as etapas de:

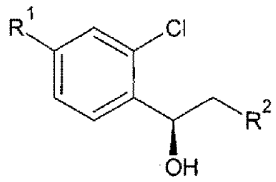
(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):



(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste em derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios;e

(b) obter o composto de fórmula (II):



(II)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste de derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios.

Ainda, a presente invenção se refere aos próprios compostos opticamente ativos de fórmula (II), conforme definidos acima, que são particularmente úteis para serem empregados como intermediários avançados no processo de preparação dos agentes antifúngicos de fórmula (I).

O processo da presente invenção emprega reagentes, catalisadores e condições reacionais de custos viáveis, sem potencial de toxicidade e maior facilidade de manuseio aperfeiçoando vantajosamente a viabilidade econômica e industrial da preparação dos compostos de fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

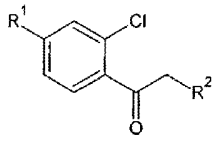
Os processos da presente invenção, assim como os novos compostos intermediários obtidos, eliminam inconvenientes do estado da técnica

tais como o uso de catalisadores e reagentes de difícil manipulação (por exemplo a oxazaborolidina), de alto custo e/ou muito tóxicos (por exemplo catalisadores à base de ósmio).

Adicionalmente, o processo da presente invenção é eficiente para prover os compostos da invenção com excesso enantiomérico de pelo menos 90%.

Em uma primeira realização, a presente invenção apresenta um processo para a preparação de compostos derivados de (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila opticamente ativos de fórmula (I), que compreende as etapas de:

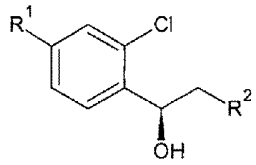
(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):



(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro, R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste de derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios,

obtendo-se o composto opticamente ativo de fórmula (II):

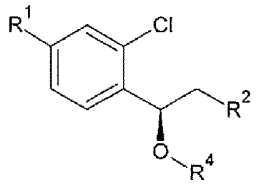


(II)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima;

em que a referida redução enantiosseletiva é realizada na presença de uma mistura de ácido fórmico e trietilamina, de um catalisador à base de complexo quiral de rutênio, irídio ou ródio, e de um solvente;

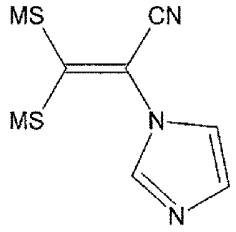
(b) sulfonilar a hidroxila do composto de fórmula (II) obtido na etapa (a), na presença de um reagente R^4Cl, para obter o composto de fórmula (III):



(III)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima e R^4 é um radical derivado de ácido sulfônico, preferencialmente metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila;

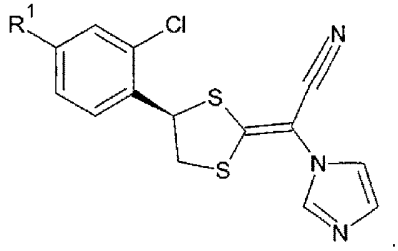
(c) reagir o composto de fórmula (III) obtido na etapa (b) com um sal de ditiolato de fórmula (IV):



(IV)

em que M é um metal alcalino; e

(d) obter o composto de fórmula (I):



(I)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro.

Especificamente, os compostos de fórmula (I) são o (R)-(-)-E- [4-(2,4-diclorofenil)-1,3- ditiolan-2-ilideno]-1-imidazolil acetonitrila, e o R-(+)-(E)-[4-

(2-clorofenil)-1,3-ditiolan-2-ilideno]-1-imidazolil acetonitrila, que são agentes antifúngicos também conhecidos como luliconazol e (R)-(+)-lanoconazol, respectivamente.

Preferencialmente, o solvente utilizado na etapa (a) é escolhido dentre acetato de etila, diclorometano, DMF ou misturas dos mesmos.

De acordo com a presente invenção, a mistura de ácido fórmico e trietilamina utilizada na etapa (a) é empregada na proporção de cerca de 5:2 a 2:5, sendo a proporção preferencialmente 5:2.

O catalisador utilizado na etapa (a) é preferencialmente à base de rutênio e, mais preferencialmente, o catalisador à base de rutênio é formado por $RuCl_2$(*p*-cumeno) e por ligante (R,R)-TsDPEN ((1R,2R)- (+)-N-(4-Toluenossulfonil)- 1,2- difeniletilenodiamina).

O referido catalisador é empregado em uma quantidade de pelo menos 0,2 mol%, preferencialmente entre 0,5 mol% e 15 mol%.

Preferencialmente, o reagente R^4Cl empregado na etapa (b) é o cloreto de metanossulfonila.

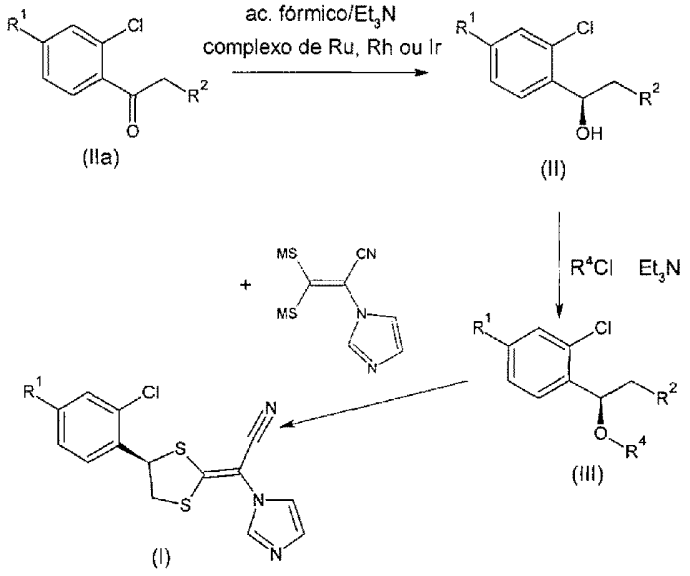
Ainda, preferencialmente, a etapa (b) é realizada na presença de trietilamina e um solvente orgânico, sob resfriamento.

O referido solvente orgânico pode ser diclorometano, tolueno, THF ou outros. Preferencialmente, o referido solvente orgânico é o diclorometano.

O sal de ditiolato de fórmula (IV) pode ser opcionalmente formado *in situ* através da reação de 1-cianometil-imidazol, uma base e dissulfeto de carbono no meio reacional.

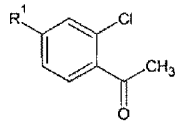
Assim, o processo de preparação dos compostos de fórmula (I) conforme descrito acima pode ser ilustrado pelo esquema 1:

ESQUEMA 1



Opcionalmente, quando R^2 do composto (IIa) for um derivado de ácido sulfônico, então a referida etapa (a) do processo descrito acima pode ser precedida pela etapa de:

(a1) ativar uma acetofenona precursora de fórmula (IIb):



(IIb)

em que R^1 é conforme definido acima,

sendo que a referida ativação é realizada através de uma reação de sulfonilação utilizando um derivado de ácido sulfônico, preferencialmente os compostos incluídos na fórmula (IIc) abaixo, na presença de um composto de iodo hipervalente como catalisador e um co-oxidante, e em um solvente reacional:



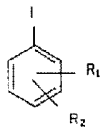
(IIc)

em que R^3 é selecionado do grupo que compreende $-CH_3$, fenil ou

fenil substituído;em que o fenil substituído é preferencialmente o radical toluila. De forma preferida, o radical R^3 é o metil ($-CH_3$).

O solvente reacional utilizado na reação é selecionado dentre acetonitrila e clorofórmio. Preferencialmente, o solvente reacional é acetonitrila.

O catalisador de iodo hipervalente pode ser um composto de iodo trivalente provido através de um iodeto de arila capaz de formar a referida espécie de iodo hipervalente, sendo o iodeto de arila de fórmula:



Em que R_1 e R_2 são selecionados de H, Cl, Br, F, $OCHF_2$, OCF_3, Me, OMe.

Preferivelmente o iodeto de arila é selecionado dentre iodobenzeno, iodo *p*-metilbenzeno, iodo *p*-clorobenzeno ou iodo *m*-metoxibenzeno. Mais preferencialmente, o iodeto de arila é o iodobenzeno.

Particularmente, o iodeto de arila é utilizado na reação em quantidade suficiente para proporcionar 1 a 100 mol% de iodo hipervalente, preferencialmente a 20 mol%.

No caso de ser utilizado um composto de iodo hipervalente previamente preparado na reação não há necessidade de adicionar o co-oxidante, nem o ácido sulfônico da fórmula (IIc).

O composto de iodo hipervalente previamente preparado pode ser adicionado na reação a uma quantidade de pelo menos 1 a 4 equivalentes.

O referido co-oxidante da reação de sulfonilação é selecionado dentre o grupo que consiste em ácido *m*-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrogênio ou perboratos. Preferencialmente, o co-oxidante da presente invenção é o ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

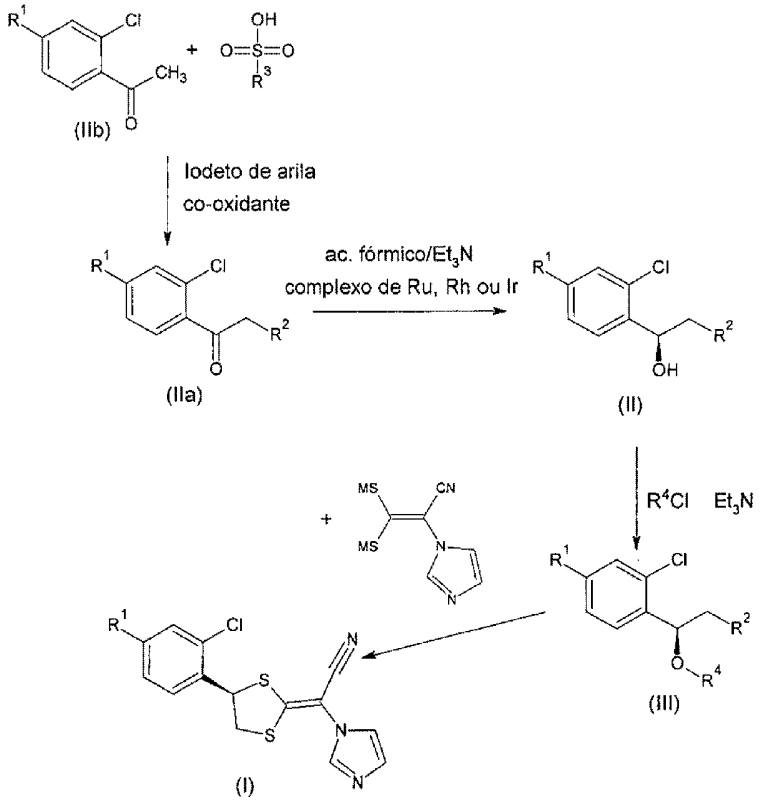
O referido co-oxidante da reação de sulfonilação é adicionado na

reação em uma quantidade de pelo menos 1 a 2 equivalentes. Preferencialmente, o co-oxidante é adicionado em uma quantidade de 1,30 a 1,50 equivalentes.

Vale ressaltar que, além de solucionar os inconvenientes do estado da técnica, o processo da presente invenção obtém os compostos de fórmula (II) com pureza enantiomérica de pelo menos 90%, proporcionando, consequentemente, a obtenção dos compostos finais, de fórmula (I), também com alto índice de pureza enantiomérica.

Assim, considerando a etapa de ativação da acetofenona precursora, o processo descrito acima pode ser preferencialmente ilustrado através do esquema 2.

ESQUEMA 2

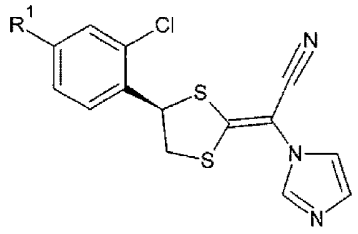


O composto I obtido a partir do processo da presente invenção

pode, adicionalmente, ser submetido a etapas subsequentes de purificação.

A purificação pode ser realizada por métodos convencionais conhecidos do estado da técnica, tais como, recristalização, cromatografia, por carvão ativo, dentre outros.

Em uma segunda realização, a presente invenção apresenta um processo eficiente e viável industrialmente para preparar intermediários avançados da síntese de compostos opticamente ativos representados pela fórmula (I):

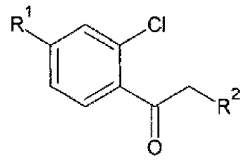


(I)

em que R^1 é selecionado dentre cloro ou hidrogênio.

Neste contexto, a presente invenção apresenta um processo para a preparação de composto de fórmula (II), que compreende as etapas de:

(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):

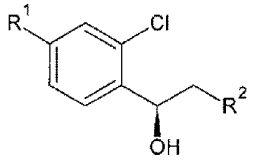


(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste em derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios;

em que a redução enantiosseletiva é realizada na presença de uma mistura de ácido fórmico e trietilamina, de um catalisador à base de complexo quiral de rutênio, irídio ou ródio, e de um solvente; e

(b) obter o composto de fórmula (II):



(II)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

Preferencialmente, o solvente utilizado na redução enantiosseletiva utilizado na etapa (a) é escolhido dentre acetato de etila, diclorometano, DMF ou misturas dos mesmos.

A mistura de ácido fórmico e trietilamina é empregada na reação da etapa (a) na proporção de cerca de 5:2 a 2:5, sendo a proporção preferencialmente 5:2.

De acordo com a presente invenção os "halogênios" são definidos na presente invenção como sendo os átomos de Br, Cl e I. Preferencialmente, a presente invenção utiliza Cl e I.

De acordo com a presente invenção os "catalisadores de complexo quiral de rutênio, irídio ou ródio" são definidos como complexos formados por um sistema metal-ligante quiral que podem ser formados *in situ* ou utilizados prontos e que são apropriados para promover redução com alta enantiosseletividade.

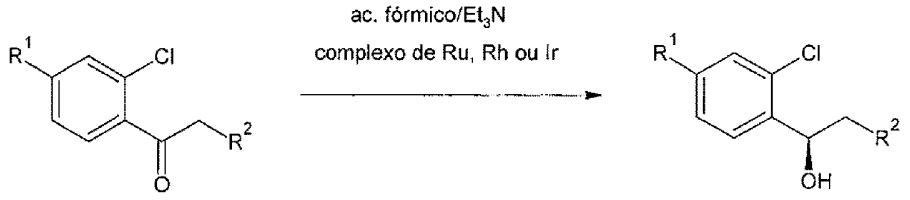
O catalisador utilizado na etapa (a) é preferencialmente à base de rutênio e, mais preferencialmente, o catalisador à base de rutênio é formado por $RuCl_2$(*p*-cumeno) e por ligante (R,R)-TsDPEN ((1R,2R)- (+)-N- (4-Toluenossulfonil)- 1,2- difeniletilenodiamina).

O referido catalisador é empregado em uma quantidade de pelo menos 0,2 mol%, preferencialmente entre 0,5 mol% e 15 mol%.

A utilização de catalisadores à base de rutênio, irídio ou ródio para a redução enantiosseletiva é particularmente vantajosa para a aplicação industrial, uma vez que não necessitam de atmosfera inerte e não são altamente tóxicos.

De forma preferida, o processo para preparação dos compostos de fórmula (II) de acordo com a presente invenção pode ser ilustrado pelo esquema 3:

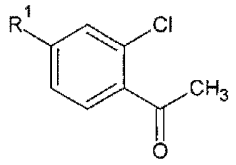
ESQUEMA 3



(IIa) (II)

Opcionalmente, quando R^2 do composto (IIa) for um derivado de ácido sulfônico, então a etapa (a) do processo descrito acima pode ser precedida pela etapa de:

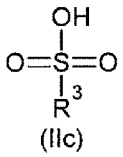
(a1) ativar uma acetofenona precursora de fórmula (IIb):



(IIb)

em que R^1 é conforme definido acima;

sendo que a referida ativação é realizada através de uma reação de sulfonilação utilizando um derivado de ácido sulfônico, preferencialmente os compostos incluídos na fórmula (IIc), abaixo, na presença de um composto de iodo hipervalente como catalisador e um co-oxidante e em um solvente reacional:



(IIc)

em que R^3 é selecionado dentre os radicais $-CH_3$, fenil ou fenil substituído; preferencialmente o fenil substituído é o radical toluila.

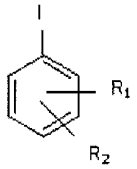
Preferencialmente, o solvente reacional utilizado na reação da etapa (a1) é selecionado dentre acetonitrila ou clorofórmio, mais preferencialmente acetonitrila.

De acordo com a presente invenção a "acetofenona ativada" é definida como sendo um composto da função acetofenona que possui um grupo de partida na posição alfa ao grupo carbonila que possibilita a reação de ciclização. Os grupos de partidas da presente invenção são preferencialmente radicais derivados do ácido sulfônico, -OH ou halogênios. Preferencialmente, os radicais derivados do ácido sulfônico são selecionados dentre metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila.

De acordo com a presente invenção a "acetofenona precursora" é definida como um composto inicial, com função cetona, necessária para inserção do grupo de partida. O processo da presente invenção pode partir de uma acetofenona já ativada ou de uma acetofenona precursora que deve ser submetida a uma sulfonilação para introdução deste grupo de partida.

De acordo com a presente invenção o "composto de fórmula (IIc)" é definido como sendo um ácido sulfônico que participa como reagente para formação *in situ* do catalisador de iodo hipervalente e para introdução do grupo de partida na acetofenona precursora.

O "catalisador de iodo hipervalente" da presente invenção é definido como sendo um composto de iodo trivalente que pode ser utilizado pronto ou formado *in situ*. Particularmente, o catalisador de iodo hipervalente da presente invenção é formado *in situ* através de um iodeto de arila precursor capaz de formar a referida espécie de iodo trivalente na presença de um co-oxidante e de um ácido sulfônico, sendo a fórmula do iodeto de arila:



Em que R_1 e R_2 são selecionados de H, Cl, Br, F, $OCHF_2$, OCF_3, Me, OMe.

Preferivelmente o iodeto de arila é selecionado dentre iodobenzeno, iodo *p*-metilbenzeno, iodo *p*-clorobenzeno ou iodo *m*-metóxibenzeno. Mais preferencialmente, o iodeto de arila é o iodobenzeno.

Particularmente, o iodeto de arila é utilizado na reação em quantidade suficiente para proporcionar 1 a 100 mol% de iodo hipervalente, preferencialmente a 20 mol%.

De acordo com a presente invenção, o catalisador poderá ser utilizado na forma de iodo hipervalente previamente preparado. Neste caso, não há necessidade de adicionar o co-oxidante, nem o ácido sulfônico da fórmula (IIc).

O composto de iodo hipervalente previamente preparado pode ser adicionado na reação a uma quantidade de pelo menos 1 a 4 equivalentes.

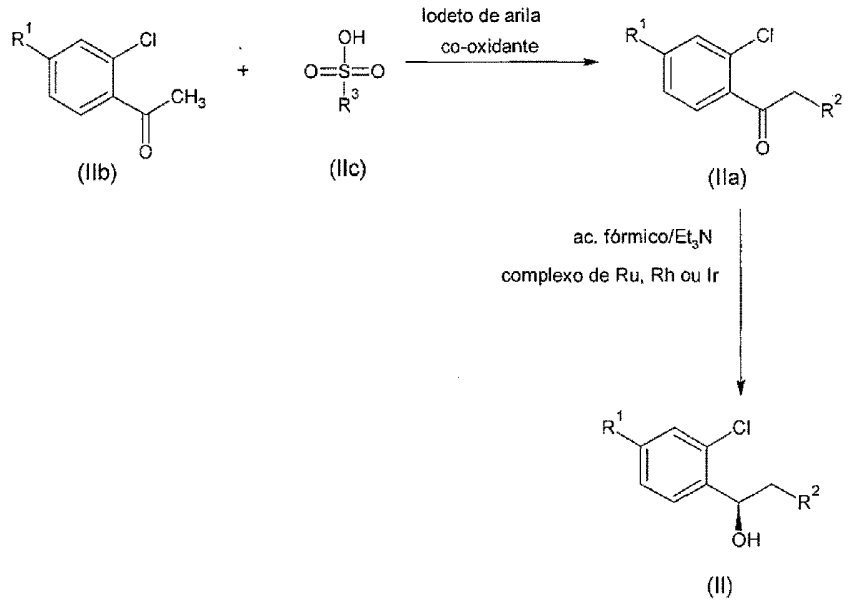
O referido co-oxidante da reação de sulfonilação é selecionado dentre o grupo que consiste em ácido *m*-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrogênio ou perboratos. Preferencialmente, o co-oxidante da presente invenção é o ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

O referido co-oxidante da reação de sulfonilação é adicionado na reação em uma quantidade de pelo menos 1 a 2 equivalentes. Preferencialmente, o co-oxidante é adicionado em uma quantidade de 1,30 a 1,50 equivalentes.

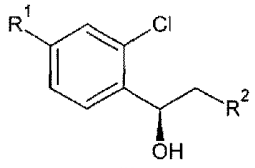
De forma preferida, o processo de preparação dos compostos de fórmula (II) partindo de uma acetofenona precursora de acordo com a presente

invenção pode ser ilustrado pelo esquema 4:

ESQUEMA 4



Em uma terceira realização, a presente invenção apresenta adicionalmente novos compostos opticamente ativos que são representados pela fórmula (II):



(II)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste de derivados de ácido sulfônico, -OH ou halogênios.

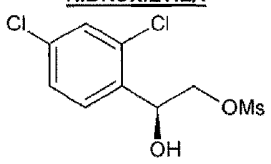
Preferencialmente, a presente invenção se refere aos compostos de fórmula (II) em que R^2 é um radical selecionado dentre derivados de ácido sulfônico, preferencialmente, metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila.

Os novos compostos da presente invenção são particularmente úteis para serem empregados como intermediários avançados no processo de preparação dos agentes antifúngicos de fórmula (I).

De forma a ilustrar a realização da presente invenção, embora sem limitar o seu escopo, são apresentados os seguintes exemplos:

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 – OBTENÇÃO DO (S)-METANOSSULFONATO DE 2-(2,4-DICLOROFENIL)-2-HIDROXIETILA



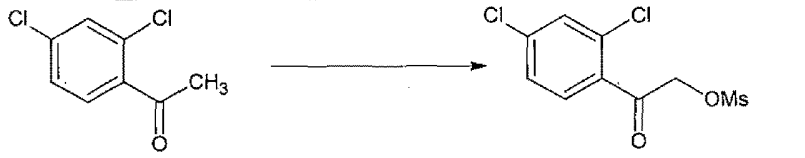
Uma solução de 2 mL de ácido fórmico, trietilamina (5:2), 6,2 mg de $RuCl_2$(*p*-cumeno) (dímero) e 7,3 mg de (S,S)-TsDPEN à 28°C é agitada por 30 minutos .

Adicionar 1,13 g de metanossulfonato de 2-(2,4-diclorofenila)-2-oxoetila e 5 mL de acetato de etila e deixar o sistema sob agitação.

Ao final da reação, adicionar 40 mL de acetato de etila e 40 mL de solução saturada de cloreto de sódio e deixar sob agitação.

Transferir o extrato orgânico para um erlenmeyer, adicionar Na_2SO_4 anidro. Reservar para purificação posterior que pode ser realizada por métodos convencionais conhecidos do estado da técnica. Em seguida, evaporar o solvente em evaporador rotativo (60-70° C) até eliminar todo o solvente.

EXEMPLO 2 – ATIVAÇÃO DA ACETOFENONA PRECURSORA PARA O EXEMPLO 1



Em um reator, adicionar 1,36 kg de 2',4'-dicloroacetofenona, 0,29 L de iodobenzeno e 7,20 L de acetonitrila e deixar sob agitação.

Adicionar 1,77 kg de ácido *m*-cloroperbenzóico e depois 1,035 L de ácido metassulfônico, de modo que a temperatura do meio reacional não ultrapasse 55 °C.

Adicionar mais 445 g de ácido *m*-cloroperbenzoico e efetuar adições de 90 g até consumo total da cetona. Em seguida, resfriar o sistema reacional para a temperatura ambiente.

Adicionar 10 L de diclorometano e 18 L de água purificada, sob agitação. Em seguida, adicionar 1,51 kg de bicarbonato de sódio. Deixar em agitação por 30 minutos e separar a fase aquosa.

Transferir a fase orgânica obtida para o reator e adicionar 18 L de água purificada e 1,51 kg de bicarbonato de sódio sob agitação. Deixar em agitação por 30 minutos e separar a fase aquosa.

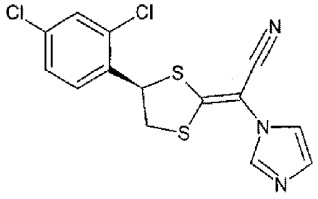
Transferir a fase orgânica obtida e 18 L de água purificada para o reator e deixar sob agitação. Adicionar 4,5 kg de cloreto de sódio, deixar sob agitação por 30 minutos e separar a fase aquosa.

Transferir a fase orgânica obtida para o reator e, sob agitação, adicionar sulfato de sódio anidro para secagem do solvente, seguido de filtração e destilação à vácuo do filtrado.

Resfriar o sistema reacional para a temperatura ambiente e, adicionar 6.000 mL de isopropanol, sob agitação. Resfriar o sistema reacional para 0 °C e deixar em agitação por 1 hora.

Desligar a agitação, filtrar e lavar o sólido com isopropanol.

EXEMPLO 3 – OBTENÇÃO DO R-(-)-(E-[4-(2,4-DICLOROFENIL)1,3-DITIOLAN-2-ILIDENO]-1-IMIDAZOLIL ACETONITRILA (LULICONAZOL)



Adicionar à temperatura ambiente 77,0 g do (S)-metanossulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietila obtido no Exemplo 1, 1.350 mL de diclorometano, 60 mL de trietilamina e deixar sob agitação. Resfriar o sistema entre 0 e 5 °C.

Adicionar 25 mL de cloreto de metanossulfonila e ao final da reação lavar a solução com água, seguido de ácido diluído e solução de bicarbonato de sódio saturada.

Adicionar Na_2SO_4 anidro e filtrar lavando o sal com 1350 mL de diclorometano, posteriormente evaporar o solvente.

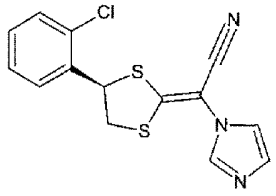
O sólido obtido ao final do processo descrito acima é o composto denominado por (S)-dimetanossulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-di-ila.

Em seguida, adicionar, à temperatura ambiente, 1,4 g de KOH em 20 mL de DMSO e deixar sob agitação Segue-se a adição de 1,5 g de 1-cianometil-imidazol e 0,87 mL de CS_2 em 20 mL de DMSO e deixando sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas para preparação da solução de ditiolato.

Depois adicionar o ditiolato à solução de dimetanossulfonato de 1-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-di-ila (3,63 g) em 20 mL de DMSO à temperatura ambiente. Deixar o sistema sob agitação à temperatura ambiente até a reação se completar.

Ao término da reação, adicionar água e gelo e extrair com acetato de etila. Secar a fase orgânica com Na_2SO_4, filtrar e lavar com acetato de etila para obter R-(-)-(E-[4-(2,4-diclorofenil)1,3-ditiolan-2-ilideno]-1-imidazolil acetonitrila (Luliconazol).

EXEMPLO 4 – OBTENÇÃO DO R-(+)-(E)-α-[4-(2-CLOROFENIL)-1,3-DITIOLAN-2-ILIDENO]-1*H*-IMIDAZOL-1-ACETONITRILA ((R)-ENANTIÔMERO DO LANOCONAZOL)



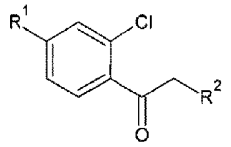
O enantiômero (R) do lanoconazol é obtido através do mesmo procedimento descrito no Exemplo 3, partindo, entretanto do composto metanossulfonato de 2-(2-diclorofenil)-2-hidroxietila.

O referido metanossulfonato de 2-(2-diclorofenil)-2-hidroxietila é obtido pelo mesmo procedimento descrito no Exemplo 1, utilizando como acetofenona ativada o composto metanossulfonato de 2-(2-diclorofenila)-2-oxoetila.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE (FENIL-SUBSTITUÍDO 1,3-DITIOLAN-2-ILIDENO)-1-IMIDAZOLIL ACETONITRILA OPTICAMENTE ATIVOS de fórmula (I), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

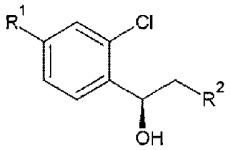
(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):



(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro, R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste de derivados de ácido sulfônico, -OH, Cl ou I,

obtendo-se o composto opticamente ativo de fórmula (II):

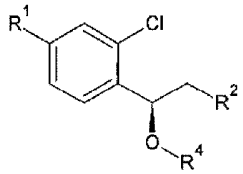


(II)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima;

em que a referida redução enantiosseletiva é realizada na presença de uma mistura de ácido fórmico e trietilamina, de um catalisador à base de complexo quiral de rutênio, irídio ou ródio, e de um solvente;

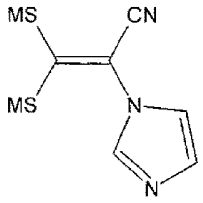
(b) sulfonilar a hidroxila do composto de fórmula (II) obtido na etapa (a), na presença de um reagente R^4Cl, para obter o composto de fórmula (III):



(III)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima e R^4 é um radical derivado de ácido sulfônico;

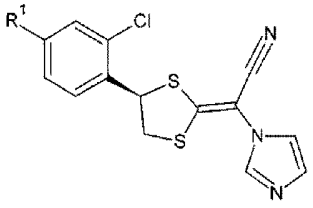
(c) reagir o composto de fórmula (III) obtido na etapa (b) com um sal de ditiolato de fórmula (IV):



(IV)

em que M é um metal alcalino; e

(d) obter o composto de fórmula (I):



(I)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o solvente utilizado na etapa (a) ser escolhido dentre acetato de etila, diclorometano, DMF ou mistura dos mesmos.

3. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a mistura de ácido fórmico e trietilamina utilizada na etapa (a) ser empregada na proporção de cerca de 5:2 a 2:5, sendo a proporção preferencialmente 5:2.

4. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o catalisador utilizado na etapa (a) ser à base de rutênio.

5. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de o catalisador à base de rutênio ser formado por

$RuCl_2$(*p*-cumeno) e por ligante (R,R)-TsDPEN ((1R,2R)-(+)-N-(4-Toluenossulfonil)-1,2-difeniletilenodiamina).

6. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o catalisador utilizado na etapa (a) ser empregado em uma quantidade de pelo menos 0,2 mol%.

7. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de o referido catalisador ser empregado em uma quantidade entre 0,5 mol% e 15 mol%.

8. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de os derivados de ácido sulfônico em R^2 e R^4 serem metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila.

9. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o reagente R^4Cl empregado na etapa (b) ser o cloreto de metanossulfonila.

10. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a etapa (b) ser realizada na presença de trietilamina e um solvente orgânico.

11. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de o referido solvente orgânico ser escolhido entre o diclorometano, tolueno, THF ou outros.

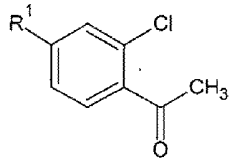
12. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de o referido solvente orgânico ser o diclorometano.

13. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o sal de ditiolato de fórmula (IV) ser opcionalmente formado *in situ* através da reação de 1-cianometil-imidazol, uma base e dissulfeto carbônico no meio reacional.

14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, quando R^2 for um derivado de ácido sulfônico,

então a referida etapa (a) é precedida pela etapa de:

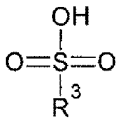
(a1) ativar uma acetofenona precursora de fórmula (IIb):



(IIb)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro;

sendo que a referida ativação é realizada através de uma reação de sulfonilação utilizando um derivado de ácido sulfônico de fórmula (IIc), abaixo, na presença de um composto de iodo hipervalente como catalisador e um co-oxidante, e em um solvente reacional:



(IIc)

em que R^3 é selecionado do grupo que compreende $-CH_3$, fenil ou fenil substituído.

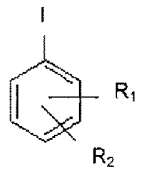
15. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o radical fenil substituído em R^3 ser o radical toluila.

16. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de R^3 ser $-CH_3$.

17. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o solvente reacional ser selecionado dentre acetonitrila ou clorofórmio.

18. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de o solvente reacional ser acetonitrila.

19. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o catalisador de iodo hipervalente ser um composto de iodo trivalente provido através de um iodeto de arila de fórmula:



Em que R_1 e R_2 são selecionados de H, Cl, Br, F, $OCHF_2$, OCF_3, Me, OMe.

20. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de o iodeto de arila ser selecionado dentre iodobenzeno, iodo *p*-metilbenzeno, iodo *p*-clorobenzeno ou iodo *m*-metoxibenzeno.

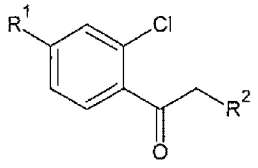
21. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 19 a 20, caracterizado pelo fato de o iodeto de arila ser o iodobenzeno.

22. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o co-oxidante ser selecionado dentre o grupo que consiste em ácido *m*-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrogênio ou perboratos.

23. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de o co-oxidante ser o ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

24. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO de fórmula (II), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) reduzir enantiosseletivamente uma acetofenona ativada de fórmula (IIa):

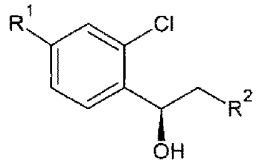


(IIa)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre o grupo que consiste em derivados de ácido sulfônico, -OH, Cl, I ou F;

em que a redução enantiosseletiva é realizada na presença de uma mistura de ácido fórmico e trietilamina, de um catalisador à base de complexo quiral de rutênio, irídio ou ródio, e de um solvente; e

(b) obter o composto de fórmula (II):



(II)

em que R^1 e R^2 são conforme definidos acima.

25. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o solvente utilizado na etapa (a) ser escolhido dentre acetato de etila, diclorometano, DMF ou mistura dos mesmos.

26. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de a mistura de ácido fórmico e trietilamina utilizada na etapa (a) ser empregada na proporção de cerca de 5:2 a 2:5, sendo a proporção preferencialmente 5:2.

27. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o catalisador utilizado na etapa (a) ser à base de rutênio.

28. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de o catalisador à base de rutênio ser formado por $RuCl_2$(*p*-cumeno) e por ligante (R,R)-TsDPEN ((1R,2R)-(+)-N-(4-Toluenossulfonil)-1,2-difeniletilenodiamina).

29. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o catalisador utilizado na etapa (a) ser empregado em uma quantidade de pelo menos 0,2 mol%.

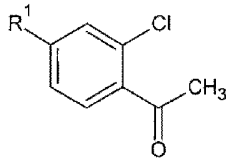
30. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de o referido catalisador ser empregado em uma

quantidade entre 0,5 mol% e 15 mol%.

31. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de os derivados de ácido sulfônico em R^2 serem metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila.

32. PROCESSO de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que, quando R^2 for um derivado de ácido sulfônico, então a referida etapa (a) é precedida pela etapa de:

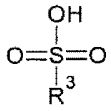
(a1) ativar uma acetofenona precursora de fórmula (IIb):



(IIb)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro,

sendo que a referida ativação é realizada através de uma reação de sulfonilação utilizando derivados de ácido sulfônico de fórmula (IIc), abaixo, na presença de composto de iodo hipervalente como catalisador e um co-oxidante, e em um solvente reacional:



(IIc)

em que R^3 é selecionado do grupo que compreende $-CH_3$, fenil ou fenil substituído.

33. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o radical fenil substituído em R^3 ser o radical toluila.

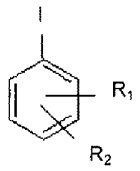
34. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de R^3 ser $-CH_3$.

35. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o solvente reacional utilizado na etapa (a1) ser

selecionado dentre acetonitrila ou clorofórmio.

36. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de o solvente reacional ser acetonitrila.

37. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o catalisador de iodo hipervalente ser um iodo trivalente provido através de um iodeto de arila de fórmula:



Em que R_1 e R_2 são selecionados de H, Cl, Br, F, $OCHF_2$, OCF_3, Me, OMe.

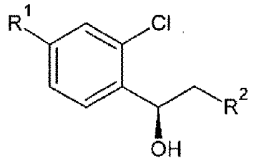
38. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de o iodeto de arila ser selecionado dentre iodobenzeno, iodo *p*-metilbenzeno, iodo *p*-clorobenzeno ou iodo *m*-metoxibenzeno.

39. PROCESSO, de acordo com uma das reivindicações 37 a 38, caracterizado pelo fato de o iodeto de arila ser o iodobenzeno.

40. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o co-oxidante ser selecionado dentre o grupo que consiste em ácido *m*-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrogênio ou perboratos.

41. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de o co-oxidante ser o ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

42. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (II):



(II)

em que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou cloro e R^2 é um radical selecionado dentre metanossulfonila, benzenossulfonila ou toluenossulfonila.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE (FENIL-SUBSTITUÍDO 1,3- DITIOLAN- 2- ILIDENO)- 1- IMIDAZOLIL ACETONITRILA OPTICAMENTE ATIVOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO E COMPOSTO"

A presente invenção se refere a um processo de preparação dos compostos (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, particularmente o luliconazol e o (R)-(+)-lanoconazol.

Adicionalmente, a presente invenção se refere a um processo de preparação de compostos da fórmula (II), que são intermediários avançados empregados na síntese de compostos (fenil-substituído 1,3-ditiolan-2-ilideno)-1-imidazolil acetonitrila, opticamente ativos, que são úteis como agentes antifúngicos.

Ainda, a presente invenção se refere aos próprios compostos intermediários de fórmula (II).