

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

(21) PI0608603-9 A2



(22) Data de Depósito: 10/05/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) Int.Cl.:
C07H 15/203 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZIL-BENZENO SUBSTITUÍDOS POR GLICOPIRANOSILA E INTERMEDIÁRIOS DELES**

(30) Prioridade Unionista: 10/05/2005 EP 05 010115.3,
23/08/2005 EP 05 018265.8, 15/09/2005 EP 05 108484.6, 15/09/2005
EP 05 108484.6, 15/09/2005 EP 05 108484.6, 23/08/2005 EP 05
018265.8

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

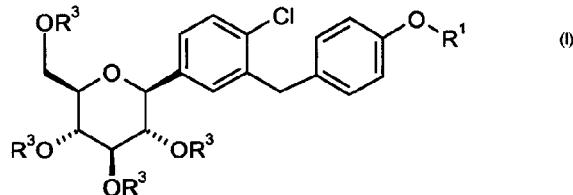
(72) Inventor(es): Chris Hugh Senanayake, Dhileepkumar Krishnamurthy, Frank Himmelsbach, Li Zhang, Matthias Eckhardt, Wenjun Tang, Xiao-Jun Wang, Xiufeng Sun, Zhengxu Han

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062191 de 10/05/2006

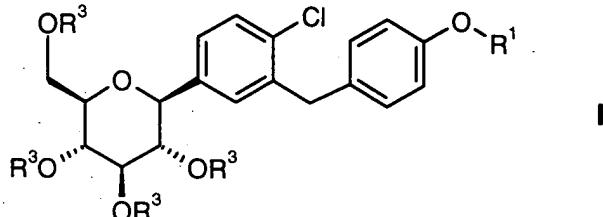
(87) Publicação Internacional: WO 2006/120208de 16/11/2006

(57) Resumo: PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZIL-BENZENO SUBSTITUÍDOS POR GLICOPIRANOSILA E INTERMEDIÁRIOS DELES. A presente invenção refere-se a processos para a preparação dos compostos de fórmula geral I, em que os grupos R¹ e R³ são definidos de acordo com a reivindicação 1. Além disso, estas invenções referem-se aos intermediários obtidos nesses processos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZIL-BENZENO SUBSTITUÍDOS POR GLICOPIRANOSILA E INTERMEDIÁRIOS DELES".

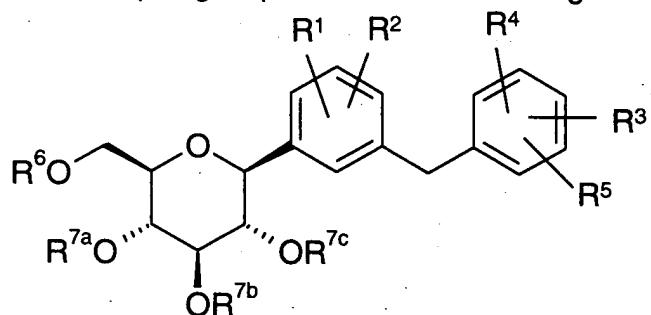
A presente invenção refere-se a um processo para preparação
5 de derivados de benzil-benzeno substituídos por glicopiranosila da fórmula I,



em que os substituintes R¹ e R³ são definidos como a seguir. Além disso a
presente invenção refere-se aos processos para a preparação de intermediários e materiais de partida do processo para a preparação de derivados de
benzil-benzeno substituídos por glicopiranosila. Além disso, a presente invenção
10 refere-se a tais intermediários e material de partida.

Antecedentes da Invenção

No pedido de patente internacional WO 2005/092877 derivados de benzeno substituídos por glicopiranosila da fórmula geral



em que os grupos R¹ a R⁶ e R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} são como definidos aqui, são descritos.
15 Tais compostos têm um efeito inibitório valioso sobre o co-transportador de glicose dependente de sódio SGLT, particularmente S-GLT2.

Objetivo da Invenção

O objetivo da presente invenção é descobrir novos processos
20 para a preparação de derivados de benzil-benzeno substituídos por glicopiranosila da fórmula I; em particular processos com os quais o produto poder ser obtido em produções elevadas, pureza enantiomérica ou diastereomérica

elevada e que permitem a fabricação do produto em uma escala comercial com um gasto técnico baixo e uma produção em espaço/tempo elevada.

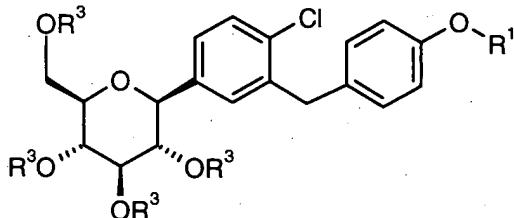
Outro objetivo da presente invenção é fornecer processos para a preparação dos materiais de partida do método de fabricação anteriormente mencionado.

Outros objetivos da presente invenção referem-se aos novos intermediários e materiais de partida no processo de acordo com a presente invenção.

Outros objetivos da presente invenção torna-se-ão evidentes para o técnico experiente diretamente da descrição precedente e seguinte.

Objeto da Invenção

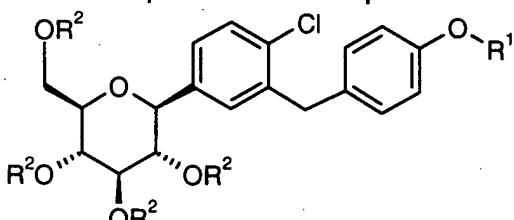
Em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral I,



em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetradropiran-4-ila; e
R³ denota hidrogênio;

caracterizado pelo fato de que em um composto de fórmula geral II

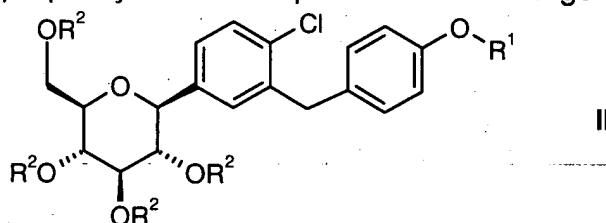


em que R¹ é definido como anteriormente e

R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b; com a condição de que pelo menos

- um substituinte R^2 não seja hidrogênio;
- R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que a alquila pode ser mono- ou polissubstituída por halogênio;
- 5 L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
- ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1;
- 10 os grupos R^2 protetores não sendo hidrogênio são clivados, em particular hidrolisados.

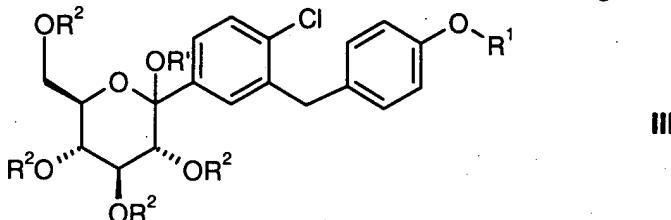
Em um segundo aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral II,



em que

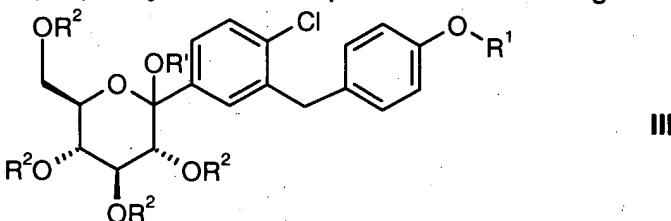
- 15 R^1 denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetradropiran-4-ila; e
- R^2 independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, em que dois grupos R^2 adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $CR^aOR^b-CR^aOR^b$;
- R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;
- 20 L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
- ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila,

que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1; caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula geral III



em que R¹ e cada R² são definidos como anteriormente e
R' denota hidrogênio, C₁₋₆-alquila, (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxtocarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila;
5 ao mesmo tempo que o termo "arila" é definido como anteriormente; é reagido com um agente de redução.

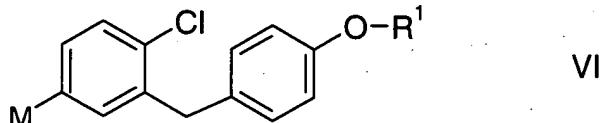
Em um terceiro aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral III,



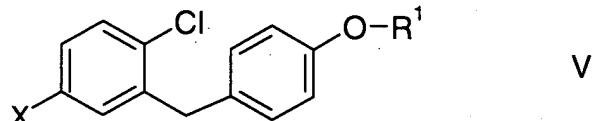
- 10 em que
R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxtocarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R²
15 adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b; e
R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou
20 polissubstituídos por halogênio;
L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
R' denota hidrogênio, C₁₋₆-alquila, (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxtocarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1;

caracterizado pelo fato de que um composto organometálico da fórmula VI

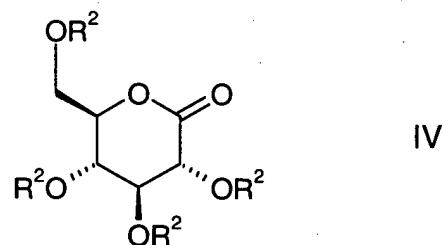


- 5 em que R¹ é definido como anteriormente e M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I;
- ou um derivado deste obtido por transmetalação;
- cujo composto da fórmula VI pode ser obtido permuta de metal-halogênio ou pela inserção de um metal na ligação de carbono-halogênio de um composto
- 10 de halogênio-benzilbenzeno de fórmula geral V



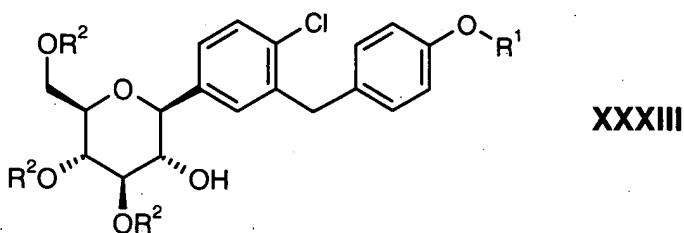
em que R¹ é definido como anteriormente e X denota Br ou I;

e opcionalmente subsequente transmetalação, é adicionada a uma gliconolactona de fórmula geral IV

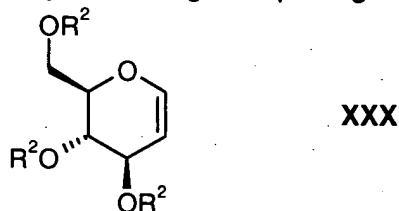


- em que R² é como anteriormente definido,
- 15 em seguida o aduzido obtido é reagido com água ou um álcool R'-OH, onde R' denota C₁₋₆-alquila, na presença de um ácido e opcionalmente o produto obtido na reação com água em que R' denota hora é convertido em uma subsequente reação com um agente de acilação no produto de fórmula III em que R' denota (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila
- 20 ou aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, em que o termo "arila" é definido como anteriormente.

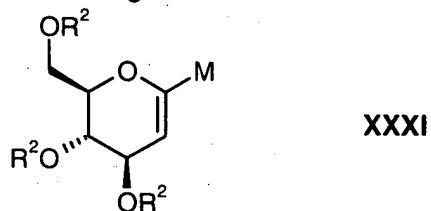
Em um quarto aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral XXXIII,



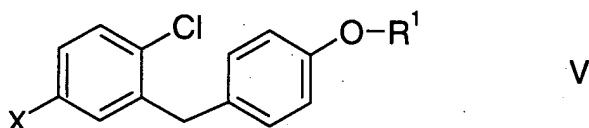
em que R¹, R² são definidos como anteriormente e a seguir;
caracterizado pelo fato de que um D-glucal protegido da fórmula XXX



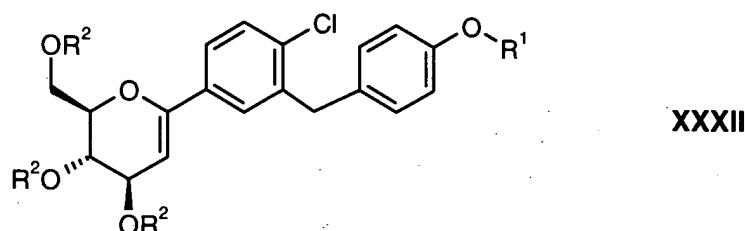
em que R² é definido como anteriormente;
é metalado para produzir um D-glucal metalado da fórmula XXXI



- 5 em que R² é definido como anteriormente e M denota lítio ou uma porção de magnésio;
que é opcionalmente transmetalado para produzir um D-glucal metalado da fórmula XXXI, em que M denota uma porção de magnésio, zinco, índio, boro, estanho, silício ou cromo; e
- 10 o D-glucal metalado ou trans-metalado da fórmula XXXI é reagido com um aglicon da fórmula V



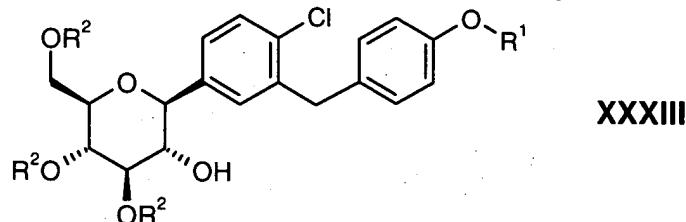
em que R¹ é definido como anteriormente e X denota um grupo de saída;
na presença de um catalisador de metal de transição
para produzir um derivado de glucal da fórmula XXXII



em que R¹ e R² são definidos como anteriormente; e

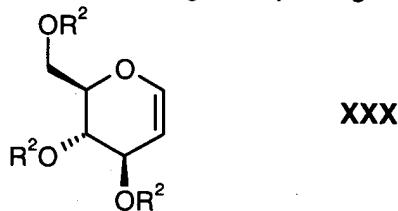
- o derivado de glucal da fórmula XXXII é convertido no produto da fórmula XXXIII pela adição de água à ligação dupla da porção de glucal, em particular por hidroboração da ligação dupla e subsequente clivagem da ligação carbono-boro ou por epoxidação ou diidroxilação da ligação dupla e subsequente redução da resultante ligação de carbono-oxigênio anomérica.
- 5

Em um quinto aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral XXXIII,



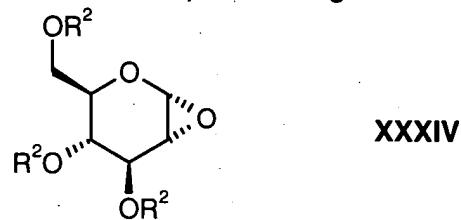
em que R¹, R² são definidos como anteriormente e a seguir;

- 10 caracterizado pelo fato de que um D-glucal protegido da fórmula XXX



em que R² é definido como anteriormente;

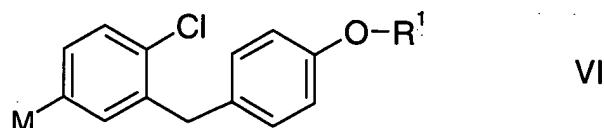
é epoxidado para produzir o correspondente glucalóxido da fórmula XXXIV



em que R² é definido como anteriormente; e

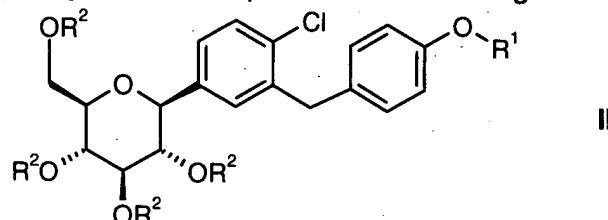
o glucalóxido da fórmula XXXIV é reagido com um aglicon metalado da fórmula VI

- 15

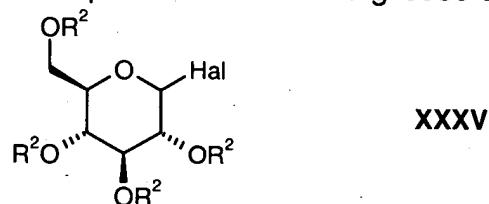


em que R¹ é definido como anteriormente e M denota uma porção de lítio, magnésio, zinco, índio, alumínio ou boro; para produzir o produto da fórmula XXXIII.

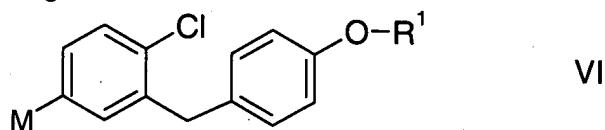
5 Em um sexto aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral II,



em que R¹, R² são definidos como anteriormente e a seguir; caracterizado pelo fato de que um derivado de glicose da fórmula XXXV

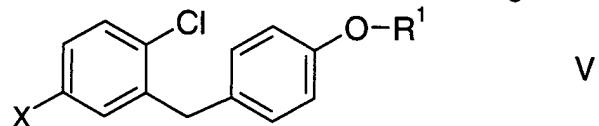


10 em que R² é definido como anteriormente e Hal denota F, Cl, Br, C₁₋₃-alquilcarbonilóxi, C₁₋₃-alquilogoxicarbonilóxi ou C₁₋₃-alquilóxi; é reagido com um aglicon metalado da fórmula VI



em que R¹ é definido como anteriormente e M denota uma porção de lítio, magnésio, zinco, índio ou boro; para produzir o produto da fórmula II.

15 Em um sétimo aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral V,

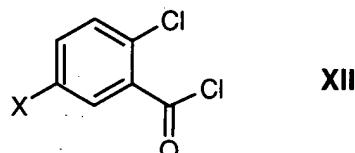


em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

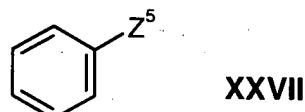
X denota um átomo de bromo ou um átomo de iodo; caracterizado pelo fato de que um derivado de cloreto de benzoila da fórmula

5 Ia XII



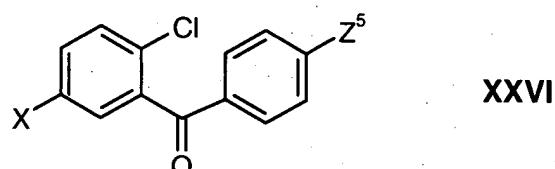
em que X é definido como acima; ou um derivado deste tal como um anidrido de benzoila, um éster ou um benzonitrilo;

é reagido com um halobenzeno da fórmula XXVII



em que Z⁵ denota um átomo de flúor, cloro ou iodo;

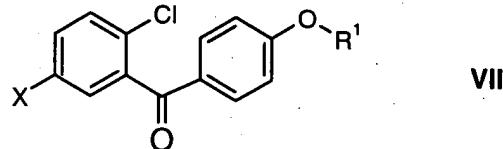
10 na presença de um catalisador para obter um composto intermediário da fórmula XXVI



em que X e Z⁵ são definidos como anteriormente; e

o composto intermediário da fórmula XXVI é reagido com R¹-OH, em que R¹ é definido como anteriormente, ou um ânion deste, preferivelmente em um

15 solvente ou mistura de solventes, na presença de uma base para produzir um derivado de benzofenona da fórmula VII



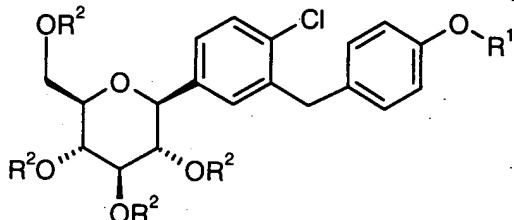
em que X e R¹ são definidos como anteriormente; e

o derivado de benzofenona da fórmula VII é reagido com um agente de redução, preferivelmente em um solvente ou mistura de solventes, na presença

20 de um ácido Lewis para fornecer o composto da fórmula V como definido

acima.

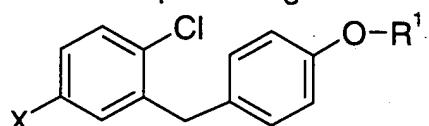
Em um oitavo aspecto a presente invenção refere-se a um Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral II,



II

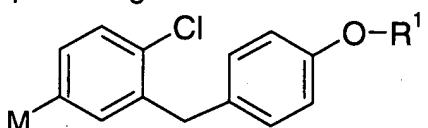
em que R¹ e R² são definidos como anteriormente,

- 5 caracterizados pelo fato de que um aglicon da fórmula V



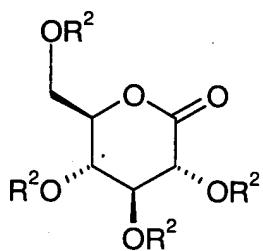
V

em que X e R¹ são definidos como anteriormente, são obtidos por um processo de acordo com o sétimo aspecto desta invenção, e o referido composto halogêno-benzilbenzeno de fórmula geral V é transformado em um composto organometálico da fórmula VI



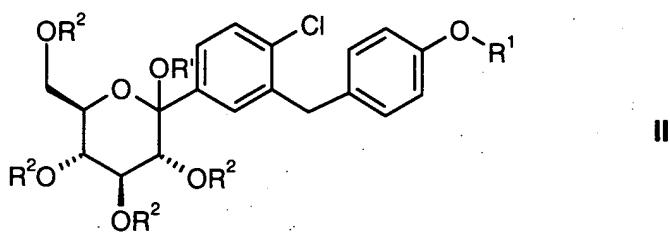
VI

- 10 em que R¹ é definido como anteriormente e M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I; por uma permuta de metal de halogênio ou pela inserção de um metal na ligação de carbono-halogênio do composto halogêno-benzilbenzeno de fórmula geral V, e opcionalmente subsequente transmetalação; e
- 15 o referido composto organometálico da fórmula VI é reagido com uma glicolactona de fórmula geral IV



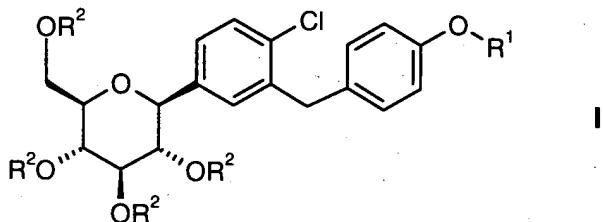
IV

em que R² é como anteriormente definido, de acordo com o processo do terceiro aspecto desta invenção para obter um intermediário da fórmula III,



em que R², R¹ e R¹ são definidos como anteriormente, e o referido intermediário da fórmula III é reagido com um agente de redução de acordo com o segundo aspecto desta invenção para obter o composto da fórmula II.

5 Em um nono aspecto a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula geral II



em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

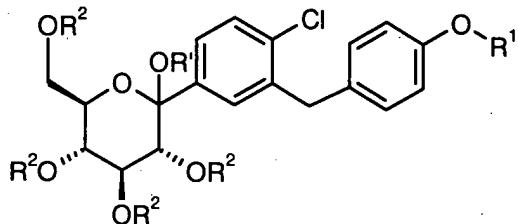
10 R² independentemente um do outro denotam hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b; com a condição de que pelo menos 15 um substituinte R² não denote hidrogênio;

R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

20 L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro; ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1.

Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos com-

postos de fórmula geral III

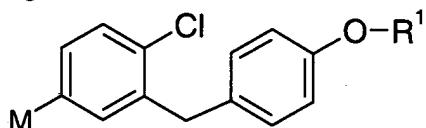


III

em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

- 5 R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b;
- 10 R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila ou arila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;
L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
- 15 R' denota hidrogênio, C₁₋₆-alquila, (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila; ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1.
- 20 Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula geral VI



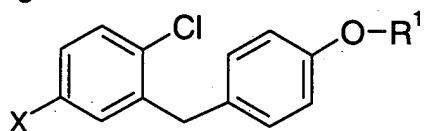
VI

em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

- 25 M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I.

Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos compostos de fórmula geral V

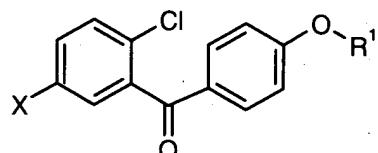


V

em que

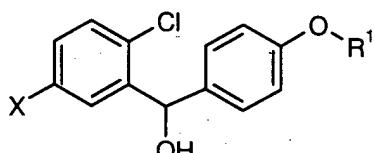
- R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,
5 S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
X denota Br ou I.

Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula VII



VII

ou da fórmula XIX

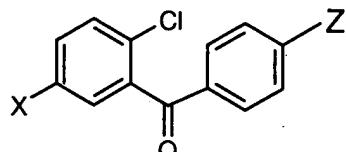


XIX

10 em que

- R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,
S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
X denota Br ou I.

15 Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula XXVI

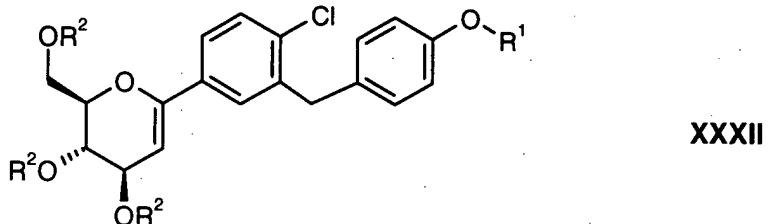


XXVI

em que

- X denota Br ou I; e
Z denota hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquil-sulfonilóxi, arilsulfonilóxi, aril-C₁₋₃-alquil-sulfonilóxi, di-(C₁₋₆-alquiloxy)-boroíla, di-hidróxi-boroíla, KF₃B, NaF₃B ou LiF₃B; e
20 o termo "arila" é definido como anteriormente.

Em um outro aspecto a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula XXXII



em que

- R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,
5 S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte
10 de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b;
R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;
L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro,
15 bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1.

Descrição Detalhada da Invenção

20 A menos que de outra maneira estabelecido, os grupos, resíduos e substituintes, particularmente R¹, R², R³, R', R^a, R^b, R^c, L1, M, X e Z, são definidos como acima e a seguir.

Se resíduos, substituintes ou grupos ocorrerem diversas vezes em um composto, eles podem ter os mesmos ou diferentes significados.

25 Nos processos e compostos de acordo com esta invenção os seguintes significados de grupos e substituintes são preferidos:

R¹ preferivelmente denota R-tetraidrofuran-3-ila ou S-tetraidrofuran-3-ila.

R² preferivelmente denota hidrogênio, metilcarbonila, etilcarbonila ou trime-

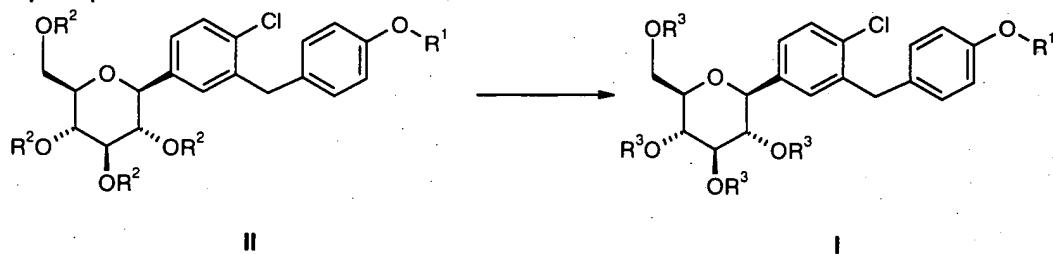
tilsilila.

R^a , R^b , R^c independentemente um do outro preferivelmente denotam metila, etila, n-propila ou i-propila, *terc*-butila ou fenila; mais preferivelmente metila. R' preferivelmente denota hidrogênio, metila ou etila.

- 5 Nos seguintes processos de acordo com esta invenção são descritos em detalhes.

O Esquema 0 representa a conversão do composto II no composto I por meio de remoção dos grupos R² protetores não estando o hidrogênio presente no composto II, em que R¹, R² e R³ são definidos como anteriormente.

Esquema 0: Síntese de C-glicosídeo de fórmula I por meio de remoção de grupos protetores



Qualquer grupo R² de proteção de acila empregado é clivado, por exemplo, hidroliticamente em um solvente aquoso, por exemplo, em água, isopropanol/água, ácido acético/água, tetraidrofurano/água ou dioxano/água, na presença de um ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou na presença de uma base de metal de álcali tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio ou praticamente, por exemplo, na presença de iodotrimetilsilano, em temperaturas entre 0 e 120°C, preferivelmente em temperaturas entre 10 e 100°C.

Um grupo R² de trifluoroacetila é preferivelmente clivado tratando-se com um ácido tal como ácido clorídrico, opcionalmente na presença de um solvente tal como ácido acético em temperaturas entre 50 e 120°C ou tratando-se com solução de hidróxido de sódio opcionalmente na presença de um solvente tal como tetraidrofurano ou metanol em temperaturas entre 0 e 50°C.

Qualquer grupo R² de proteção acetal ou cetal empregado é clivado, por exemplo, hidroliticamente em um solvente aquoso ou mistura de

solvientes aquosa, por exemplo, em água, isopropanol/água, ácido acético/água, tetraidrofurano/água ou dioxano/água, na presença de um ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou aproticamente, por exemplo, na presença de iodotrimetilsilano, em temperaturas entre 0 e 120°C, preferivelmente em temperaturas entre 10 e 100°C.

Um grupo R² de silila, por exemplo, trimetilsilila, é clivado, por exemplo, em água, um mistura de solvente aquosa ou um álcool inferior tal como metanol ou etanol na presença de uma base tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio ou metóxido de sódio.

Em solventes aquosos ou alcoólicos, ácidos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético ou ácido acético são também adequados.

Para clivagem em solventes orgânicos, tais como, por exemplo, éter de dietila, tetraidrofurano ou diclorometano, é também adequado usar reagentes de fluoreto, tais como, por exemplo, fluoreto de tetrabutilamônio.

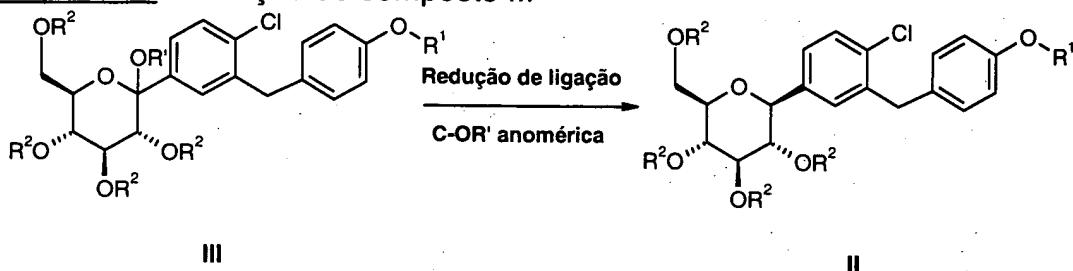
Um grupo R² de benzila, metoxibenzila ou benziloxicarbonila é vantajosamente clivado hidrogenoliticamente, por exemplo, com hidrogênio na presença de um catalizador tal como paládio/carvão vegetal em um solvente adequado tal como metanol, etanol, acetato de etila ou ácido acético glacial, opcionalmente com a adição de um ácido tal como ácido clorídrico em temperaturas entre 0 e 100°C, porém preferivelmente em temperaturas ambiente entre 20 e 60°C, e em uma pressão de hidrogênio de 0,1 a 0,7 MPa (1 a 7 bar), porém preferivelmente 0,3 a 0,5 MPa (3 a 5 bar). Um grupo 2,4-dimetoxibenzila, entretanto, é preferivelmente clivado em ácido trifluoroacético na presença de anisol.

Um grupo R² de *terc.*butila ou *terc.*butiloxicarbonila é preferivelmente clivado tratando-se com um ácido tal como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico ou tratando-se com iodotrimetilsilano opcionalmente empregando-se um solvente tal como cloreto de metíleno, dioxano, metanol ou dietiléter.

Os derivados de glicose de fórmula II podem ser sintetizados por meio de redução da ligação carbono-oxigênio anomérica de composto III

(Esquema 1).

Esquema 1: Redução do composto III



R' e R¹ são definidos como anteriormente. R² é definido como anteriormente e representa, por exemplo, hidrogênio, acetila, pivaloíla, benzoíla, *terc*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, trialquilsilila, benzila ou benzila substituída. No caso em que dois grupos R² adjacentes estão ligados um ao outro para formar um grupo em ponte, eles preferivelmente formam um acetal tal como, por exemplo, benzilidenoacetal, um cetal tal como, por exemplo, isopropilidenocetal, ou um grupo etíleno que resulta na formação de um dioxano tal como, por exemplo, a combinação com 2,3-dimetóxi-butíleno que é ligada por meio da posição 2 e 3 do grupo butíleno aos átomos de oxigênio da piranose. Um preferido significado de R² é hidrogênio ou tri-(C₁₋₃-alquil)silila, tal como trimetilsilila ou triisopropilsilila. R' preferivelmente denota hidrogênio ou C₁₋₄-alquila, em particular metila ou etila.

A redução pode ser conduzida com um agente de redução na presença de ou sem um ácido Lewis. Os agentes de redução incluem, por exemplo, silanos tais como, por exemplo, trietilsilano, tripropilsilano, triisopropilsilano, ou difenilsilano, boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, boroidreto de zinco, complexos de borano, hidreto de alumínio de lítio, hidreto de diisobutilalumínio, ou iodeto de samário. Os ácidos Lewis adequados são tais como, por exemplo, eterato de trifluoreto de boro, triflato de trimetilsilila, tetracloreto de titânio, tetracloreto de estanho, triflato de escândio, triflato de cobre(II), ou iodeto de zinco; ou ácidos Lewis adequados são ácidos Brønsted tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ou ácido acético. Dependendo do agente de redução, as reduções podem ser realizadas sem um ácido Lewis. A reação pode ser realizada em um solvente tal como, por exemplo, cloreto de metileno, cloro-

fórmio, acetonitrilo, tolueno, hexano, dietiléter, tetraidrofurano, dioxano, etanol, água, ou misturas destes. O solvente é preferivelmente selecionado em vista do agente de redução e o ácido Lewis opcional. As temperaturas de reação preferidas são entre -80°C e 120°C, mais preferivelmente entre -30 e

5 80°C.

Uma combinação particularmente adequada de reagentes consiste, por exemplo, em trietilsilano e eterato de trifluoreto de boro, que é convencionalmente empregado em acetonitrilo, diclorometano, ou misturas destes em temperaturas de -60°C a 60°C.

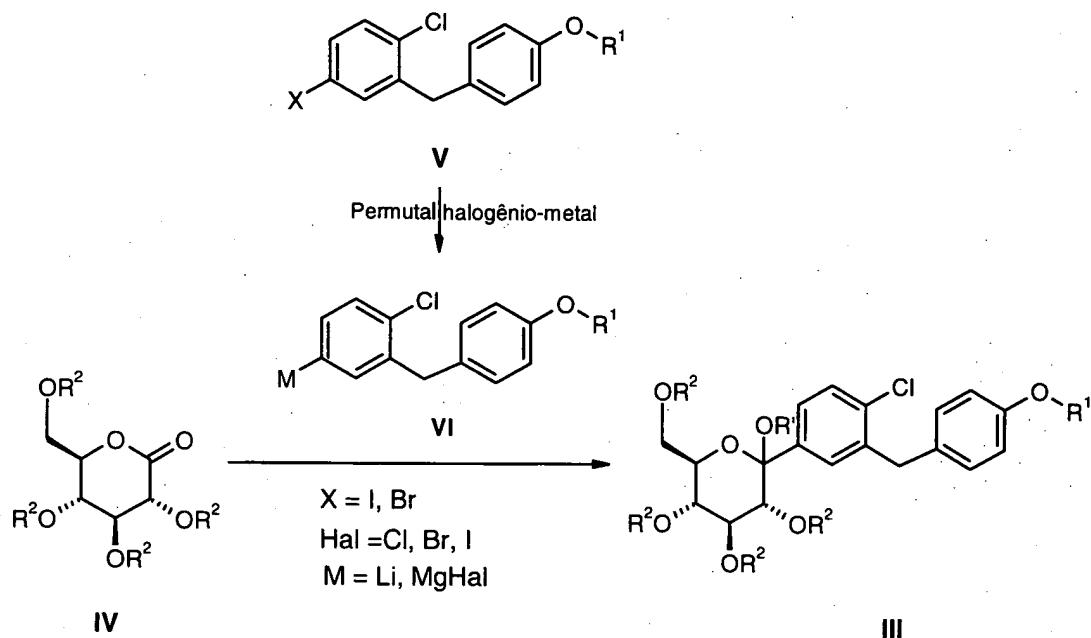
10 A redução é preferivelmente realizada na ausência de água, em particular com um teor de água na mistura de reação abaixo de 2000 ppm, ainda mais preferivelmente abaixo de 1000 ppm.

15 Em adição aos agentes de redução mencionados acima, hidrogênio pode ser empregado para a redução pretendida. Esta transformação pode ser realizada na presença de um catalisador de metal de transição tal como, por exemplo, paládio sobre carvão vegetal, óxido de paládio, óxido de platina, ou níquel Raney, em solventes tais como, por exemplo, tetraidrofurano, acetato de etila, metanol, etanol, água, ou ácido acético em temperaturas de -40°C a 100°C e em pressões de hidrogênio de 133,323 Pa a 1333,23

20 Pa (1 a 10 Torr).

Os derivados de glicose de fórmula III podem ser sintetizados de D-gliconolactona ou um derivado deste reagindo-se o composto de benzilbenzeno desejado na forma de um composto organometálico (Esquema 2a).

Esquema 2a: Adição de um composto organometálico à Gliconolactona



O Esquema 2a e as seguintes seções descrevem condições e modalidades do processo preferidas de acordo com o terceiro aspecto desta invenção.

- 5 O reagente de Grignard ou Lítio de benzilbenzeno (VI) pode ser
preparado a partir do benzilbenzeno V bromado ou iodado correspondente
por meio de uma reação de permuta de metal de halogênio assim chamada
ou por inserção do metal na ligação carbono-halogênio. A permuta de metal
de halogênio para sintetizar o composto de lítio VI correspondente pode ser
realizada, por exemplo, com um composto de organolítio tal como, por e-
xemplo, n-, sec- ou *terc*-butillítio. Uma quantidade preferida do composto de
organolítio é na faixa de cerca de 1 a 2 moles, mais preferivelmente cerca de
eqüimolar com respeito ao benzilbenzeno V.

O composto de magnésio análogo pode também ser gerado por
uma permuta de metal de halogênio com um reagente de Grignard adequado tal como brometo ou cloreto de C₃₋₄-alquilmagnésio, por exemplo, cloreto ou brometo de isopropil- ou sec-butilmagnésio ou diisopropil- ou di-sec-butilmagnésio sem ou na presença de um sal adicional tal como, por exemplo, cloreto de lítio que pode acelerar o processo de metalação. A transmetação específica do composto de organomagnésio pode também ser gerada *in situ* a partir de precursores adequados (veja, por exemplo, *Angew. Chem.* 2004, 116, 3396-3399 e *Angew. Chem.* 2006, 118, 165-169 e referências

citadas aqui). O reagente de Grignard é preferivelmente empregado em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a 5 moles por mol do benzilbenzeno V.

As reações de permuta de metal de halogênio são preferivelmente realizadas entre -100°C e 40°C, particularmente preferivelmente entre 5 -80°C e 10°C. Uma faixa de temperatura mais preferida na reação de permuta de halogênio-lítio é -80°C e -15°C.

Preferivelmente a reação de permuta de metal de halogênio é realizada em um solvente inerte ou misturas deste, tal como, por exemplo, dietiléter, dioxano, tetraidrofurano, éter de dimetila de dietíleno glicol, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido, diclorometano ou misturas destes. Os solventes 10 particularmente preferidos são selecionados entre tetraidrofurano, éter de dimetila de dietíleno glicol, hexano e misturas destes.

Os compostos derivatizados de magnésio ou lítio desse modo obtidos podem opcionalmente ser transmetalados com sais de metal tais 15 como, por exemplo, tricloreto de cério, cloreto ou brometo de zinco, cloreto ou brometo de índio, para formar compostos (VI) de organometal alternativos adequados para adição.

Alternativamente, o composto VI de organometal pode ser preparado inserindo-se um metal na ligação carbono-halogênio do composto V 20 haloaromático. Lítio ou magnésio são metais elementares adequados para esta transformação. A inserção pode ser obtida em solventes tais como, por exemplo, dietiléter, dioxano, tetraidrofurano, tolueno, hexano, dimetilsulfóxido e misturas destes em temperaturas variando de -80 a 100°C, preferivelmente a -70 a 40°C. Nos casos em que nenhuma reação espontânea acontece antes da ativação do metal pode ser necessário tal como, por exemplo, 25 o tratamento com 1,2-dibromoetano, iodo, trimetilsililcloreto, ácido acético, ácido clorídrico e/ou sonicação.

A adição do composto VI de organometal para gliconolactona ou derivados deste (IV) é preferivelmente realizada em temperaturas entre 30 -100°C e 40°C, particularmente preferivelmente a -80 a -10°C, em um solvente inerte ou misturas deste, para obter o composto de fórmula III. No caso em que o composto VI é um composto de lítio orgânico, a adição é ainda

mais preferivelmente realizada em temperaturas na faixa de -80 a -20°C. No caso em que o composto VI é um composto magnesioorgânico, temperaturas particularmente preferidas durante a adição são na faixa de -30°C a -15°C.

5 Todas as reações anteriores podem ser realizadas em ar embora a execução sob atmosfera de gás inerte é preferida. Argônio e nitrogênio são gases inertes preferidos.

10 A reação de metalação e/ou acoplamento pode também ser realizada em microreatores e/ou micromisturadores que permitem taxas de permuta elevadas; por exemplo, analogamente aos processos descritos em WO 2004/076470.

15 Solventes adequados para a adição do composto VI metalado ao gliconolactona IV apropriadamente protegido são, por exemplo, dietiléter, tolueno, cloreto de metíleno, hexano, tetraidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidona e misturas destes.

As reações de adição podem ser realizadas sem quaisquer outros adjuvantes ou na presença de um promotor tal como, por exemplo, BF₃*OEt₂ ou Me₃SiCl que pode ser vantajoso no caso de parceiros de acoplamento de lenta reação (veja M. Schlosser, Organometálicos in Synthesis, 20 John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994).

As definições preferidas dos substituintes R² no Esquema 2a são benzila, benzila substituída, trialquilsilila, particularmente preferivelmente tri-(C₁₋₃-alquil)silila, tal como trimetilsilila, triisopropilsilila, 4-metoxibenzila e benzila. Se dois substituintes R² adjacentes estão ligados juntos, esses dois substituintes são preferivelmente parte de um benzilidenoacetal, 4-metoxibenzilidenoacetal, isopropilcetal ou constituem um dioxano com 2,3-dimetóxi-butíleno que é ligado por meio das posições 2 e 3 do butano com os átomos de oxigênio adjacentes da piranose. O grupo R' preferivelmente denota hidrogênio, C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alquilcarbonila ou C₁₋₄-alquilogoxicarbonila, particularmente preferivelmente hidrogênio, metila ou etila.

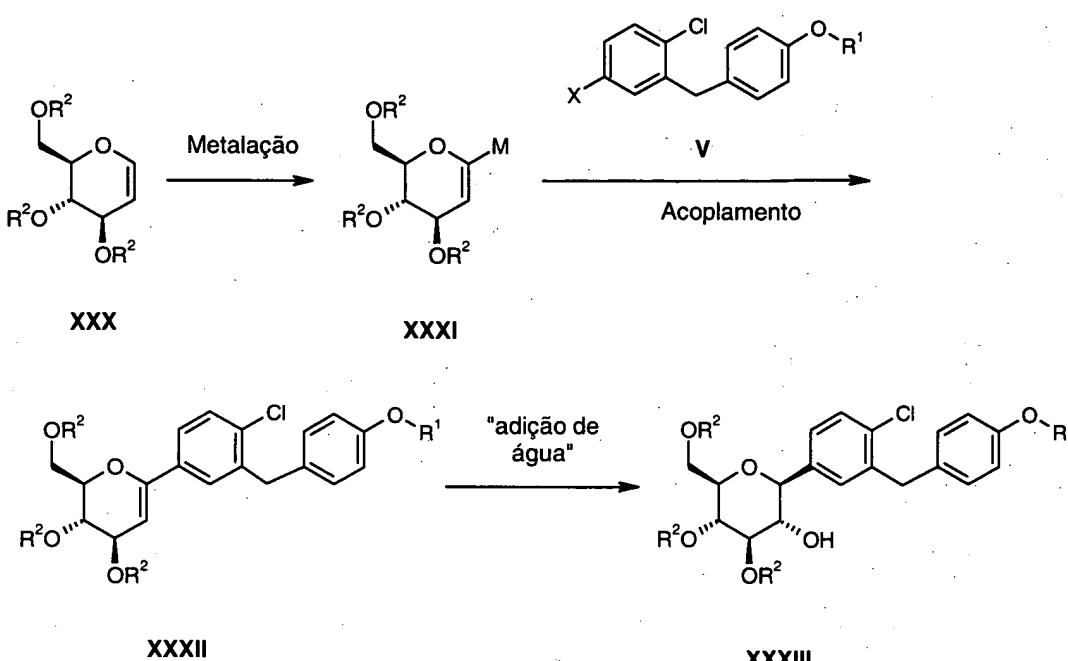
O grupo R' é introduzido após a adição do composto VI organo-

metálico ou um derivado deste ao gliconolactona IV. Se R' for igual a hidrogênio ou C₁₋₄-alquila, a solução de reação é tratada com um álcool, em particular um C₁₋₄-alcanol, tal como, por exemplo, metanol ou etanol ou água na presença de um ácido tal como, por exemplo, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ou

- 5 ácido clorídrico. Esta reação com o álcool ou água é preferivelmente realizada em temperaturas na faixa de cerca de 0°C a 80°C, particularmente de cerca de 20°C a 60°C. Durante instalação de R' os grupos R² protetores podem ser clivados se lábil sob as condições de reação empregadas resultando no correspondente composto protonado, isto é, composto III em que R² igual H. Por exemplo, grupos de proteção em que R² denota trialquilsilila, tal como trimetilsilila, são geralmente clivados quando a solução de reação é tratada com um álcool e/ou água na presença de um ácido de modo que um composto III seja obtido em que R² denota H.
- 10

- 15 R' pode também ser ligado após preparação do composto III de hidrogênio (R' = H) reagindo-se o grupo hidroxila anomérico com um eletrófilo adequado tal como, por exemplo, iodeto de metila, sulfato de dimetila, iodeto de etila, sulfato de dietila, cloreto de acetila, ou anidrido acético na presença de uma base tal como, por exemplo, trietilamina, etildiisopropilamina,
- 20 carbonato de sódio ou potássio ou césio, hidróxido de sódio ou potássio ou césio. O grupo hidroxila pode também ser desprotonado antes da adição do eletrófilo com, por exemplo, hidreto de sódio.

Esquema 2b: Síntese de C-Glicosídeos – Método 2



O método 2 representado no Esquema 2b ilustra a síntese do C-glicosídeos começando com um D-glucal XXX apropriadamente protegido (veja *Synlett* 2004, pp. 1235-1238; *Org. Lett.* 2003, 5, pp. 405-2408 e referências cotadas aqui por métodos análogos). O D-glucal XXX protegido é 5 metalado para produzir o derivativo XXXI de D-glucal em que M denota uma porção de lítio, magnésio, zinco, índio, boro, estanho, silício ou cromo; em particular lítio, haleto de magnésio, haleto de zinco, haleto de índio, ácido borônico, éster de ácido borônico. A metalação de glucal XXX a C-1 pode ser realizada por desprotonação com uma base forte. Bases fortes capazes 10 de desprotonar o glucal podem ser bases de lítio tais como, por exemplo, n-butil lítio, sec-butil lítio ou *terc*-butil lítio. O glucal C-1 litiado dessa maneira obtido pode ser transmetalado com diferentes fontes de metal eletrofílico liberando o correspondente derivado de glucal C-1 metalado. Espécies de metal adequado para a subsequente transformação, acoplamento com a 15 porção de aglicon, são derivadas, por exemplo, de lítio, magnésio, zinco, índio, boro, estanho, silício, e cromo. A transmetalação do composto de glucal de lítio em um dos metais mencionados pode ser conduzida com o correspondente, por exemplo, haletos tais como cloreto, brometo e iodeto, sulfonatos tal como, por exemplo, trifluorometanossulfonato, e alcóxidos tais 20 como, por exemplo, metóxido, etóxido, propóxido e isopropóxido das espé-

cies de metal a serem introduzidas. Dependendo do metal transmetalado o metal pode transportar mais do que um resíduo de glucal tal como no índio de triglucal ou zinco de diglucal correspondente. Os derivados de metal substituídos por mono-glucal correspondentes são empregados também. A 5 metalação de glucal com uma base forte, em particular uma base de lítio, é preferivelmente realizada em solventes inertes tais como, por exemplo, tetraidrofurano, éter, dioxano, dimetoxietano, hexano, e tolueno. Temperaturas preferidas são na faixa entre -80°C e 50°C. A transmetalação pode ser conduzida nos mesmos solventes dependendo da espécie de metal eletrofílico 10 na mesma faixa de temperatura. Entre as espécies de metal eletrofílico utilizáveis na transmetalação as seguintes estão entre as mais apropriadas: tri-alquilcloroestanano, tetracloroestanano, trialquilclorossilano, cloreto ou brometo de trialcoxiclorossilila, tricloreto de boro, boratos de trialquila, dialquilcloroborano, tricloreto de índio, cloreto, triflato ou brometo de zinco, cloreto 15 ou brometo de magnésio. Esta compilação é de modo algum destinado a restringir os eletrófilos de metal empregados àqueles mencionados, porém supõem-se para fornecer uma idéia de eletrófilos que podem ser empregados. Nas reações descritas acima e abaixo dos grupos de proteção R² são preferivelmente escolhidas em vista de sua estabilidade sob condições básicas, em particular os grupos R² independentemente um do outro denotam - 20 SiR^aR^bR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, em que R^a, R^b, R^c são definidos como anteriormente, preferivelmente denotam isopropila.

O derivado de glucal metalado da fórmula XXXI desse modo obtido pode ser acoplado com o aglicon V em que o grupo X denota um grupo de saída, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em cloro, bromo, iodo, sulfonato tal como, por exemplo, trifluorometano-sulfonato, tosilato, benezenossulfonato, e mesilato, clorossulfonato, ácido sulfônico ou sais destes, hidroxicarbonila ou sais destes, nitrilo, e sais de diazônio. As reações de 25 acoplamento são preferivelmente realizadas na presença de um catalisador de metal de transição tal como, por exemplo, sais, complexos ou modificações elementares de paládio, cobre, ferro, e níquel. Complexos podem ser

formados *in situ*, ou antes da adição do metal de transição à mistura de reação. Os ligantes nos complexos do metal de transição podem ser, por exemplo, triarilfosfina, arildialquil-fosfina, trialquilfosfina, fosfito, carbeno de diidro-imidazólio 1,3-dissubstituído, carbeno de imidazólio 1,3-dissubstituído, e alcenos. A reação é preferivelmente realizada em um solvente orgânico inerte ou misturas deste. Solventes adequados podem ser, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, dimetoxietano, hexano, tolueno, benzeno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, acetona, acetato de etila, água, metanol, etanol, propanol, isopropanol, etileno glicol, polietileno glicol. As reações de acoplamento são preferivelmente realizadas entre -80°C e 180°C, mais preferivelmente a -20°C a 120°C. A etapa sintética conclusiva no Esquema 2b é a adição formal de água à ligação dupla na porção de glucal. Esse processo pode ser feito, por exemplo, pela hidroboração que resulta na formação do derivado de glicose de 2-boro-2-desóxi que pode ser convertido no composto de glicose correspondente pela oxidação da ligação carbono-boro. Boranos adequados para a hidroboração são, por exemplo, borano ou éter, tioéter ou aduzidos de amina destes, alquilboranos ou dialquilboranos tais como, por exemplo, hexilborano, thexilborano, dietilborano e 9-BBN, pinacolborano, catecolborano, halo ou dihaloborano tal como, por exemplo, dicloroborano. A hidroboração pode ser conduzida em, por exemplo, tetraidrofurano, hexano, cicloexano, éter, tolueno, benzeno, diclorometano. Uma faixa de temperatura preferida é entre -50°C e 150°C, preferivelmente entre -20°C e 50°C. A clivagem oxidativa da ligação carbono-boro pode ser realizada com um reagente de oxidação tal como, por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxido de hidrogênio de *terc*-butila, perborato de sódio, e N-óxido de trialquilamina. Dependendo do reagente de oxidação a reação é vantajosamente realizada na presença de uma base tal como, por exemplo, hidróxido de sódio. A reação é preferivelmente realizada em um solvente orgânico inerte ou misturas deste. Os solventes preferidos são selecionados entre tetraidrofurano, água, álcoois, dioxano, dimetoxietano, cicloexano, hexano, tolueno, diclorometano e misturas destes. Uma faixa de temperatura preferida é entre -30 a 150°C, preferivelmente entre 0 a 110°C. Uma alternativa

para a hidroboração a fim de adicionar água à ligação dupla é a combinação de epoxidação ou diidroxilação da ligação dupla e redução da ligação carbono-oxigênio anomérica resultante. Os reagentes de oxidação adequados para a epoxidação são, por exemplo, dimetildioxirano, trifluordimetildioxirano,

5 ácido 3-cloroperoxibenzóico, peróxido de hidrogênio e oxigênio na presença de um catalisador de metal de transição. Outro agente de oxidação adequado é ácido peroxomonosulfúrico, ácido peroxodissulfúrico e sais destes, na presença de pelo menos uma cetona, em particular sais triplos da fórmula 2 $\text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$ que são comercialmente disponível, por exemplo,

10 sob os nomes comerciais OXONE® (trademark E.I. du Pont de Nemours) e CAROAT® (trademark Degussa, Peroxid-Chemie GmbH & Co. KG, Dr.-Gustav-Adolph-Str. 3, D-82049 Pullach, Alemanha) em combinação com uma cetona, preferivelmente acetona. A diidroxilação pode ser realizada com, por exemplo, tetróxido de ósmio e tetróxido de ósmio de dipotássio preferivelmente na presença de um co-oxidante tal como, por exemplo, hexaciano-ferrato de potássio, hidrogenperóxido, e N-óxido de N-metilmorfolina;

15 abertura hidrolítica do oxirano resultante da epoxidação fornece também acesso ao produto de diidroxilação. As oxidações podem ser conduzidas em solventes orgânicos inertes ou misturas destes tal como, por exemplo, diclorometano, tetraidrofurano, éter, hexano, cicloexano, dioxano, acetona, acetato de etila, acetonitrilo, água, álcoois e misturas destes. Uma faixa de temperatura preferida é entre -80°C e 100°C, preferivelmente entre -50°C e 50°C. A redução da ligação carbono-oxigênio anomérica do produto de diidroxilação ou oxirano pode ser realizada com agentes de redução tal como,

20 por exemplo, trialquilsilanos tal como, por exemplo, trietilsilano, boroidretos tal como, por exemplo, boroidreto de sódio e hidretos de alumínio tal como, por exemplo, hidreto de diisobutilalumínio. Dependendo do agente de redução a presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, eterato de trifluoretos de boro, cloretos de zinco, cloreto ou triflato de trimetilsilila, haleto de alquila-, dialquila- ou alumínio, triflato de cobre, e ácidos Brønsted tal como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido acético, ácidos alquil- ou arilsulfônicos, ácido trifluoroacético é necessário ou pelo menos vantajoso. Diclorometano,

25

30

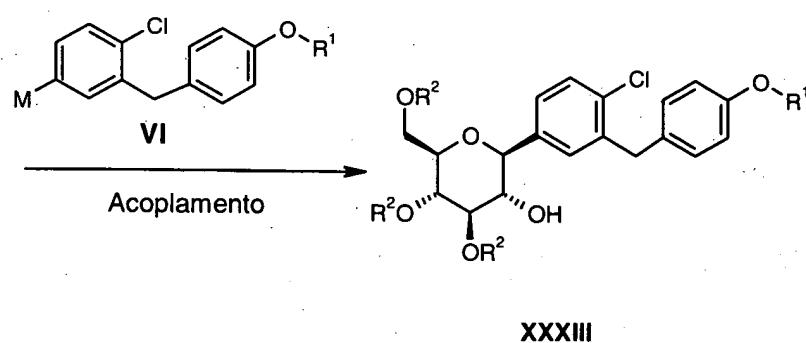
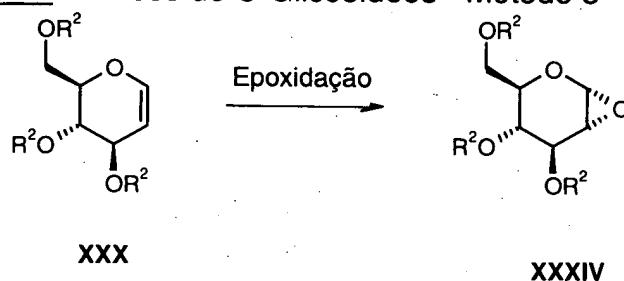
acetonitrilo, tetraidrofurano, éter, hexano estão entre os solventes preferidos.

Uma faixa de temperatura preferida é entre -80°C e 120°C. Hidrogênio em combinação com um catalisador de metal de transição tal como, por exemplo, paládio sobre carbono, níquel Raney e hidróxido de paládio podem ser

5 usados também:

Subseqüentemente, o produto da fórmula XXXIII pode ser transferido no produto da fórmula I por clivagem, em particular hidrolisando, os grupos R² protetores não sendo hidrogênio, vantajosamente empregando métodos como descritos anteriormente.

10 Esquema 2c: Síntese de C-Glicosídeos - Método 3



Esquema 2c ilustram um acesso alternativo aos C-glicosídeos começando do glucal XXX (veja, por exemplo, *Synlett* 2003, pp. 870-872; *Tetrahedron* 2002, 58, pp. 1997-2009 e referências cotadas aqui por métodos análogos). A epoxidacão com um reagente de oxidação apropriado

15 transforma o glucal XXX no glucalóxido XXXIV correspondente. As condições de reação adequadas para esta transformação já foram descritas para a conversão análoga de glucal XXXII mostrada no Esquema 2b. Entre os agentes de oxidação descritos, dimetildioxirano e trifluorodimetildioxirano gerados separadamente ou *in situ* são preferidos. Os referidos agentes de
20 oxidação podem ser obtidos com, por exemplo, ácido peroxomon-

ssulfúrico, ácido peroxodissulfúrico e sais destes, na presença de pelo menos uma cetona, em particular com sais triplos da fórmula $2 \text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$ que estão comercialmente disponíveis, por exemplo, sob os nomes comerciais OXONE® (trademark E.I. du Pont de Nemours) e CARÓ-

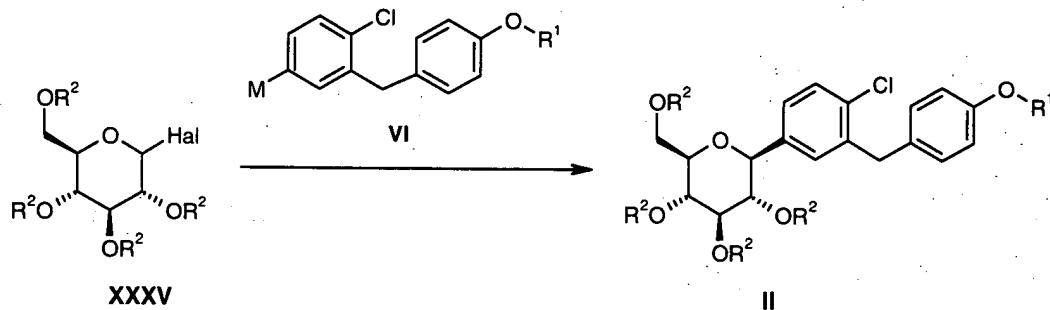
- 5 AT® (trademark Degussa, Peroxid-Chemie GmbH & Co. KG, Dr.-Gustav-Adolph-Str. 3, D-82049 Pullach, Alemanha) em combinação com uma cetona, preferivelmente acetona. A reação é preferivelmente realizada em temperaturas na faixa entre -80 e 0°C em um solvente orgânico inerte ou misturas deste. Os solventes preferidos são selecionados do grupo consistindo
- 10 em dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, hexano, tetraidrofurano, dietiléter, diclorometano e misturas destes. Nas reações acima e abaixo descritas os grupos de proteção R² são preferivelmente independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em C₁₋₄-alquilcarbonila, C₁₋₄-alquiloglicocarbonila, arilmetila e R^aR^bR^cSi, em que arila, R^a, R^b e R^c são definidos como anteriormente.
- 15

A reação seguinte, abertura de epóxido com um aglicon metalandado da fórmula VI em que M denota uma porção de lítio, magnésio, zinco, índio, alumínio ou boro, fornece o C-glicosídeo desejado. Para esta transformação o significado preferido de M é lítio, haleto de magnésio, haleto de

- 20 zinco, haleto de índio, haleto de alumínio, dialquilhaleto de alumínio ou composto de ácido borônico. A síntese do derivado de lítio ou magnésio do composto VI foi detalhada no Esquema 2a, enquanto que a transmetalação desses compostos para uma das espécies de metal alternativas pode ser feita em analogia à transmetalação do glucal litiado para os mesmos derivados de
- 25 metal apresentados no Esquema 2b. A reação de abertura de epóxido pode ocorrer sem um adjuvante ou na presença de um sal ou complexo de metal de transição tal como, por exemplo, cianeto ou haleto de cobre ou na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, eterato de borotrifluoreto ou triflato ou cloreto de trimetilsilila. Os solventes inertes adequados podem ser,
- 30 por exemplo, acetona, éter, tetraidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, hexano e misturas destes. Uma faixa de temperatura preferida é entre -80°C a 60°C.

Subseqüentemente o produto da fórmula XXXIII pode ser transferido no produto da fórmula I por clivagem, em particular hidrolisando, os grupos R² protetores não sendo hidrogênio, vantajosamente empregando métodos como descritos anteriormente.

5 Esquema 2d: Síntese de C-Glicosídeo – Método 4



Hal = F, Cl, Br, OAc, OAlk

Um derivado de glicose XXXV transportando um grupo de saída potencial Hal no carbono anomérico pode ser utilizado como material de partida para o acoplamento com um aglicon de arila metalado VI também (veja *J. Carbohydr. Chem.* 1994, 13, pp. 303-321 e referências cotadas aqui por métodos análogos). Grupos de partida adequados Hal podem ser grupos haletos, alcóxidos, acila tais como carboxilatos e carbonatos; em particular F, Cl, Br, C₁₋₃-alquilcarbonilóxi, C₁₋₃-alquilóxi-carbonilóxi ou C₁₋₃-alquilóxi, tais como, por exemplo, Cl, Br, metóxido, acetato e metilcarbonato. Metais adequados M ligados à parte de arila são, por exemplo, lítio, magnésio como por exemplo haleto de magnésio, zinco como por exemplo haleto de zinco, índio como por exemplo dihaleto de índio, boro como, por exemplo, ácido borônico ou éster de ácido borônico. A preparação desses compostos de arila metalados dos correspondentes aromáticos halogenados foi descrita no Esquema 2c. As reações de substituição podem ser realizadas sem ou na presença de um ácido Lewis adicional tal como, por exemplo, eterato de trifluoreto de boro, cloreto ou triflato de trimetilsilila dependendo da espécie de metal e doador de glicosila empregados. A reação é preferivelmente realizada em uns solventes orgânicos inertes ou misturas destes. O solvente preferido é preferivelmente escolhido em vista do aglicon metalado, doador de glicosila e adjuvantes necessários; os seguintes solventes podem ser vantajosos: tetrahydrofurano, dioxano, tolueno, hexano, éter, N-metilpirrolidinona, dimetilacetata-

mida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano e misturas destes. A reação de acoplamento é geralmente conduzida entre -80°C e 120°C, preferivelmente a -60°C a 60°C. Nas reações descritas acima e abaixo os grupos de proteção R² são preferivelmente independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em C₁₋₄-alquilcarbonila, C₁₋₄-alquilogoxicarbonila, arilmetila e R^aR^bR^cSi, em que arila, R^a, R^b e R^c são definidos como anteriormente.

Subseqüentemente o produto da fórmula II pode ser transferido no produto da fórmula I por clivagem, em particular hidrolisando, os grupos R² protetores não sendo hidrogênio, vantajosamente empregando métodos como descritos anteriormente.

A síntese do composto haloaromático V pode ser realizada empregando-se transformações padrão em química orgânica ou pelo menos métodos conhecidos da literatura especialista em síntese orgânica (veja inter alia J. March, Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 e literatura citada aqui). As estratégias de síntese descritas nos seguintes fornecem uma demonstração disto, por meio de exemplo.

20 Nos seguintes esquemas

X denota bromo ou iodo,

Alk denota C₁₋₄-alquila,

R denota C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcóxi, CF₃, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, em que grupos arila podem ser mono- ou polissubstituídos com L1;

25 R¹ é como definido anteriormente; e

L1 é como definido anteriormente;

a menos que indicado de outra maneira.

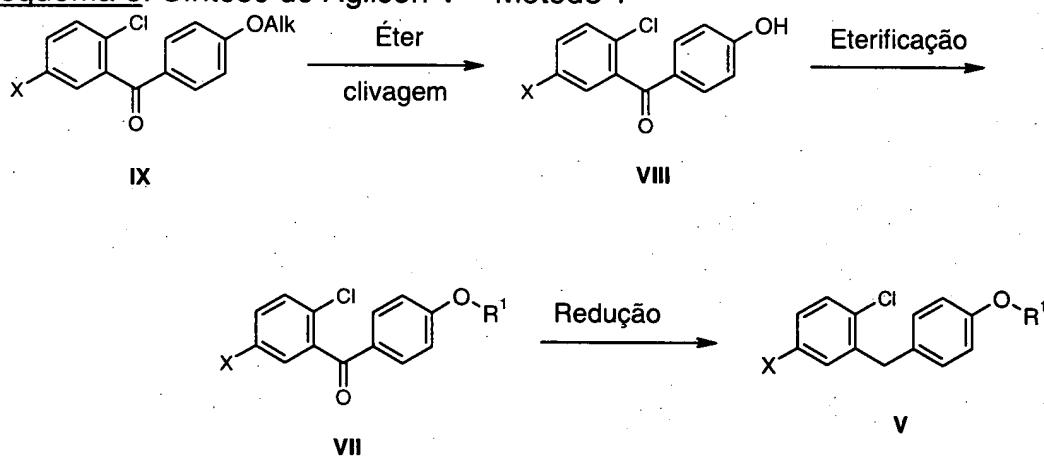
O Esquema 3 exibe a síntese de aglicon V começando do derivado IX de benzofenona que pode ser preparado de um derivado de ácido benzóico e um fenilalquiléter ou um fenilalquiléter metalado (veja Esquemas 5, 8, e 9). A primeira etapa é a clivagem da porção de éter em composto IX que pode ser realizada sob condições neutras, acídicas e básicas. Os re-

gentes acídicos adequados para esta transformação são, por exemplo, tricloro-
reto ou tribrometo ou triiodeto de boro, iodeto de trimetilsilila, cloreto ou bro-
meto de alumínio, ácido hidrobrômico, ácido clorídrico, cloreto de cério, áci-
do trifluoroacético, e ácido trifluorometsulfônico que pode ser empregado de
5 acordo com um nucleófilo tal como, por exemplo, halatos de metal tais como,
por exemplo, iodeto de sódio, água, alquiltióis, tioanisol, e dialquilsulfetos,
que podem recuperar o grupo alquila divergente. Dependendo do ácido em-
pregado, solventes selecionados do grupo consistindo em hidrocarbonetos
halogenados, tais como, por exemplo, diclorometano, clorofórmio ou 1,2-
10 dicloroetano, acetonitrilo, tolueno, hexano, ácido acético e combinações des-
tes são preferidos. Reações sem solvente adicional são também praticáveis.
As reações são geralmente realizadas a -90 a 150°C, preferivelmente a -80
a 50°C. Clivagem sob condições neutras ou básicas pode ser feita, por e-
xemplo, com tiolatos de metal tais como, por exemplo, sulfeto de sódio, eta-
15 notiolato de sódio, trimetilsilil-tiolato de sódio, tiofenolato de potássio, cianeto
de sódio, e iodeto de lítio em solventes tais como, por exemplo, dimetilfor-
mamida, dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-oxoexaidropirimidina, N-metil-
pirrolidona, tetraidrofurano, colidina, e quinolina em temperaturas entre 0 e
250°C, preferivelmente a 50 a 180°C. A segunda etapa delineada no Es-
20 quema 3 compreende a ligação de resíduo R¹ ao oxigênio fenólico de com-
posto VIII. Esta transformação pode ser realizada sob condições básicas
como reação de substituição nucleofílica clássica. Conseqüentemente, o
fenol é desprotonado por uma base para formar o correspondente fenolato.
Bases adequadas são, por exemplo, sais de metal de grupo I ou II, em parti-
25 cular carbonatos, hidróxidos, alcoolatos tais como, por exemplo, metóxido,
etóxido ou terc-butóxido, e hidretos de metal tal como, por exemplo, hidreto
de sódio. A reação pode ser conduzida em solventes polar e não polar bem
como sem solvente, preferivelmente em álcoois tais como, por exemplo, eta-
nol, isopropanol ou butanol, acetona, água, dimetilformamida, dimetilaceta-
30 mida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, diclorometano e
misturas destes. O fenolato obtido em seguida é reagido com um eletrófilo
de R¹ em temperaturas entre 20 e 180°C, preferivelmente entre 40 e 120°C.

Eletrófilos adequados de R¹ são, por exemplo, haletos, tais como cloretos, brometos ou iodetos, alquilsulfonatos tais como, por exemplo, metilsulfonato, trifluorometanossulfonato, arilsulfonatos tais como, por exemplo, 4-bromofenilsulfonato, 4-metilfenilsulfonato ou fenilsulfonato. Um método alternativo para ligar R¹ ao fenol VIII é a adição do fenol VIII ao grupo R¹ que transporta uma ligação dupla C=C apropriadamente situada. Esta reação pode ser conduzida na presença de um ácido Brønsted tal como, por exemplo, ácido trifluoro-metanossulfônico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou uns catalisadores de metal de transição tais como, por exemplo, platina, rutênio, paládio, ou sais de ouro ou complexos destes; os sais preferidos são triflato, cloreto, brometo e iodeto (veja, por exemplo, Cai-Guang Yang e Chuang He; *J. Am Chem. Soc.* 2005, 127, e referências cotadas aqui). O solvente mais apropriado para a adição depende do ácido ou metal de transição que é empregado. Solventes tais como, por exemplo, tolueno, benzeno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tetraidrofurano, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, hexano, e acetato de etila podem ser adaptados. A reação é realizada a 0 a 200°C, preferivelmente a 20 a 140°C. O Esquema 3 conclui com a redução de benzofenona VII para fornecer aglicon V. Agentes de redução apropriados para esta conversão são, por exemplo, silano tal como, por exemplo, Et₃SiH e triisopropilsilano, boroidreto tal como, por exemplo, NaBH₄, e hidreto de alumínio tal como, por exemplo, LiAlH₄ na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, BF₃*OEt₂, tris(pentafluorofenil)-borano, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, cloreto de alumínio, ou InCl₃. As reações são preferivelmente realizadas em solventes tais como, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano e 1,2-dicloroetano, tolueno, benzeno, hexano, acetonitrilo e misturas destes em temperaturas de -30 a 150°C, preferivelmente a 20 a 100°C. Reduções com hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição tal como, por exemplo, Pd sobre carvão vegetal é outro método possível de síntese porém pode ser menos adequado aqui devido aos processos de redução de competição no restante da molécula. Reduções de acordo com Wolff-Kishner ou variantes destes são também concebíveis. Portanto, a cetona é

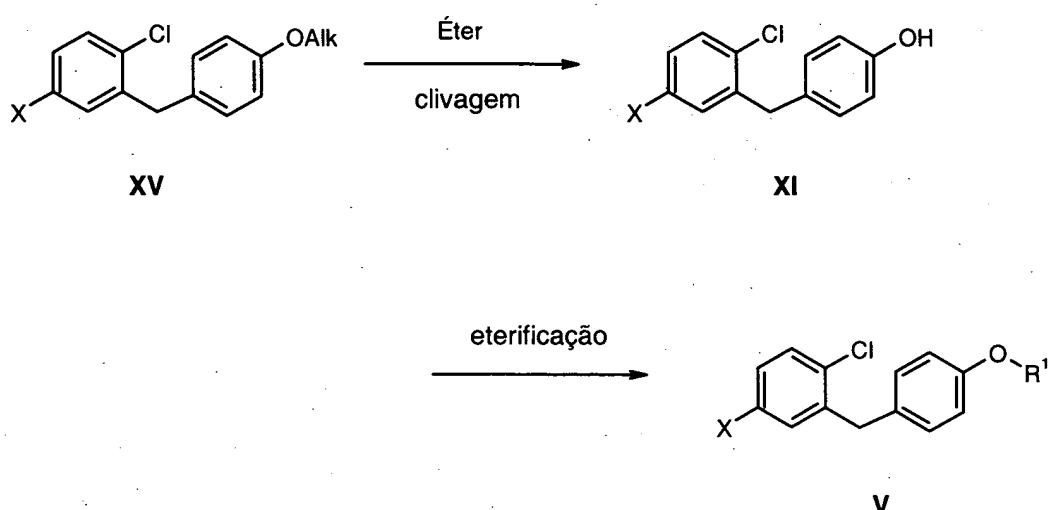
convertida com hidrazina ou um derivado deste tal como, por exemplo, 1,2-bis(terc-butildimetilsilil)hidrazina na hidrazone que rompe-se sob condições de reação fortemente básicas e aquecendo para liberar o difenilmetano V e nitrogênio. A reação pode ser realizada em um pote ou após isolação da hidrazone ou um derivado desta em duas etapas de reação separadas. Bases adequadas incluem, por exemplo, KOH, NaOH ou KOtBu em solventes tais como, por exemplo, etilenoglicol, tolueno, DMSO, 2-(2-butoxietóxi)etanol ou terc-butanol; reações livres de solvente são também possíveis. As reações podem ser realizadas em temperaturas entre 20 e 250°C, preferivelmente entre 80 e 200°C. Uma alternativa para as condições básicas da redução Wolff-Kishner é a redução Clemmensen que ocorre sob condições acídicas, que podem também ser empregadas aqui se não ocorrer desalogenação concomitante.

Esquema 3: Síntese de Aglicon V – Método 1

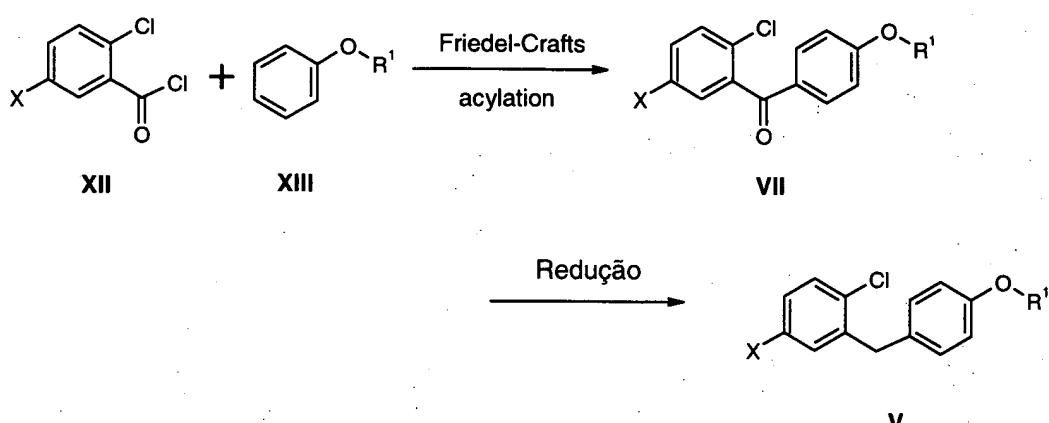


15 Esquema 4 resume um método ligeiramente diferente para a síntese de aglicon V comparado com o Esquema 3. Não obstante, a clivagem de éter e a eterificação resultante delineada no Esquema 4 podem principalmente ser realizadas sob condições de reação análogas para a síntese descrita acima com respeito aos compostos VIII e VII.

20 Esquema 4: Síntese de Aglicon V – Método 2

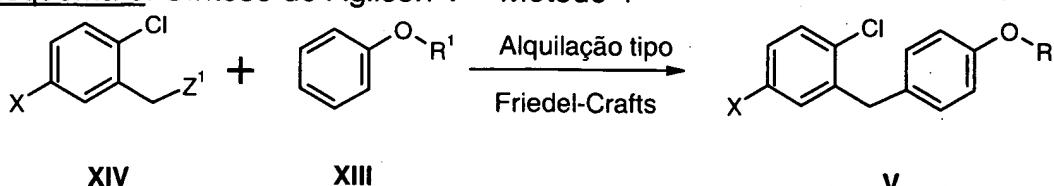


- O Esquema 5 descreve a montagem de aglicon V começando do cloreto de benzoíla XII conhecido e derivado de feniléter XIII. A primeira etapa, a preparação de benzofenona VII, pode ser caracterizada como acilação
- 5 Friedel-Crafts ou tipo Friedel-Crafts, um método bem conhecido e amplamente empregado em síntese orgânica. Em princípio, o cloreto de benzoíla XII pode ser substituído por outros derivados de ácido benzóico tal como, por exemplo, anidridos de benzoíla, ésteres, ou benzonitrilos. Esta reação clássica tem um amplo escopo de substrato e é comumente realizada na
- 10 presença de um catalisador tal como, por exemplo, AlCl_3 , FeCl_3 , iodo, ferro, ZnCl_2 , ácido sulfúrico, ou ácido trifluorometanossulfônico que é empregado em quantidades catalíticas ou estequiométricas. As reações são preferivelmente realizadas em hidrocarbonetos clorados tais como, por exemplo, diclorometano ou 1,2-dicloroetano, em hidrocarbonetos tal como, por exemplo,
- 15 hexano em temperaturas variando de -30 a 140°C, preferivelmente a 30 a 100°C. Entretanto, outros solventes e misturas de solventes e também reações sem solventes ou reações em um forno de microondas são também possíveis. A segunda etapa de reação no Esquema 5 é análoga à reação final no Esquema 3 como descritos anteriormente.
- 20 Esquema 5: Síntese de Aglicon V – Método 3



O Esquema 6 ilustra uma síntese alternativa do aglicon V por meio de uma alquilação tipo Friedel-Crafts de feniléter XIII com eletrófilo de benzila XIV (veja *Angew. Chem.* 2005, 117, pp. 242-246 e *Syn. Commun.* 2004, 34, pp. 3161-3165 e referências cotadas aqui). A reação é comumente

5. conduzida na presença de um catalisador, em particular de um ácido Lewis tal como, por exemplo, cloreto de escândio, cloreto de zinco, cloreto de alumínio ou trifluoreto de boro, de um ácido Brønsted tal como, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido clorídrico ou hidrogenfluoreto, de um sal de lantanídeo tal como, por exemplo, sulfato de cério ou cloreto de itérbio, de um sal de acnídeo, de um sal de metal de transição ou de um complexo tal como, por exemplo, $\text{IrCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2[\text{PtCl}_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{H}_2[\text{PdCl}_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Os catalisadores podem ser aplicados em quantidades estequiométricas ou excessivas em muitos casos quantidades estequiométricas ou mesmo catalíticas são suficientes. As reações são geralmente realizadas com um excesso
- 10 de composto aromático XIII com referência ao eletrófilo de benzila sem solvente; embora solventes inertes tais como, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados ou hidrocarbonetos podem ser empregados também. A reação é geralmente conduzida em temperaturas entre 0 e 200°C, preferivelmente a 20 a 140°C.
- 15
- 20 **Esquema 6: Síntese de Aglicon V – Método 4**

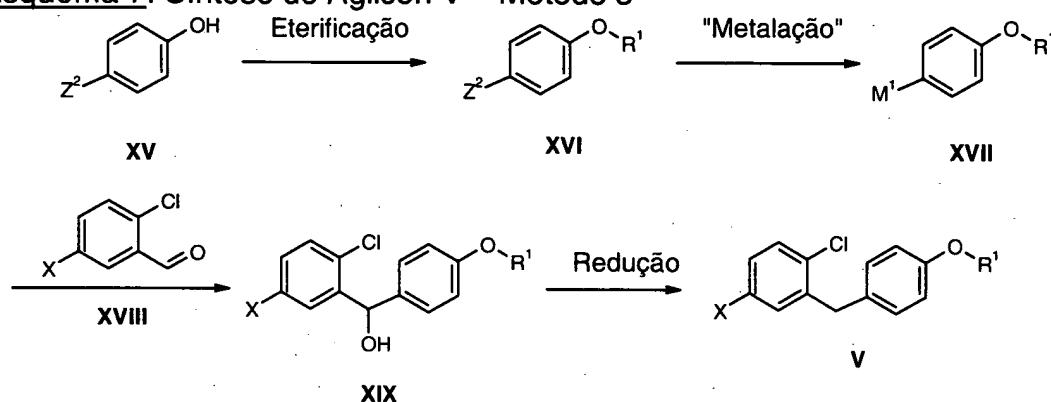


$Z^1 = \text{OH, OR, OCOR, Cl, Br, I, OCOOR, OSO}_2\text{R, OPO(OR)}_2$,

O método apresentado no Esquema 7 começa com a síntese de feniléter XVI de fenol XV mono-ssubstituído que pode ser conduzido analogaamente à síntese da eterificação mostrada no Esquema 3. Na segunda etapa de Esquema 7 o resíduo Z² é permutado por um metal ou resíduo de metal substituído. Compostos XVII aromáticos substituídos de magnésio e lítio podem ser preparados de compostos XV aromáticos clorados, bromados, ou iodados da mesma maneira como para o aglicon VI metalado descritos no Esquema 2a. O composto substituído de boro correspondente tal como, por exemplo, ácido borônico, éster de ácido borônico, ou dialquilarilborano é acessível a partir destes grupos fenila XVII metalados pela reação com um eletrófilo de boro apropriado tal como, por exemplo, éster de ácido borônico, haloéster de ácido borônico, éster de ácido alquilborônico, dialquilester de ácido borônico, trihaloborano, e derivados destes. Além disso, o composto XVII aromático boronado pode ser preparado do correspondente precursor clorado, bromado, iodado, ou pseudohalogenado tal como, por exemplo, trifluorometanossulfonado e tosilado e um composto diboro tal como, por exemplo, bis(pinacolato)diboro e bis(neopentil-glicolato)diboro, ou um borano tal como, por exemplo, pinacolborano através de uma reação catalisadora de metal de transição (veja, por exemplo, *Tetrahedron Lett.* 2003, p. 4895-4898 e referências cotadas aqui). O metal de transição é, por exemplo, paládio que é empregado como elemento, sal, ou complexo; fontes de Pd comuns são, por exemplo, paládio sobre carvão vegetal, acetato de paládio, cloreto de paládio, brometo de paládio, dibenzildenoacetona de paládio que são empregadas tais como ou em combinação com um ligando tal como, por exemplo, fosfinas tais como, por exemplo, tricicloexilfosfina, trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno, e tritolilfosfina, ou sais de fosfitos ou imidazólio tais como haletos ou pseudohaletos de dialquilimidazólio ou 1,3-diarila ou sais de diidroimidazólio. O complexo resultante do metal de transição e o ligando pode ser preparado *in situ* ou em uma etapa separada.

As reações são preferivelmente conduzidas na presença de uma base tal como, por exemplo, trietylamina, acetato de potássio, carbonato de potássio, fosfato de potássio, hidróxido de sódio, trietylamina ou etildiisopropilamina,

em solventes tais como, por exemplo, acetonitrilo, tetraidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metil-pirrolidona, dioxano, tolueno e misturas destes a 0 a 180°C, preferivelmente a 60 a 140°C. Os compostos XVII de fenila substituída por magnésio ou lítio adicionam-se espontaneamente ao benzaldeído XVIII fornecendo um diarilmelanol XIX. Esta reação pode ser realizada em solventes tais como dietileter, tetraidrofurano, tolueno, diclorometano, dioxano, hidrocarbonetos tal como, por exemplo, hexano e misturas destes em temperaturas variando de -100 a 20°C, preferivelmente a -80 a 0°C. Ácidos borônicos de arila XVII podem ser adicionados ao derivado de benzaldeído XVIII por meio de uma reação catalisada de rádio fornecendo o respectivo diarilmelanol XIX (veja, por exemplo, *Adv. Synth. Catal.* 2001, p. 343-350 e referências cotadas aqui). A etapa conclusiva no Esquema 7 é a redução do diarilmelanol XIX ao aglicon V. Agentes de redução adequados para esta transformação são, por exemplo, NaBH₄, LiAlH₄, iBu₂AlH, Et₃SiH, iPr₃SiH ou Ph₂SiClH. A reação é geralmente realizada na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, BF₃*OEt₂, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, InCl₃, ou AlCl₃ em um solvente tal como hidrocarbonetos halogenados tais como, por exemplo, diclorometano ou 1,2-dicloro-etano, tolueno, hidrocarbonetos tal como, por exemplo, hexano, acetonitrilo ou misturas destes em temperaturas de -80 a 150°C, preferivelmente a -20 a 100°C. Reduções com hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição tal como, por exemplo, Pd sobre carvão vegetal são principalmente também possíveis embora cuidado particular deva ser tomado quando empregando-se este método, para preservar a integridade total do resto da molécula.

Esquema 7: Síntese de Aglicon V – Método 5

$M^1 = Li, MgHal, ZnHal, InHal_2, CrHal_2,$

$B(OH)_2, BR_2, CeHal_2$

$Z^2 = Hal, OSO_2R, OSO_2CF_3$

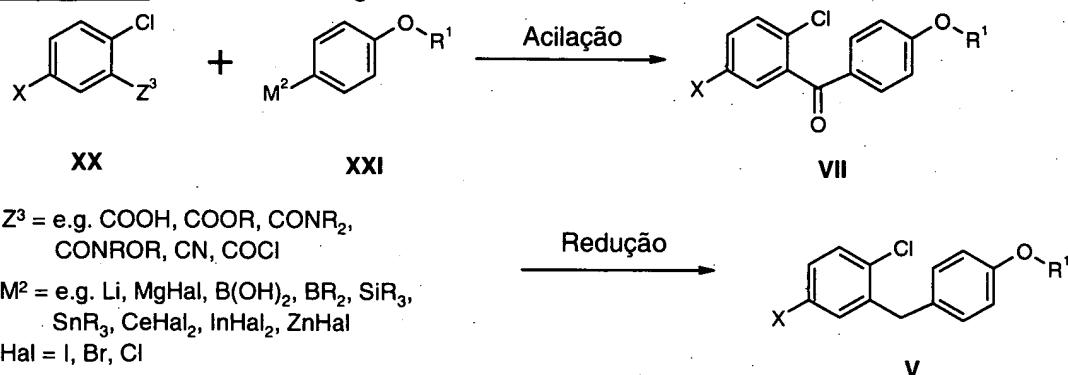
$Hal = Cl, Br, I$

A síntese esboçada no Esquema 8 começa com a adição de derivado de feniléter metalado XXI ao ácido benzóico ou um derivado deste (XX) tal como ésteres de ácido benzóico, anidridos de ácido benzóico, benzamidas tais como, por exemplo, do tipo Weinreb, benzonitrilos, ou cloretos de benzoíla para liberar a benzofenona VII. Feniléteres derivatizados de magnésio ou lítio XXI podem principalmente ser adicionados à benzamidas, ésteres de ácido benzóico, cloretos de benzoíla, anidridos de ácido benzóico, e benzonitrilos para fornecer a benzofenona VII desejada, ao mesmo tempo que apenas feniléteres litiados reagem com ácidos benzóicos para produzir o mesmo composto. A última reação pode ser realizada em, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, dietiléter, benzeno, tolueno, hexano e misturas destes a -80 a 100°C, preferivelmente a -30 a 40°C. Benzonitrilos e benzamidas tais como, por exemplo, a correspondente amida tipo Weinreb ou um derivado do próximo deste são preferivelmente reagidos em tetraidrofurano, dioxano, tolueno, hexano, éter e misturas destes em temperaturas variando de -90 a 50°C, preferivelmente a -80 a 20°C. Cloretos ou anidridos de benzoíla e ésteres de ácido benzóico são comumente empregados em solventes inertes tais como tetraidrofurano, dietiléter, tolueno, diclorometano, dioxano, hidrocarbonetos tais como, por exemplo, hexano ou misturas deles em baixas temperaturas, preferivelmente a -80 a 0°C. Para prevenir a adição dupla do composto de organometal aos cloretos de benzoíla, anidrido de benzoílas ou

ésteres de ácido benzóico para produzir o correspondente álcool a adição pode ser superiormente realizada na presença de um reagente de captura tal como, por exemplo, cloreto de trimetilsílica. Uma escolha alternativa para prevenir adição dupla nos casos mencionados pode ser transmetalização para 5 um nucleófilo menos reativo XXI. Os metais adequados são, por exemplo, zinco, cério, cromo, ou índio que são introduzidos como, por exemplo, sal de cloreto, brometo, iodeto ou pseudo haleto tal como, por exemplo, trifluorometanossulfonato ao composto de magnésio ou lítio transmetalato para fornecer o correspondente composto de metal XXI menos reativo, mais seletivo. A 10 transmetalização é preferivelmente conduzida no solvente em que o composto de organometal inicial é gerado (veja acima) em temperaturas de -90 a 0°C. A transmetalização não é restrita aos metais mencionados e aos compostos derivatizados de boro já descritos no Esquema 7, porém pode também fornecer, por exemplo, estananos e silanos. Alguns dos compostos transmetalados reagem espontaneamente com o eletrófilo de benzoila correspondente, particularmente cloreto e anidrido de benzoila, porém a adição de um catalisador de metal de transição pode ser vantajosa. Em particular ácidos arilborônicos, ésteres destes, compostos XXI derivatizados de dialquilarilboranos, ariltrifluoroboratos, estananos, silanos, índio, cromo, e zinco unidos com 15 derivados XX de cloreto de benzoila mediados por um metal de transição tal como, por exemplo, paládio, cobre, ferro, níquel, que pode ser empregado como elemento ou sal tal como, por exemplo, acetato, cloreto, brometo, iodetos, acetilacetona, trifluorometanossulfonato, e cianeto em combinação com ligantes tais como, por exemplo, fosfitos, fosfinas tais como, por exemplo, compostos de trifenilfosfina, tricicloexilfosfina, tritolilfosfina, 1,3- substituído imidazólio ou diidroimidazólio liberando diarilcetonas VII. As espécies de metal de transição ativas podem ser preparadas antes da adição aos parceiros de acoplamento porém também na presença dos parceiros de reação *in situ*. Os solventes adequados são, por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, éter, hexano, tolueno, tetraidrofurano, diclorometano ou misturas destes que são preferivelmente empregados a -50 a 150°C, particularmente preferivelmente a 0 a 120°C. A 20 25 30

conversão conclusiva para obter o aglicon V foi detalhado acima e pode ser aplicada analogamente aqui.

Esquema 8: Síntese de Aglicon V – Método 6

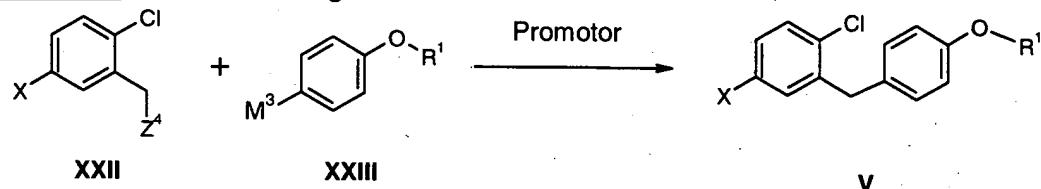


De acordo com o Esquema 9 os grupos XXIII de arila metalados

- que podem ser sintetizados como descrito acima podem também ser reagidos com eletrófilos XXII de benzila tais como, por exemplo, cloretos de benzila, brometos, iodetos, sulfonatos, fosfonatos, carbonatos, ou carboxilatos fornecendo diarilmelanos V. Compostos XXIII de fenila derivatizada de magnésio ou lítio são reagidos favoravelmente (porém nem sempre necessariamente) na presença de um metal de transição tal como, por exemplo, cobre, ferro, níquel, ou paládio (veja, por exemplo, *Org. Lett.* 2001, 3, 2871-2874 e *Tetrahedron Lett.* 2004, p. 8225-8228 e referências citadas aqui). Solventes utilizáveis são, por exemplo, tetraidrofurano, dioxano, tolueno, diclorometano, hexano, éter ou misturas destes. A faixa de temperatura de reação é de -90 a 20°C, preferivelmente de -80 a -20°C. O metal de transição pode ser empregado como elemento tal como, por exemplo, sobre carvão vegetal, como sal tal como, por exemplo, acetato, acetilacetonato, cianeto, cloreto, brometo, iodeto, trifluorometanossulfonato, ou como complexo tal como, por exemplo, com dibenzilidenoacetonas, fosfitos, fosfinas tais como, por exemplo, trifenilfosfina, tricicloexilfosfina, e tritolilfosfina, ou com carbonos derivado de, por exemplo, compostos de diidroimidazólio ou imidazólio 1,3-dissubstituído. As espécies de metal de transição ativas podem ser preparadas *in situ*, na presença dos parceiros de reação ou antes da adição aos parceiros de acoplamento. Compostos XXIII de arilmelal transportando, por exemplo, resíduo de boro, estanho, silício, zinco, índio, cromo são preferi-

velmente empregados em combinação com um catalisador de metal de transição. Compostos de metal adequados desses tipos são, por exemplo, compostos de ácidos borônicos, ésteres de ácido borônico, dialquilboranos, trifluoroboratos, trialquilestananos, tricloroestananos, trialcoxissilanos, dihaloíndio substituído ou halozinco substituído. Os compostos XXIII substituídos por metal podem ser sintetizados como descritos antes da transmetalação dos compostos derivatizados de magnésio ou lítio correspondentes ou como no caso de zinco, cromo e índio também diretamente do arilcloreto, brometo ou iodeto correspondentes por inserção do metal elementar. A reação de acoplamento com o eletrófilo de benzila pode ser conduzida em tetraidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tolueno, éter, dioxano, diclorometano, acetonitrilo, hexano, água, álcoois tais como, por exemplo, etanol, isopropanol, ou misturas destes em temperaturas de reação de -30 a 180°C, preferivelmente a 20 a 150°C. Dependendo do metal uma base adicional tal como, por exemplo, trietilamina, etildiisopropilamina, carbonato de céssio ou potássio ou sódio ou lítio, *terc*butóxido de potássio ou sódio ou lítio, fosfato de potássio, fluoreto de potássio ou céssio ou tetrabutilamônio, hidróxido de sódio, hidróxido de tálio, metóxido de sódio e/ou outros aditivos tais como, por exemplo, cloreto de lítio, sais de prata tais como, por exemplo, carbonato ou óxido, brometo de tetrabutilamônio, e brometo de sódio podem ser vantajosos ou mesmo essenciais (por exemplo, M. Schlosser, Organometálicos in Synthesis, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto, 1994 e referências citadas aqui).

Esquema 9: Síntese de Aglicon V – Método 7



$Z^4 = \text{OR, OCOR, Cl, Br, I, OCOOR, OSO}_2\text{R, OPO(OR)}_2$

$M^3 = \text{e.g. Li, MgHal, B(OH)}_2, \text{BR}_2, \text{BF}_3\text{M}^4, \text{SiR}_3, \text{SnR}_3, \text{CeHal}_2, \text{InHal}_2, \text{InHal}_2, \text{ZnHal, CrHal}_2$

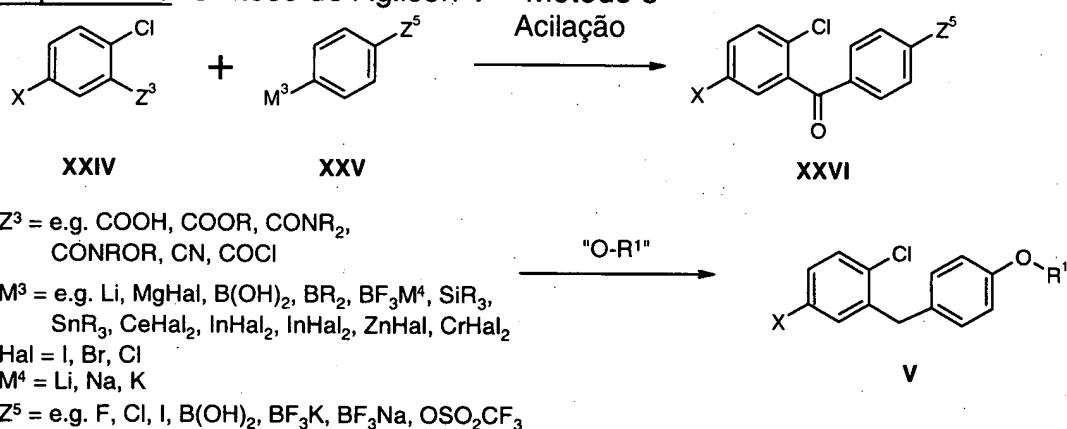
$\text{Hal} = \text{I, Br, Cl}$

$\text{M}^4 = \text{K, Na, Li}$

mediário XXVI que pode ser preparado de acordo com o Esquema 8. Se Z^5 representa halogênio tal como F, intermediário XXVI pode alternativamente ser preparado por acilação Friedel-Crafts de acordo com esquema 5. Substituição de Z^5 no composto XXVI por O-R¹ pode ser obtida por meio de métodos diferentes. Nos casos em que Z^5 preferivelmente denota flúor, cloro, iodo, trifluormetilsulfonato, O-R¹ pode ser ligado de acordo com uma substituição nucleofílica em um anel aromático em que R¹-OH ou um ânion deste substitui Z^5 em uma seqüência de adição/eliminação. A reação é geralmente conduzida em solventes tais como, por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, dioxano, tercbutanol, tolueno, N-metilpirrolidona, água, álcool ou misturas destes na presença de uma base tal como, por exemplo, tercbutóxido de lítio ou sódio ou potássio, carbonato de césio ou sódio ou potássio, hidróxido de potássio ou sódio, fosfato de tripotássio, trietilamina, etildiisopropilamina, ou diazabicicloundeceno em temperaturas variando de 0 a 180°C, preferivelmente a 40 a 140°C. R¹-OH pode também ser empregado como solvente e pode ser desprotonado com, por exemplo, hidreto de sódio ou sódio para formar o alcóxido antes da adição do composto XXVI. Para realçar a nucleofilicidade de metal R¹-O- a adição de éteres coroa tais como, por exemplo, 18-coroa-6 pode ser útil. O acoplamento do intermediário XXVI isolável e R¹-OH pode também ser conduzido na presença de um complexo ou sal de metal de transição tal como, por exemplo, derivado de Pd ou Cu (Ullmann ou reação tipo Ullmann). Aqui Z^5 preferivelmente significa iodo ou trifluorometansulfonato. Os mesmos solventes, bases, aditivos, e temperaturas descritos para a reação não catalisada podem ser empregados para a reação catalisada exceto que a última é preferivelmente executada sob uma atmosfera de gás inerte tal como argônio ou nitrogênio. O catalisador é geralmente empregado como elemento tal como sobre carvão vegetal, como um sal tal como, por exemplo, cloreto, brometo, acetato, cianeto, ou como um complexo com ligantes tal como, por exemplo, fosfitos, fosfinas, dibenzilidenoacetona, carbenos de diidroimidazol ou imidazol 1,3-dissubstituído. Se Z^5 denota ácido arilborônico ou trifluoroborato, R¹-OH pode ser ligado por meio de uma reação catalisada de cobre(II)

com uma fonte de cobre tal como, por exemplo, acetato de cobre(II) na presença de uma base tal como, por exemplo, trietilamina ou piridina em solventes tais como, por exemplo, tetraidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, e N-metilpirrolidona. A reação pode ser realizada com quantidades estequiométricas de catalisador de cobre ou na presença de um co-oxidante tal como, por exemplo, oxigênio, piridina-N-óxido, ou tetrametilpiperidinaóxido com apenas quantidades cátálicas do catalisador. Os solventes secos e a presença de agentes de secagem tais como, por exemplo, peneiras moleculares são vantajosos (veja, por exemplo, *Angew. Chem.* 2003, 115, pp. 5558-5607 e referências cotadas aqui).

Esquema 10: Síntese de Aglicon V – Método 8



O Esquema 11 mostra um acesso preferido ao aglicon V que corresponde ao Esquema 10 pelo qual o intermediário XXVI é preparado por 15 acilação Friedel-Crafts de acordo com o Esquema 5. O Esquema 11 e as seguintes seções descrevem condições preferidas e modalidades do sétimo aspecto desta invenção.

A montagem de aglicon V inicia a partir do cloreto de benzoila XII e halobenzeno XXVII conhecidos. O substituinte X preferivelmente denota um átomo de bromo ou iodo. Um significado preferível do substituinte Z^5 é um átomo de flúor. A primeira etapa, a preparação de benzofenona XXVI, pode ser caracterizada como acilação Friedel-Crafts ou tipo Friedel-Crafts, um método bem conhecido em síntese orgânica. Em princípio, o cloreto de benzoila XII pode ser substituído por outros derivados de ácido benzóico tais

como, por exemplo, anidrido de benzoílas, ésteres, ou benzonitrilos. Esta reação é vantajosamente realizada na presença de um catalizador tal como, por exemplo, AlCl_3 , FeCl_3 , iodo, ferro, ZnCl_2 , ácido sulfúrico, ou ácido trifluorometanossulfônico, todos dos quais são usados em quantidades catalíticas

5 ou até estequiométricas. Um catalisador preferido é AlCl_3 . A reação pode ser realizada com ou sem solventes adicionais. Solventes adicionais preferidos são hidrocarbonetos clorados tais como, por exemplo, diclorometano ou 1,2-dicloroetano, hidrocarbonetos tais como, por exemplo, hexano ou misturas destes. De acordo com uma modalidade preferida a reação é realizada empregando-se um excesso do halobenzeno XXVII que adicionalmente serve como um solvente. As temperaturas preferidas durante uma faixa de reação de -30 a 140°C, preferivelmente de 30 a 85°C. Após a conclusão da reação a mistura de reação pode ser saciada com água. Preferivelmente os solventes orgânicos são removidos. O intermediário XXVI pode ser isolado, preferivelmente por cristalização, por exemplo, de água.

A segunda etapa de reação no Esquema 11 que é a substituição do Z^5 por $O\text{-}R^1$ é análoga à segunda etapa de reação no Esquema 10 como descrito anteriormente. De acordo com uma modalidade preferida $O\text{-}R^1$ é ligado de acordo com uma substituição nucleofílica em um anel aromático

20 em que $R^1\text{-OH}$ ou um ânion deste substitui Z^5 em uma seqüência de adição/eliminação. A reação é vantajosamente conduzida em um solvente tal como, por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, dioxano, *terc*butanol, tolueno, heptano, *N*-metilpirrolidona, água, álcool ou uma mistura destes. Os solventes preferidos são selecionados de dimetilformamida, tetraidrofurano e dimetilacetamida.

25 Esta reação é preferivelmente realizada na presença de uma base tal como C_{1-4} -alcóxidos de álcali, carbonatos de álcali, hidróxidos de álcali, fosfatos de álcali, tri(C_{1-3} alquil)aminas e outras bases orgânicas contendo N. Exemplos de bases preferidas são *terc*butóxido de lítio ou sódio ou potássio, carbonato de césio ou sódio ou potássio, hidróxido de potássio ou sódio, fosfato de tripotássio, trietilamina, etildiisopropilamina, bis(trimetilsilil)amida de sódio (NaHMDS), diazabiciclo[4.1.0]heptano (DBU), 1,4-

diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO) ou misturas destes. Bases mais preferidas são selecionadas de *terc*butóxido de sódio ou potássio, hidróxido de potássio ou sódio, carbonato de césio, uma mistura de carbonato de césio e carbonato de potássio, ou misturas destes. A quantidade da base é preferivelmente na faixa de 1 a 5 moles de base por mol de intermediário XXVI. No caso em que a base é um carbonato, fosfato ou misturas destes, a quantidade total da base é mais preferivelmente na faixa de 2 a 4 moles de base, mais preferivelmente cerca de 3 moles de base por mol do intermediário XXVI.

A reação é preferivelmente realizada em temperaturas variando de cerca de -20 a 60°C, mais preferivelmente de cerca de -10 a 40°C, ainda mais preferivelmente de cerca de 0 a 30°C.

O intermediário VII pode ser isolado da mistura de reação, preferivelmente por cristalização, por exemplo, da mistura de etanol e água.

A rotina sintética de acordo com o Esquema 11 termina com a redução do benzofenona VII para fornecer aglicon V. Agentes de redução adequados para esta conversão são silanos, em particular tri(C₁₋₃-alquil)silanos, tais como, por exemplo, trietilsilano, dimetiletilsilano e triisopropilsilano, boroidretos tal como, por exemplo, NaBH₄, e hidretos de alumínio tal como, por exemplo, LiAlH₄ na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, BF₃*OEt₂, tris(pentafluorofenil)borano, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, cloreto de alumínio, ou InCl₃. Um agente de redução particularmente preferido é Et₃SiH na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, BF₃*OEt₂. Outro agente de redução particularmente preferido é NaBH₄ na presença de um ácido Lewis tal como, por exemplo, ácido trifluoroacético.

A quantidade do agente de redução, em particular do Et₃SiH, é preferivelmente de cerca de 1 a 5 moles, ainda mais preferivelmente de cerca de 2 a 4 moles, mais preferivelmente cerca de 3 moles por mol de benzofenona VII. A quantidade do ácido Lewis, em particular do BF₃*OEt₂, é preferivelmente de cerca de 1 a 5 moles, ainda mais preferivelmente de cerca de 1 a 3 moles por mol de benzofenona VII.

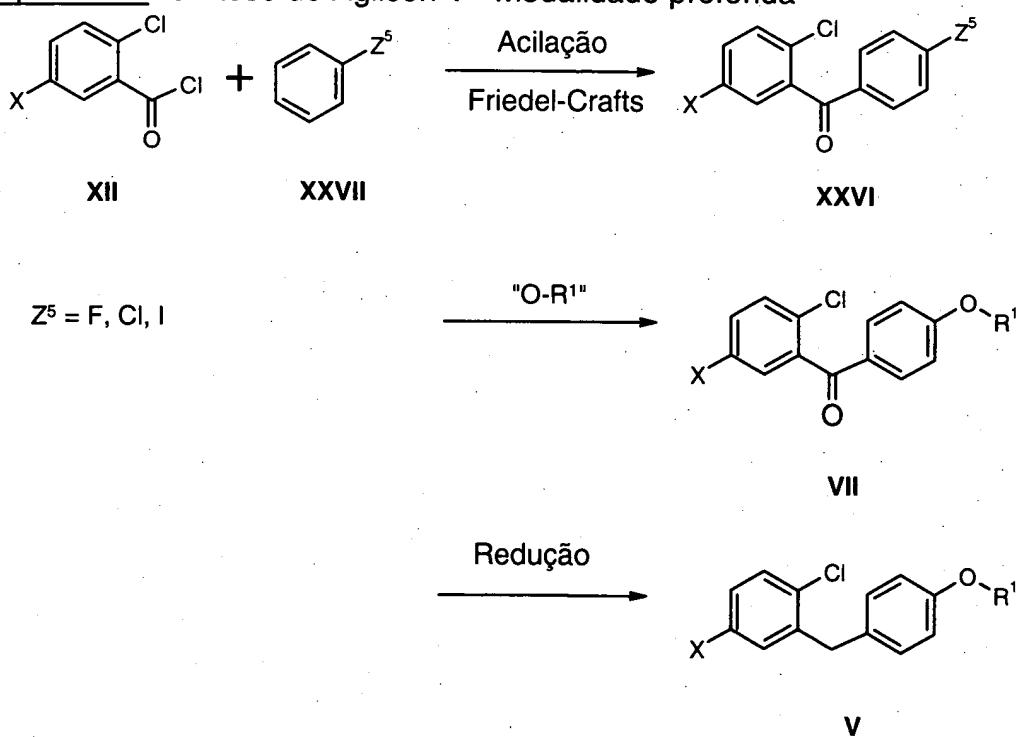
A reação de redução é preferivelmente realizada em um solvente tal como hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, diclorometano e 1,2-dicloroetano, tolueno, benzeno, hexano, acetonitrilo e misturas destes.

- Preferivelmente a redução é realizada em temperaturas de cerca
5 de -30 a 100°C, preferivelmente de cerca de -20 a 50°C, ainda mais preferivelmente de cerca de -10 a 25°C.

O aglicon da fórmula V pode ser isolado e purificado ou pode ser empregado na síntese do produto final da fórmula I sem outra purificação.

- Começando do aglicon da fórmula V o produto da fórmula I pode
10 ser obtido empregando-se os métodos como descritos anteriormente, preferivelmente empregando-se os métodos representados e descritos no Esquema 2a.

Esquema 11: Síntese de Aglicon V - Modalidade preferida



- Nas reações descritas anteriormente, qualquer grupo reativo presente talis como grupos etinila, hidróxi, amino, alquilamino ou imino podem ser protegidos durante a reação por grupos de proteção convencionais que são clivados novamente após a reação.

Por exemplo, um grupo de proteção para um grupo hidróxi pode ser um grupo trimetilsilila, acetila, tritila, benzila ou tetraidropiranila.

Grupos de proteção para um grupo amino, alquilamino ou imino podem ser, por exemplo, um grupo formila, acetila, trifluoroacetila, etoxicarbonila, *terc*butoxicarbonila, benziloxicarbonila, benzila, metoxibenzila ou 2,4-dimetoxibenzila.

5 Além disso, os compostos e intermediários obtidos podem ser resolvidos em seus enantiômeros e/ou diastereômeros, como mencionados anteriormente. Desse modo, por exemplo, misturas *cis/trans* podem ser resolvidas em seus isômeros *cis* e *trans*, e compostos com pelo menos um átomo de carbono opcionalmente ativo podem ser separados em seus enantiômeros.

10 Desse modo, por exemplo, as misturas *cis/trans* podem ser resolvidas por cromatografia nos isômeros *cis* e *trans* destes, os compostos e intermediários obtidos que ocorrem como racematos podem ser separados por métodos conhecidos por si próprios (cf. Allinger N. L. e Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) em seus antípodas óticos e compostos ou intermediários com pelo menos 2 átomos de carbono assimétricos podem ser resolvidos em seus diastereômeros com base em suas diferenças físico-químicas empregando-se métodos conhecidos por si próprios, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracional, e, se 15 estes compostos são obtidos em forma racêmica, eles podem subsequentemente ser resolvidos nos enantiômeros como mencionados acima.

20 Os enantiômeros são preferivelmente separados por separação de coluna em fases quirais ou por recristalização de um solvente opcionalmente ativo ou por reação com uma substância opcionalmente ativa que 25 forma sais ou derivados tais como, por exemplo, ésteres ou amidas com o composto racêmico, particularmente ácidos e os derivados ativados ou álcoois destes, e separação de mistura diastereomérica de sais ou derivados desse modo obtidos, por exemplo, com base em suas diferenças em solubilidade, embora os antípodas livres possam ser liberados a partir dos derivados ou sais diastereoméricos puros pela ação de agentes adequados. Ácidos opcionalmente ativos em comum uso são, por exemplo, as formas D e L 30 de ácido tartárico ou ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido

málico, ácido mandélico, ácido canforsulfônico, ácido glutâmico, ácido aspártico ou ácido quínico. Um álcool opcionalmente ativo pode ser, por exemplo, (+) ou (-)-mentol e um grupo acila opcionalmente ativo em amidas, por exemplo, pode ser um (+)-ou (-)-mentiloxicarbonila.

- 5 Além disso, os compostos e intermediários da presente invenção podem ser convertidos nos sais destes, particularmente para uso farmacêutico nos sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Ácidos que podem ser empregados para este propósito incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido lático, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maléico.
- 10 15

Os compostos de acordo com a invenção são vantajosamente também obtidos empregando-se os métodos descritos nos exemplos que seguem, que podem também ser combinados para este propósito com métodos conhecidos pelo homem experiente na literatura, por exemplo, particularmente os métodos descritos em WO 98/31697, WO 01/27128, WO 02/083066, WO 03/099836 e WO 2004/063209.

No texto anterior e seguinte, átomos de H de grupos hidroxila não são explicitamente mostrados em todos os casos em fórmulas estruturais.

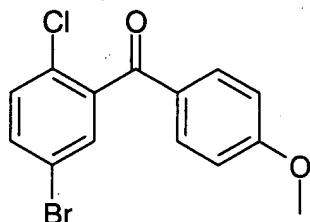
- 20 Os Exemplos que seguem são destinados a ilustrar a presente invenção sem restringi-la. No caso em que a pressão é indicada na unidade "Torr", os valores correspondentes podem ser convertidos em unidades SI empregando-se 1 torr = 133,322 Pa. os termos "temperatura local" ou "temperatura ambiente" denotam uma temperatura de cerca de 20°C.

- 25 Ac acetila,
 Bu butila,
 Et etila,
 EtOAc etilacetato,
 i-Pr iso-propila,
 30 Me metila,
 MeOH metanol,
 MTBE metil-*terc*butiléter,

THF tetraidrofurano.

Procedimentos Experimentais:

EXEMPLO I



(5-bromo-2-chloro-fenil)-(4-metóxi-fenil)-metanona

- 5 38,3 ml de cloreto de oxalila e 0,8 ml de dimetilformamida são adicionados a uma mistura de 100 g de ácido 5-bromo-2-chloro-benzóico em 500 mL de diclorometano. A mistura de reação é agitada durante 14 horas, em seguida filtrada e separada de todos constituintes voláteis em um evaporador giratório. O resíduo é dissolvido em 150 mL de diclorometano, a solução resultante é resfriada para -5°C, e 46,5 g de anisol são adicionados. Em seguida 51,5 g de tricloreto de alumínio são adicionados em bateladas de modo que a temperatura não exceda a 5°C. A solução é agitada por mais 1 hora a 1 a 5°C e em seguida despejada sobre gelo moído. A fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída três vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 1 M de ácido clorídrico aquoso, duas vezes com solução de hidróxido de sódio a 1 M, e com salmoura. A fase orgânica é secada, o solvente é removido em vácuo, e o resíduo é recristalizado em etanol.
- 10 Produção: 86,3 g de (64% de teoria)
- 15 Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao Exemplo I:

(1) (5-bromo-2-chloro-fenil)-(4-(R)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona

- A reação é realizada de acordo com o procedimento descrito acima a não ser que 2 equivalentes de tricloreto de alumínio sejam usados. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente após a adição de tricloreto de alumínio.

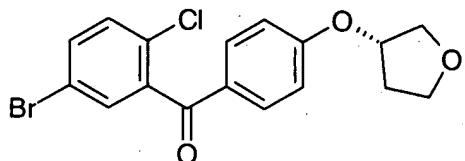


Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 382/384/386 (Br+Cl) [M+H]⁺

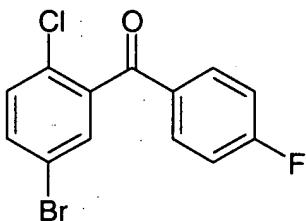
(2) (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-(S)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona

A reação é realizada de acordo com o procedimento descrito acima a não ser que 2 equivalentes de tricloreto de alumínio sejam usados.

- 5 A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente após a adição de tricloreto de alumínio.



EXEMPLO II



(5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona

Variante A:

- 10 8,7 mL de cloreto de oxalila e 0,3 mL de dimetilformamida são adicionados a uma mistura de 24 g de ácido 5-bromo-2-cloro-benzóico em 150 mL de diclorometano. A mistura de reação é agitada durante 14 horas, em seguida filtrada e separada de todos constituintes voláteis em um evaporador giratório. O resíduo é dissolvido em 105 mL de fluorobenzeno e aquecido para 85°C. Em seguida 13,3 g de tricloreto de alumínio são adicionados em batelada e a mistura resultante é agitada durante 16 horas a 85°C. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação é despejada sobre uma mistura de 300 g de gelo moído e 100 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura resultante é extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são lavados com 1 M de solução de hidróxido de sódio aquoso, 1 M de ácido clorídrico aquoso e salmoura. Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente é removido em vácuo. O resíduo
- 15
- 20

solidificado é lavado com éter de petróleo e secado em vácuo.

Produção: 25,0 g de (80% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 313/315/317 (Br+Cl) [M+H]⁺

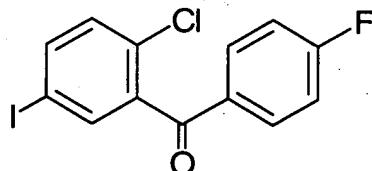
Variante B:

5 A uma solução de 9,42 g de ácido 5-bromo-2-cloro-benzóico em 40 mL de fluorobenzeno e 0,1 mL de *N,N*-dimetilformamida são adicionados 4 mL de cloreto de oxalila a 0 a 10°C. A solução é agitada a cerca de 20°C durante 2 horas. A quantidade em excesso de cloreto de oxalila é evapora-
da. O resíduo é diluído em 38 mL de fluorobenzeno e 5,87 g de cloreto de
10 alumínio são adicionados a 0°C em cinco porções. A solução é agitada a 80°C durante 5 horas e saciada com 60 mL de água a 0 a 25°C. O produto é extraído em 50 mL de isopropilacetato e lavado duas vezes com 40 mL de 3% em peso de salmoura. O solvente é removido em evaporação e o produ-
to é cristalizado a partir de heptano e água.

15 Produção: 11,94 g de (92,4% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 314/316 (Cl) [M+H]⁺

EXEMPLO III



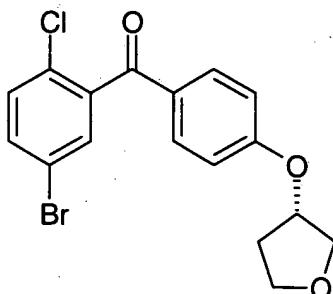
(2-Chloro-5-iodo-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona

A uma solução de 48,94 g de ácido 2-chloro-5-iodo-benzóico em
20 180 mL de fluorobenzeno e 0,3 mL de *N,N*-dimetilformamida foram adiciona-
dos 16,2 mL de cloreto de oxalila a 0 a 10°C. A solução é agitada a cerca de
20°C durante 2 horas. A quantidade em excesso de cloreto de oxalila é eva-
porada. O resíduo é diluído em 166 mL de fluorobenzeno e 25,93 g de clore-
to de alumínio são adicionados a 0°C em cinco porções. A solução é agitada
25 a 75°C durante 1,5 hora e saciada com 300 mL de água a 0 a 25°C. O pro-
duto é extraído em 300 mL de isopropilacetato e lavado com duas vezes de
200 mL de salmoura (3% em peso). O resíduo de água e solvente é removi-
do em evaporação.

Produção: 60,56 g de (95% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 361/363 (Cl)[M+H]⁺

EXEMPLO IV



(5-bromo-2-chloro-fenil)-(4-(S)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona

Variante A:

- 5 A uma solução de 8,1 g de (S)-3-hidróxi-tetraidrofurano em 200 ml de dimetilformamida são adicionados 10,3 g de *terc*-butóxido de potássio. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e em seguida 24,0 g de (5-bromo-2-chloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona são adicionados então com resfriamento em um banho de água de modo que a temperatura da solução permaneceu abaixo de 35°C. A mistura de reação é agitada durante 14 horas em temperatura ambiente e em seguida diluída com 1000 mL de água. A mistura resultante é extraída com acetato de etila e os extratos combinados são lavados com água e salmoura. Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente é removido e o resíduo é recristalizado a 10
- 15 partir de etanol.

Produção: 22,5 g de (77% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 382/384/386 (Br+Cl) [M+H]⁺

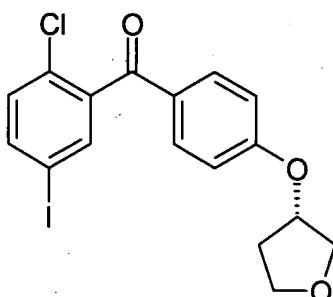
Variante B:

- A uma solução de 19,00 g de (5-bromo-2-chloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona em 60 mL de tetraidrofurano e 5,87 g de (S)-3-hidroxitetraidrofurano são adicionados 9,60 g de *terc*-butóxido de potássio em 90 mL de tetraidrofurano a 0 a 5°C. A solução é agitada a 10°C durante 0,5 hora. A reação é saciada com 60 mL de água e 40 mL de éter de *terc*-butila de metila a 0 a 25°C. O produto é lavado com 80 mL de salmoura (3% 25 em peso). O solvente é removido em evaporação e cristalizado em 135 mL de 2:1 de isopropilacetato/água.

Produção: 20,1 g de (87% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 382/384 (Cl) [M+H]⁺

EXEMPLO V



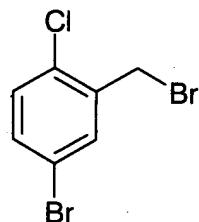
(2-Chloro-5-iodo-fenil)-{4-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oxi]-fenil}-metanona

A uma solução de 60,56 g de (2-cloro-5-iodo-fenil)-(4-fluorofenil)-metanona em 170 mL de tetrahidrofurano e 16,46 g de (S)-3-hidroxitetrahidrofurano são adicionados 26 g de *terc*-butóxido de potássio em 250 mL de tetrahidrofurano a 0 a 5°C. A solução é agitada a 10°C durante 0,5 hora. A reação é saciada com 170 mL de água e 170 mL de éter de *terc*-butila de metila a 0 a 25°C. O produto é lavado com 170 mL de salmoura (3% em peso). O solvente é removido em evaporação e cristalizado em 220 mL de iso-propilacetato.

Produção: 65,1 g de (90% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 428/430 (Cl) [M+H]⁺

EXEMPLO VI



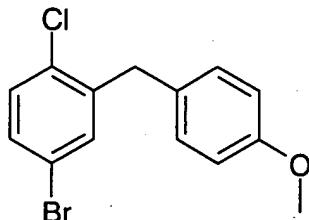
15 4-bromo-2-bromometil-1-cloro-benzeno

4,0 g de N-bromossuccinimida são lentamente adicionados a uma solução de 5,0 g de 4-bromo-1-cloro-2-hidroximetil-benzeno e 5,9 g de trifenilfosfina em 50 mL de tetrahidrofurano resfriado para 5°C. Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente o precipitado é filtrado, e o solvente é eliminado em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (cicloexano/acetato de etila 50:1).

Produção: 4,9 g de (76% de teoria)

Espectro de Massa (EI): m/z = 282/284/286 (Br+Cl) [M]⁺

EXEMPLO VII

4-bromo-1-chloro-2-(4-metóxi-benzil)-benzeno

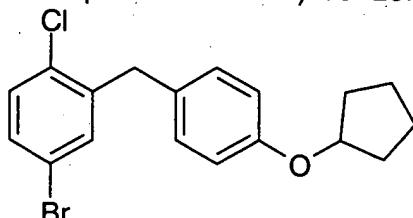
- Uma solução de 86,2 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-metóxi-fenil)-metanona e 101,5 mL de trietilsilano em 75 mL de diclorometano e 150 mL de acetonitrilo é resfriada para 10°C. 50,8 mL de eterato de trifluoreto de boro são adicionados de modo que a temperatura não exceda a 20°C. A solução é agitada durante 14 horas em temperatura ambiente, antes de mais 9 mL de trietilsilano e 4,4 mL de eterato de trifluoreto de boro serem adicionados. A solução é agitada por mais 3 horas a 45 a 50°C e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. Uma solução de 28 g de hidróxido de potássio em 70 mL de água é adicionada, e a mistura resultante é agitada durante 2 horas. Em seguida a fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída três vezes com diisopropiléter. As fases orgânicas combinadas são lavadas duas vezes com solução de hidróxido de potássio a 2 M e uma vez com salmoura e em seguida secadas sobre sulfato de sódio. Após o solvente ser removido, o resíduo é lavado com etanol e secado a 60°C.

Produção: 50,0 g de (61% de teoria)

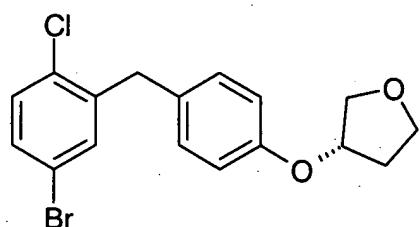
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 310/312/314 (Br+Cl) [M+H]⁺

- Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao
20 Exemplo VII:

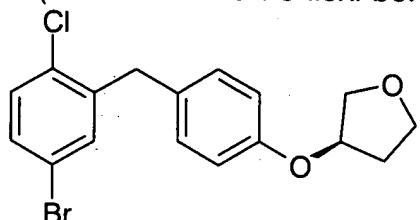
(1) 4-bromo-1-chloro-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno



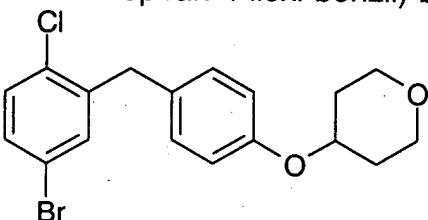
(2) (S)-4-bromo-1-chloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno



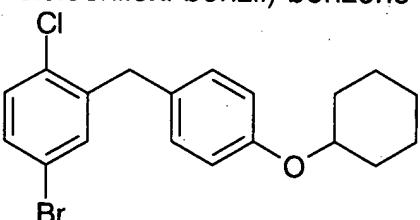
(3) (R)-4-bromo-1-chloro-2-(4-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno



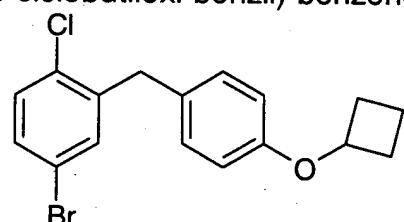
(4) 4-bromo-1-chloro-2-(4-tetrahydropiran-4-ilóxi-benzil)-benzeno



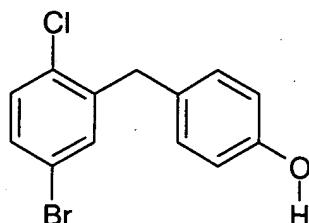
(5) 4-bromo-1-chloro-2-(4-cicloexilóxi-benzil)-benzeno



(6) 4-bromo-1-chloro-2-(4-ciclobutilóxi-benzil)-benzeno



5 EXEMPLO VIII



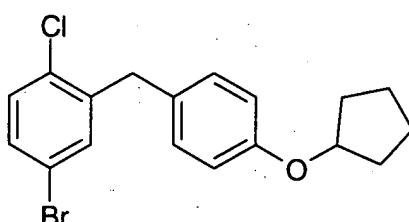
4-(5-bromo-2-chloro-benzil)-fenol

Uma solução de 14,8 g de 4-bromo-1-chloro-2-(4-metóxi-benzil)-benzeno em 150 mL de diclorometano é resfriada em banho de gelo. Em

- seguida 50 mL de uma solução de tribrometo de boro a 1 M em diclorometano são adicionados, e a solução é agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A solução é em seguida resfriada no banho de gelo novamente, e solução de carbonato de potássio saturado é adicionada em gotas. Em temperatura ambiente a mistura é ajustada com 1 M de ácido clorídrico aquoso para um pH de cerca de 1, a fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída mais três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio, e o solvente é removido completamente.
- 5 10 Produção: 13,9 g de (98% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁻): m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

EXEMPLO IX



4-Bromo-1-chloro-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno

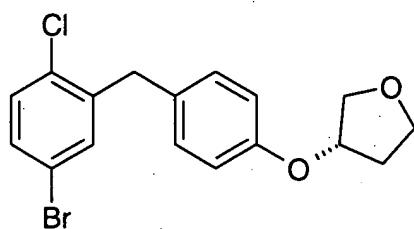
- A uma mistura de 40,0 g de 4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenol e 15 71,0 g de carbonato de césio em 300 mL de etanol são adicionados 23 mL de iodociclopentano. A mistura é agitada a 60°C durante a noite e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. O etanol é evaporado, e água é adicionada ao resíduo. A mistura resultante é extraída com acetato de etila, os extratos combinados são secados sobre sulfato de sódio, e o solvente é 20 removido. O resíduo é filtrado através de sílica gel (cicloexano/acetato de etila 100:1->10:1).

Produção: 34,4 g de (70% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 364/366/368 (Br+Cl) [M]⁺

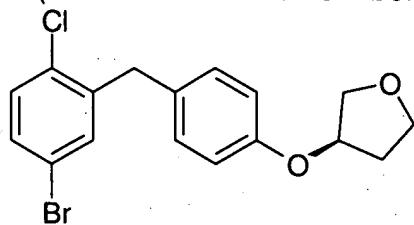
- Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao
25 Exemplo IX:

(1) (S)-4-bromo-1-cloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno



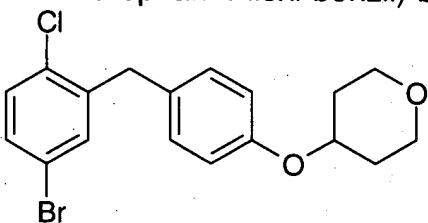
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 366/368/370 (Br+Cl) [M+H]⁺

(2) (*R*)-4-bromo-1-chloro-2-(4-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

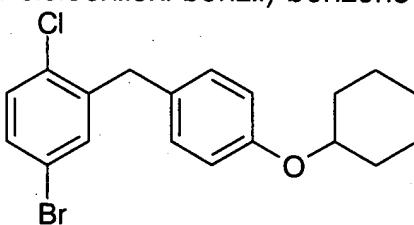


Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 366/368/370 (Br+Cl) [M]⁺

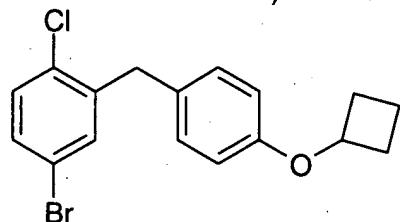
(3) 4-bromo-1-chloro-2-(4-tetrahydropiran-4-ilóxi-benzil)-benzeno



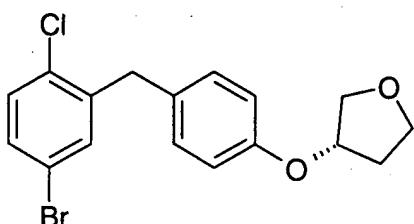
5 (4) 4-bromo-1-chloro-2-(4-cicloexilóxi-benzil)-benzeno



(5) 4-bromo-1-chloro-2-(4-ciclobutilóxi-benzil)-benzeno



EXEMPLO X



(S)-4-bromo-1-chloro-2-(4-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

Variante A:

A uma suspensão de 250 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona em 1,33 L de acetonitrilo e 314 mL de trietilsilano são adicionados 93 mL de eterato de dietila de trifluoreto de boro a 20°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é saciado com 1,5 L de solução de hidróxido de sódio a 1,5 M a 0 a 20°C. O solvente é removido em evaporação e o resíduo é diluído com 1,3 L de éter de *terc*-butila de metila. O produto é lavado com 1,2 L de NaOH a 0,1 M seguido por 1 L de água. O solvente é removido em evaporação e mais do trietilsilanol é removido sob destilação de tolueno.

Produção: 218 g de (90% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 368/370 (Cl) [M+H]⁺

Variante B:

A uma suspensão de 50,00 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona em 260 mL de acetonitrilo e 34,68 g de dimetiletilsilano são adicionados 20,45 g de eterato de dietila de trifluoreto de boro a 20°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é saciado com 290 mL de solução de hidróxido de sódio a 1,5 M a 0 a 20°C. O solvente é removido em evaporação e o resíduo é diluído com 260 mL de éter de *terc*-butila de metila. O produto é lavado com 240 mL de NaOH a 0,1 M seguido por 200 mL de água. O solvente é removido em evaporação e a maior parte de dimetiletilsilanol é removido na destilação de heptano.

Produção: 45,76 g de (95% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 368/370 (Cl) [M+H]⁺

Variante C:

A uma suspensão de 1,91 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona e 0,38 g de boroidreto de sódio em 10 mL de cloreto de metileno (ou fluorobenzeno alternativamente) são adicionados 5,92 g de ácido trifluoroacético a 0°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas e saciada com 20 mL de água e 20 mL de MTBE a 0 a 20°C. O produto é lavado com 20 mL de água. O solvente é removido em

evaporação.

Produção: 1,6 a 1,75 g de (87 a 95% de teoria)

Variante D:

A uma suspensão de 1,91 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona e 0,8 g de boroidreto de sódio em 10 mL de acetato de isopropila são adicionados 11,4 g de ácido trifluoroacético a 0°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas e saciada com 20 mL de água e 20 mL de MTBE a 0 a 20°C. O produto é lavado com 20 mL de água. O solvente é removido em evaporação.

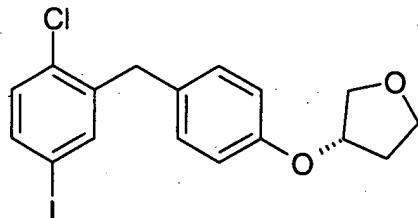
10 Produção: 1,6~1,75 g de (87~95% de teoria)

Variante E:

A uma solução de 0,19 g de (5-bromo-2-cloro-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona em 5 mL de tetraidrofurano é adicionado 0,04 g de boroidreto de sódio a 20°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas e o solvente é trocado para 5 mL de cloreto de metileno. À suspensão são adicionados 0,35 mL de solução de cloreto de metileno de tricloreto de boro, 0,02 mL de água e 0,24 mL de ácido trifluoroacético a 0°C, respectivamente. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e saciada com 10 mL de água e 10 mL de MTBE a 0 a 20°C. O produto é lavado com 10 mL de água. O solvente é removido em evaporação.

Produção: 0,18 g (97% de teoria)

EXEMPLO XI



(S)-4-iodo-1-chloro-2-(4-tetrahydrofuran-3-iloxi-benzil)-benzeno

Variante A:

25 A uma suspensão de 63,12 g de (2-cloro-5-iodo-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona em 300 mL de acetonitrilo e 40,14 g de dimetiletilsilano são adicionados 23,66 g de eterato de dietila de trifluoreto de boro a 10°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas. A reação é

saciada com 350 mL de solução de hidróxido de sódio a 1,5 M a 0 a 20°C. O produto é diluído em 200 mL de acetato de etila. O produto é lavado com 200 mL de água. O solvente é removido em evaporação e cristalizado em 1:2 de acetonitrilo/água.

5 Produção: 54,9 g (90% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 414/416 (Cl)[M+H]⁺

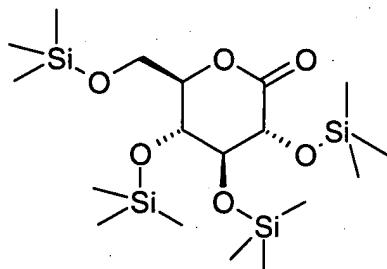
Variante B:

A uma solução de 0,22 g de (2-cloro-5-iodo-fenil)-{4-[(S)-(tetraidro-furan-3-il)óxi]-fenil}-metanona em 5 mL de tetraidrofurano é adicionado 0,04 g de boroidreto de sódio a 20°C. A solução é agitada a 20°C durante 16 horas e o solvente é trocado para 5 mL de cloreto de metíleno. À suspensão são adicionados 0,35 mL de solução de cloreto de metíleno de tricloreto de boro a 1 M, 0,02 mL de água e 0,24 mL de ácido trifluoroacético a 0°C, respectivamente. A mistura é agitada a 20°C durante 4 horas e saciada com 10 mL de água e 10 mL de MTBE a 0 a 20°C. O produto é lavado com 10 mL de água. O solvente é removido em evaporação e cristalizado em 1:2 de acetonitrilo/água.

Produção: 0,18 g (86% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 414/416 (Cl)[M+H]⁺

20 EXEMPLO XII



2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-D-glucopyranose

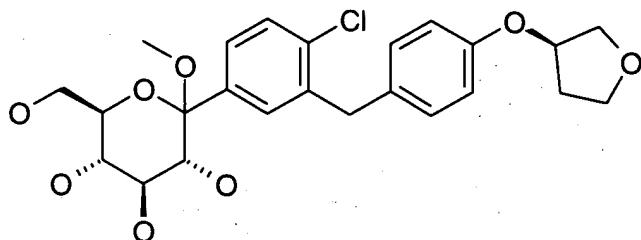
Uma solução de 20 g de D-glicono-1,5-lactona e 98,5 ml de N-metilmorfolina em 200 mL de tetraidrofurano é resfriada para -5°C. Em seguida 85 ml de trimetilsililcloreto são adicionados em gotas de modo que a temperatura não exceda a 5°C. A solução é em seguida agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, 5 horas a 35°C e novamente durante 14 horas em temperatura ambiente. Após a adição de 300 mL de tolueno a solu-

ção é resfriada em um banho de gelo, e 500 mL de água são adicionados de modo que a temperatura não exceda a 10°C. A fase orgânica é em seguida separada e lavada com solução de fosfato de diidrogênio de sódio aquoso, água, e salmoura. O solvente é removido em vácuo, o resíduo é absorvido em 250 mL de tolueno, e o solvente é novamente removido completamente.

Produção: 52,5 g (aprox. 90% puro)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 467 [M+H]⁺

EXEMPLO XIII



1-Chloro-4-(1-methoxy-D-glucopyranos-1-yl)-2-(4-(R)-tetrahydrofuran-3-oxyl-

10 benzil)-benzeno

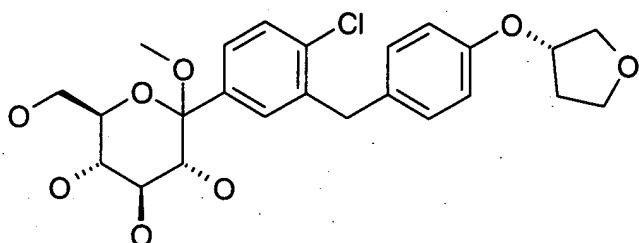
Uma solução de 5,40 g de (R)-4-bromo-1-cloro-2-(4-tetrahidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno em 85 mL de dietiléter seco é resfriada para -78°C sob argônio. 18,5 mL de uma solução de *terc*-butillítio a 1,7 M em pentano são lentamente adicionados em gotas à solução resfriada, e em seguida a solução é agitada durante 45 minutos a -78°C. Em seguida uma solução fria -78°C de 7,50 g de (aproximadamente 90% puro) de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona em 35 mL de dietiléter é adicionada através de uma agulha de transferência. A solução resultante é agitada durante 2 horas a -78°C, e em seguida uma solução de 2,5 ml de ácido metanossulfônico em 65 mL de metanol são adicionados. O banho de resfriamento é removido, e a solução é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. A solução é em seguida neutralizada com hidrogencarbonato de sódio sólido, a maior parte do solvente é removida, e solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquosa é adicionada ao resíduo. A mistura resultante é extraída com acetato de etila, os extractos combinados são secados sobre sulfato de sódio, e o solvente é removido para fornecer o produto bruto que é submetido à redução sem outra purificação.

Produção: 6,95 g (produto bruto)

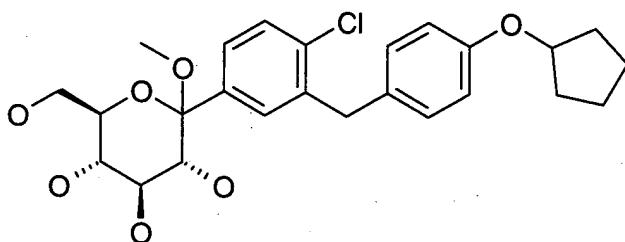
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 503/505 (Cl) [M+Na]⁺

Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao Exemplo XIII:

- 5 (1) 1-Cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(S)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

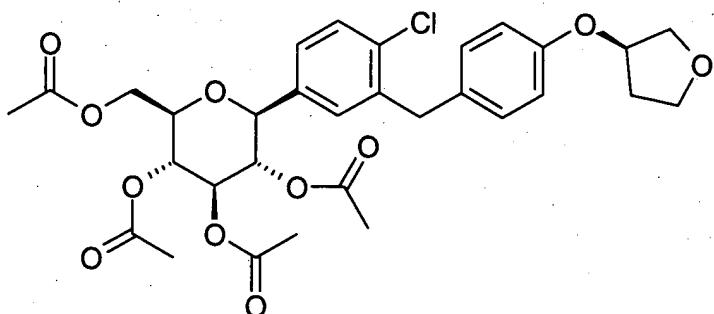


- (2) 1-Cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno



Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 501/503 (Cl) [M+Na]⁺

EXEMPLO XIV



- 10 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(R)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

Uma solução de 6,95 g de 1-cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(R)-tetraidrofuranilóxi-benzil)-benzeno e 4,7 mL de trietilsilano em 40 mL de diclorometano e 80 ml de acetonitrilo é resfriada para -10°C. Em seguida 1,25 mL de eterato de trifluoreto de boro é adicionado em gotas de modo que a temperatura da solução permaneça abaixo de 0°C. A solução é agitada durante 3 horas em um banho de gelo. Solução de carbonato de hi-

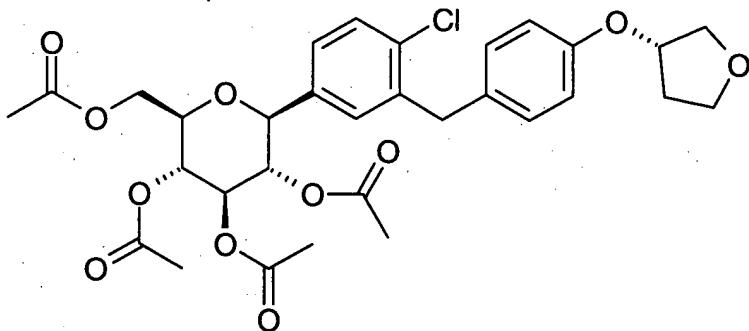
drogênio de sódio aquoso é adicionada, e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio, o solvente é removido, e o resíduo é absorvido em 80 mL de diclorometano. Em seguida 8,5 mL de piridina, 7,8 mL de anidrido acético e 100 mg de 4-dimetilaminopiridina são adicionados. A solução é agitada durante 1 hora em temperatura ambiente e em seguida diluída com água. A mistura é extraída com diclorometano, a fase orgânica é lavada com ácido clorídrico a 1 M e secada sobre sulfato de sódio. Após o solvente ser removido, o resíduo é recristalizado a partir de etanol para fornecer o produto como cristais brancos.

Produção: 2,20 g (25% de teoria)

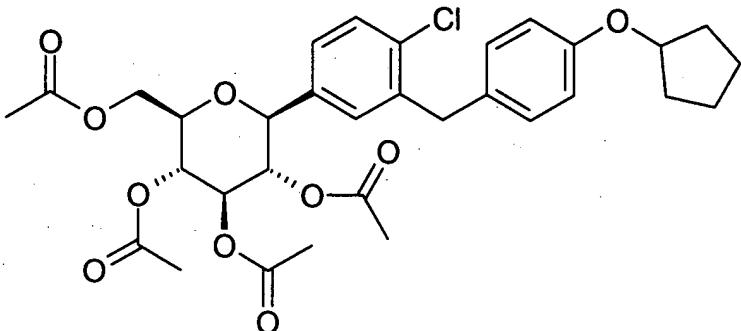
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 619/621 (Cl) [M+H]⁺

Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao Exemplo XIV:

- 15 (1) 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(S)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

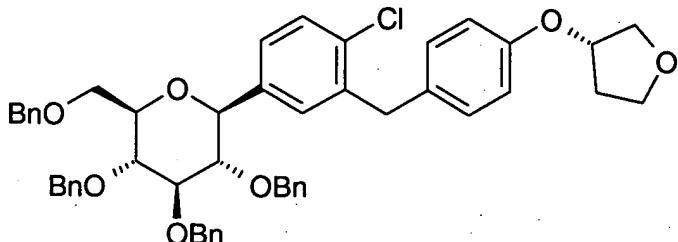


- (2) 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno



Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 640/642 (Cl) [M+Na]⁺

EXEMPLO XV



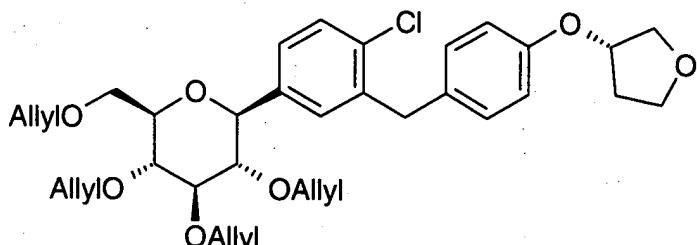
1-Chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-iloxi-benzil)-benzeno

Uma solução de 0,37 g de 1-cloro-4-(1-metóxi-2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-iloxi-benzil)-benzeno e 0,21 mL de trietilsilano em 2,5 mL de diclorometano e 7,5 ml de acetonitrilo é resfriada para -20°C. Em seguida 0,13 mL de eterato de trifluoreto de boro é adicionado em gotas durante 1 minuto. A mistura resultante é deixada aquecer para -10°C durante 1 hora. Solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso é adicionada, e a mistura resultante é extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer uma mistura de isômeros alfa e beta (relação alfa:beta aproximadamente de 1:3) como um óleo espesso em produção quantitativa.

Produção: 0,36 g (100% de teoria)

Especro de Massa (ESI⁺): m/z = 833/835 (Cl) [M+Na]⁺

EXEMPLO XVI



1-Chloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-allyl-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-

20 iloxi-benzil)-benzeno

Uma solução de 0,37 g de 1-cloro-4-(1-metóxi-2,3,4,6-tetra-O-allyl-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuraniloxi-benzil)-benzeno e 0,28 mL de trietilsilano em 2,5 mL de diclorometano e 7,5 ml de acetonitrilo é resfria-

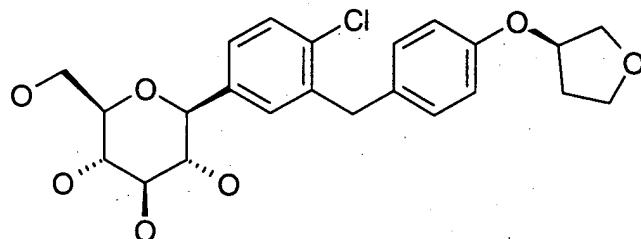
da para -20°C. Em seguida 0,16 mL de eterato de trifluoreto de boro é adicionado em gotas durante 1 minuto. A mistura resultante é deixada aquecer para -10°C durante 1 hora. Solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso é adicionada, e a mistura resultante é extraída com acetato de etila.

- 5 A fase orgânica é lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer uma mistura de isômeros alfa e beta (relação alfa:beta aproximadamente de 1:9) como um óleo espesso.

Produção: 0,30 g (85% de teoria)

- 10 Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 633/635 (Cl) [M+Na]⁺

EXEMPLO XVII



1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(R)-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno.

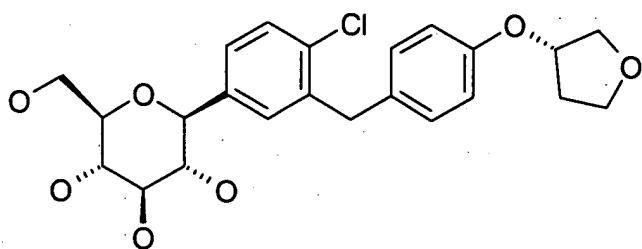
- A uma solução de 2,20 g de 1-cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-15 glucopyranos-1-il)-2-(4-(R)-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno em 30 mL de metanol são adicionados 4 mL de solução de hidróxido de potássio aquoso a 4 M. A solução é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida neutralizada com ácido clorídrico a 4 M. O metanol é evaporado, e o resíduo é diluído com salmoura e extraído com acetato de etila. Os extratos 20 orgânicos combinados são secados sobre sulfato de sódio, e o solvente é removido. O resíduo é cromatografado sobre sílica gel (diclorometano/metanol 1:0→4:1).

Produção: 1,45 g (90% de teoria)

- Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

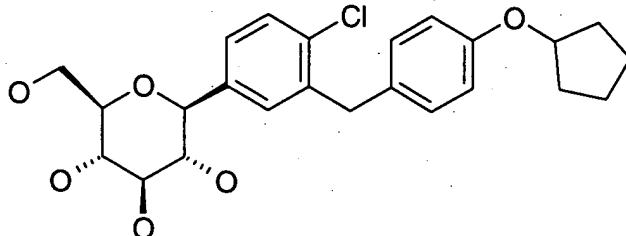
- 25 Os seguintes compostos podem ser obtidos analogamente ao Exemplo XVII:

- (1) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno



Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

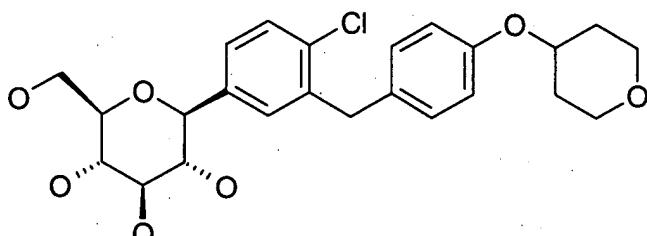
(2) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-cyclopentyloxybenzyl)-benzeno



Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 466/468 (Cl) [M+NH₄]⁺

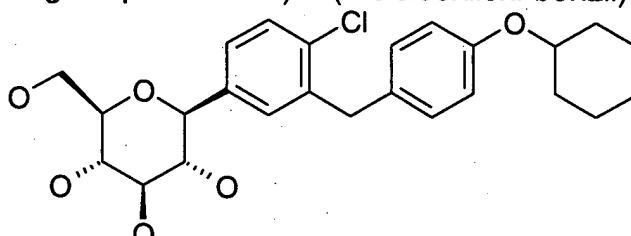
(3) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-tetrahydropiran-4-iloxibenzoil)-benzeno

5 benzeno



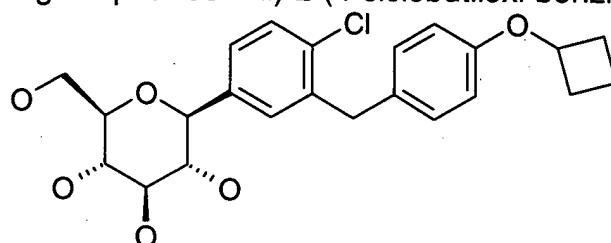
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 487/489 (Cl) [M+Na]⁺

(4) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-cyclohexylbenzyl)-benzeno



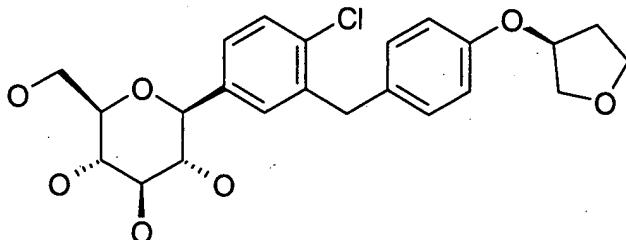
Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 480/482 (Cl) [M+NH₄]⁺

(5) 1-Chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-il)-2-(4-cyclobutylbenzyl)-benzeno



10 Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 452/454 (Cl) [M+NH₄]⁺

EXEMPLO XVIII



1-Chloro-4-(β -D-glucopyranos-1-il)-2-(4-(S)-tetrahydrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno

Variante A:

5 Etapa i)

A uma solução de 5,5 mL de $BuMgCl$ a 2,0 M em THF em 30 mL de tetraidrofurano são adicionados 12 mL de $BuLi$ a 2,5 M em hexano a -15 a -5°C e agitada a -10°C durante 20 minutos. 10,00 g de (S)-3-[4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenóxi]-tetraidrofuran em 10 mL de THF são adicionados a -10 a -23 a -20°C e agitados a -22°C durante 20 minutos. 20,32 g de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-gluco-piranona em 7 mL de THF são adicionados a -20 a -18°C. A reação é em seguida agitada a -20°C durante 1 hora e aquecida para -12°C em mais uma hora. 60 mL de 25% em peso de solução de NH_4Cl aquosa são adicionados para saciar a reação. 40 mL de MTBE são adicionados e a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com 30 mL de EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas.

Etapa ii)

O resíduo de etapa i) é dissolvido em 100 mL de MeOH e 0,52 g de $MeSO_3H$ e agitado a 43°C durante 4 horas. A reação é em seguida resfriada para 5°C e saciada com 20 mL de 10% em peso de solução aquosa de $NaHCO_3$. MeOH é destilado sob pressão reduzida e 25 mL de água e 25 mL de EtOAc são adicionados. A camada orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com 20 mL de EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas e concentradas até a secura.

Etapa iii)

O resíduo de etapa ii) foi dissolvido em 63 mL de MeCN e 43 mL de CH_2Cl_2 e resfriado para -20°C. 7,59 g de trietilsilano são adicionados, se-

guido por adição de 6,95 g de eterato de trifluoreto de boro. A reação é aquecida gradualmente de -20 a 10°C durante 2 horas. 40 g de 10% em peso de NaHCO₃ são adicionados para saciar a reação. Os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. 50 mL de acetato de isopropila e 12 mL de água são carregados e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto é filtrado e secado.

5 Produção: 13,5 g (55% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

Variante B:

10 Em vez de BuMgCl na etapa i) de variante A *i*-PrMgCl é usado. As etapas ii) e iii) são como na variante A.

Variante C:

Em vez de BuMgCl na etapa i) de variante A *i*-PrMgCl/LiCl é usado. As etapas ii) e iii) são como na variante A.

15 Variante D:

Etapa i)

A uma solução de 2,90 g de (S)-3-[4-(5-bromo-2-cloro-benzil)-fenóxi]-tetraidrofurano em 4 mL de THF a 0 a 20°C (ou alternativamente a 20°C), são lentamente carregados 8,4 mL de *i*-PrMgCl/LiCl a 1,0 M em THF.

20 A reação é agitada a 20°C durante 16 horas e resfriada para -23°C. 4,3 g de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsílil)-D-glucopiranona em 2 mL de THF são adicionados em gotas. A reação é em seguida agitada a -20°C durante 2 horas. Solução de NH₄Cl aquosa (25% em peso, 12 mL) é adicionada para saciar a reação. MTBE (8 mL) é adicionado e a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com EtOAc (30 mL). As fases orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄ e concentradas.

25 Etapa ii)

O resíduo de etapa i) é dissolvido em MeOH (20 mL) e MeSO₃H (260 mg, 2,8 mmols) e agitado a 43°C durante 3 horas. A reação é em seguida resfriada para 5°C e saciada com 10% em peso de solução aquosa de NaHCO₃ (12 mL). MeOH é destilado sob pressão reduzida e água (4 mL) e EtOAc (30 mL) são adicionados. A camada orgânica é separada, e a fase

aquosa é extraída com EtOAc (20 ml). As fases orgânicas combinadas são secadas e concentradas até a secura.

Etapa iii)

- O resíduo de etapa ii) é dissolvido em MeCN (17 mL) e CH₂Cl₂ (11 mL) e resfriado para -20°C. Trietilsilano (2,08 g, 17,9 mmols) é adicionado, seguido por adição de eterato de trifluoreto de boro (1,9 g, 13,4 mmols). A reação é aquecida gradualmente de -20 a 10°C durante 2 horas. NaHCO₃ a 10% (25 mL) é adicionado para saciar a reação. Solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. Acetato de isopropila (15 mL) e água (5 ml) são carregados e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto é filtrado e seco.

Produção: 0,91 g (27% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

Variante E:

15 Etapa i)

A uma solução de 2,90 g de (S)-3-[4-(5-iodo-2-cloro-benzil)-fenóxi]-tetraidrofurano em 4 mL de THF a -23°C, são lentamente carregados 8,4 mL de *i*-PrMgCl/LiCl a 1,0 M em THF. A reação é agitada a -22°C durante 20 minutos. 4,3 g de 2,3,4,6-tetracis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona em 2 mL de THF são adicionados em gotas. A reação é em seguida agitada a -20°C durante 2 horas. Solução de NH₄Cl aquosa (25% em peso, 12 mL) é adicionada para saciar a reação. MTBE (8 mL) é adicionado e a camada orgânica é separada. A camada aquosa é extraída com EtOAc (30 mL). As fases orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄ e concentradas.

25 Etapa ii)

O resíduo de etapa i) é dissolvido em MeOH (20 mL) e MeSO₃H (260 mg, 2,8 mmols) e agitado a 43°C durante 3 horas. A reação é em seguida resfriada para 5°C e saciada com 10% em peso de solução aquosa de NaHCO₃ (12 mL). MeOH é destilado sob pressão reduzida e água (4 mL) e EtOAc (30 mL) são adicionados. A camada orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com EtOAc (20 ml). As fases orgânicas combinadas são secadas e concentradas até a secura.

Etapa iii)

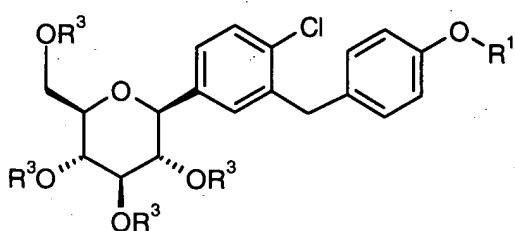
O resíduo de etapa ii) é dissolvido em MeCN (17 mL) e CH₂Cl₂ (11 mL) e resfriado para -20°C. Trietilsilano (2,08 g, 17,9 mmols) é adicionado, seguido por adição de eterato de trifluoreto de boro (1,9 g, 13,4 mmols).

- 5 A reação é aquecida gradualmente de -20 a 10°C durante 2 horas. 25 ml de 10% em peso de NaHCO₃ aquoso são adicionados para saciar a reação. Solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. Acetato de isopropila (15 mL) e água (5 ml) são carregados e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto é filtrado e secado.
- 10 Produção: 2,2 g (65% de teoria)

Espectro de Massa (ESI⁺): m/z = 451/453 (Cl)[M+H]⁺

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral I,

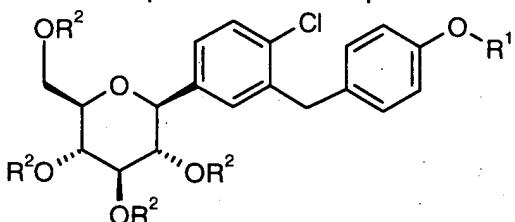


em que

5 R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

R³ denota hidrogênio;

caracterizado pelo fato de que em um composto de fórmula geral II



II

em que R¹ é definido como anteriormente e

10 R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b; com a condição de que pelo menos

15 um substituinte R² não seja hidrogênio;

R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro,

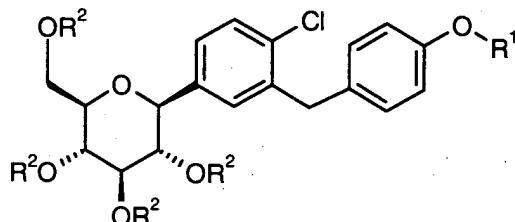
20 bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1;

os grupos R² protetores não sendo hidrogênio são clivados.

2. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral

II,



II

em que

R^1 denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R -tetraidrofuran-3-ila,

5 S -tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

R^2 independentemente um do outro denota hidrogênio, (C_{1-18} -alquil)carbonila, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C_{1-3} -alquil)-carbonila, aril- C_{1-3} -alquila, alila, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, em que dois grupos R^2 adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte

10 de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $CR^aOR^b-CR^aOR^b$;

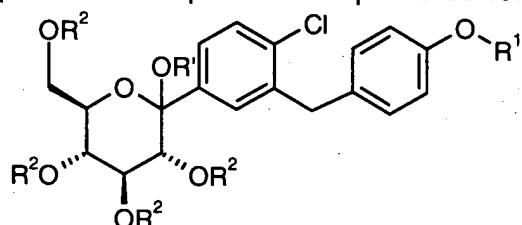
R^a , R^b , R^c independentemente um do outro denotam C_{1-4} -alquila, arila ou aril- C_{1-3} -alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

L_1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro,

15 bromo, C_{1-3} -alquila, C_{1-4} -alcóxi e nitro;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L_1 ;

caracterizado pelo fato de que um composto de fórmula geral III



III

20 em que R^1 e cada R^2 são definidos como anteriormente e

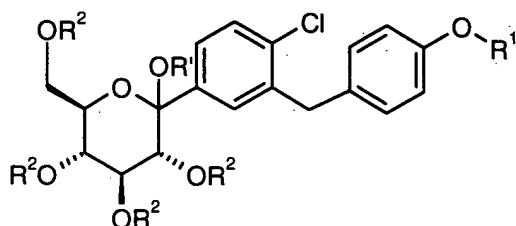
R' denota hidrogênio, C_{1-6} -alquila, (C_{1-4} -alquil)carbonila, (C_{1-4} -alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C_{1-3} -alquil)-carbonila;

ao mesmo tempo que o termo "arila" é definido como anteriormente;

é reagido com um agente de redução.

3. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral

III,



III

em que

R^1 denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,

5 S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

R^2 independentemente um do outro denota hidrogênio, (C_{1-18} -alquil)carbonila, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C_{1-3} -alquil)-carbonila, aril- C_{1-3} -alquila, alila, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, em que dois grupos R^2 adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte

10 de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $CR^aOR^b-CR^aOR^b$; e

R' denota hidrogênio, C_{1-6} -alquila, (C_{1-4} -alquil)carbonila, (C_{1-4} -alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C_{1-3} -alquil)-carbonila;

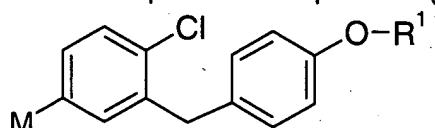
R^a , R^b , R^c independentemente um do outro denotam C_{1-4} -alquila, arila ou aril- C_{1-3} -alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou

15 polissubstituídos por halogênio;

L_1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C_{1-3} -alquila, C_{1-4} -alcóxi e nitro;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima, entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L_1 ;

20 caracterizado pelo fato de que um composto organometálico da fórmula VI



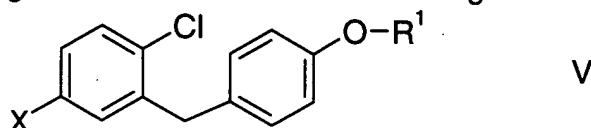
VI

em que R^1 é definido como anteriormente e M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I;

ou um derivado deste obtido por transmetaleração;

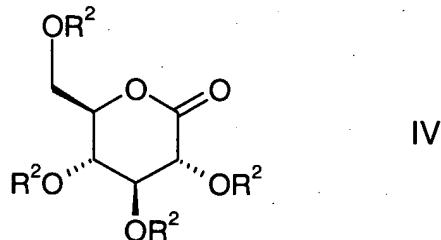
25 cujo composto da fórmula VI pode ser obtido por permuta de metal de halo-

gênio ou pela inserção de um metal na ligação de carbono-halogênio de um composto de halogênio-benzilbenzeno de fórmula geral V



em que R¹ é definido como anteriormente e X denota Br ou I;
e opcionalmente subsequente transmetalação, é adicionada a uma glicono-

5 lactona de fórmula geral IV

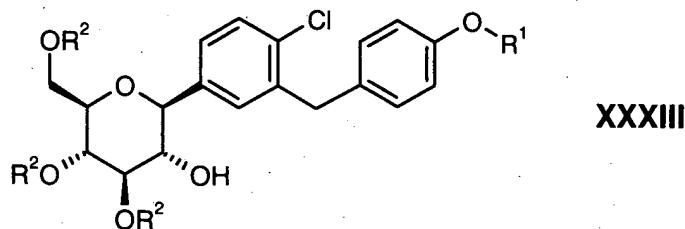


em que R² é como anteriormente definido,
em seguida o aduzido obtido é reagido com água ou um álcool R'-OH, onde

R' denota C₁₋₆-alquila, na presença de um ácido e opcionalmente o produto
obtido na reação com água em que R' denota H é convertido em uma sub-

10 seqüente reação com um agente de acilação no produto de fórmula III em
que R' denota (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, ou
aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, em que o termo "arila" é definido como anterior-
mente.

4. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral
15 XXXIII,



em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,
S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-
20 alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-
carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R²

adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $\text{CR}^a\text{OR}^b\text{-CR}^a\text{OR}^b$; e

$\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c$ independentemente um do outro denotam C_{1-4} -alquila, arila ou aril- C_{1-3} -alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou

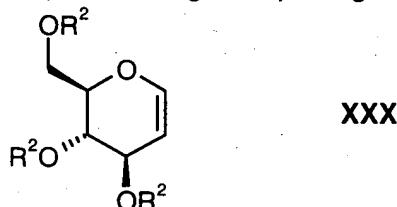
5 polissubstituídos por halogênio;

L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C_{1-3} -alquila, C_{1-4} -alcóxi e nitro;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou

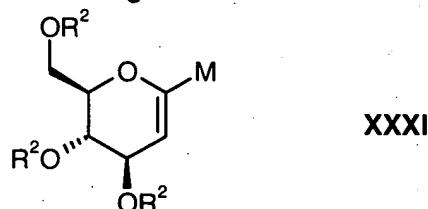
10 polissubstituídos com L1;

caracterizado pelo fato de que um D-glucal protegido da fórmula XXX



em que R^2 é definido como anteriormente;

é metalado para produzir um D-glucal metalado da fórmula XXXI



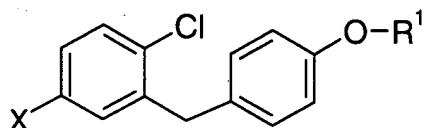
em que R^2 é definido como anteriormente e M denota lítio ou uma porção de

15 magnésio;

que é opcionalmente transmetalado para produzir um D-glucal metalado da fórmula XXXI, em que M denota uma porção de magnésio, zinco, índio, boro, estanho, silício ou cromo; e

o D-glucal metalado ou trans-metalado da fórmula XXXI é reagido com um

20 aglicon da fórmula V

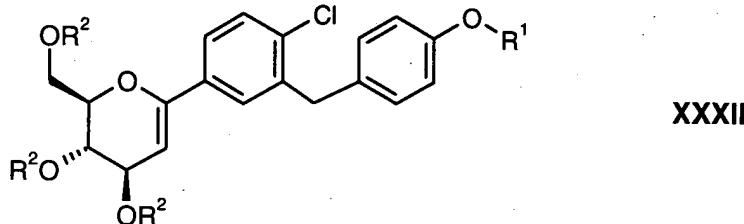


V

em que R^1 é definido como anteriormente e X denota um grupo de saída;

na presença de um catalisador de metal de transição

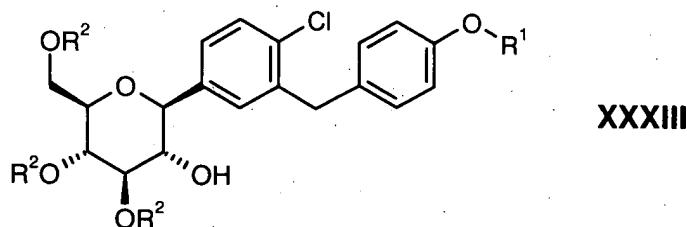
para produzir um derivado de glucal da fórmula XXXII



em que R¹ e R² são definidos como anteriormente; e

- o derivado de glucal da fórmula XXXII é convertido no produto da fórmula XXXIII pela adição de água à ligação dupla da porção de glucal, em particular por hidroboração da ligação dupla e subsequente clivagem da ligação carbono-boro ou por epoxidação ou diidroxilação da ligação dupla e subsequente redução da ligação carbono-oxigênio anomérica resultante.

5 5. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral XXXIII,



- 10 em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetradropiran-4-ila; e

R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-

- 15 carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b; e

R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou

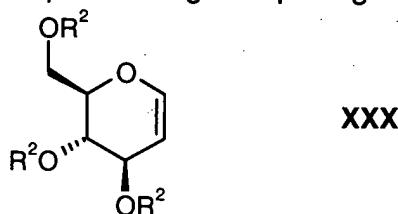
- 20 polissubstituídos por halogênio;

L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;

ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou po-

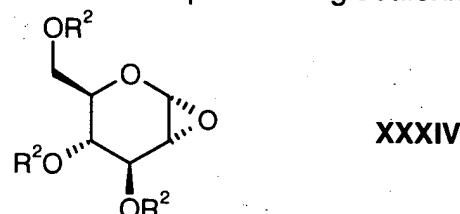
lissubstituídos com L1;

caracterizado pelo fato de que um D-glucal protegido da fórmula XXX

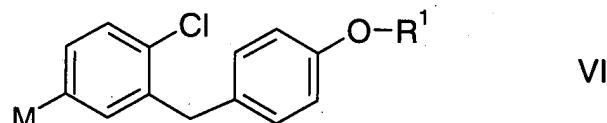


em que R² é definido como anteriormente;

é epoxidado para produzir o correspondente glucalóxido da fórmula XXXIV



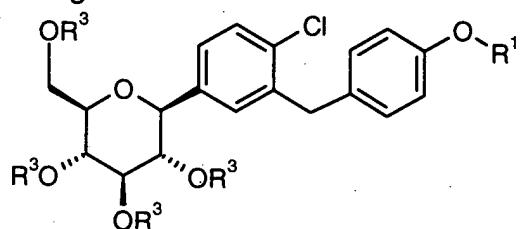
- 5 em que R² é definido como anteriormente; e
o glucalóxido da fórmula XXXIV é reagido com um aglicon metalado da fórmula VI



em que R¹ é definido como anteriormente e M denota uma porção de lítio, magnésio, zinco, índio, alumínio ou boro;

- 10 para produzir o produto da fórmula XXXIII.

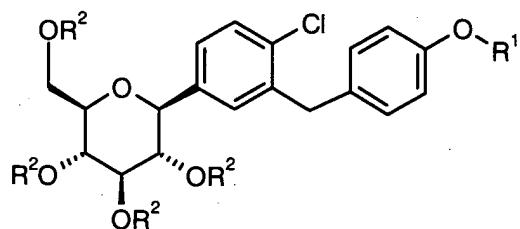
6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5 caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula geral XXXIII é transformado no composto de fórmula geral I



em que R¹ é definido como anteriormente e R³ denota H;

- 15 por clivagem dos grupos R² protetores não sendo hidrogênio.

7. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral II,



em que

R^1 denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

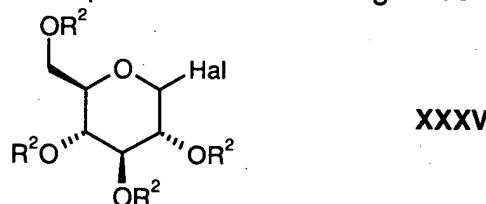
5 R^2 independentemente um do outro denota hidrogênio, (C_{1-18} -alquil)carbonila, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C_{1-3} -alquil)-carbonila, aril- C_{1-3} -alquila, alila, $R^aR^bR^cSi$, $CR^aR^bOR^c$, em que dois grupos R^2 adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $CR^aOR^b-CR^aOR^b$;

10 R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C_{1-4} -alquila, arila ou aril- C_{1-3} -alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

L_1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C_{1-3} -alquila, C_{1-4} -alcóxi e nitro;

15 ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, preferivelmente grupos fenila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L_1 ;

caracterizado pelo fato de que um derivado de glicose da fórmula XXXV

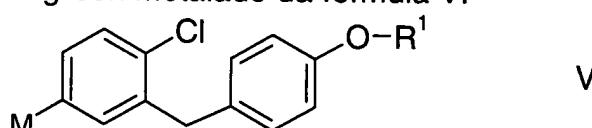


em que R^2 é definido como anteriormente e

Hal denota F, Cl, Br, C_{1-3} -alquilcarbonilóxi, C_{1-3} -alquilogoxicarbonilóxi ou C_{1-3} -

20 alquilóxi;

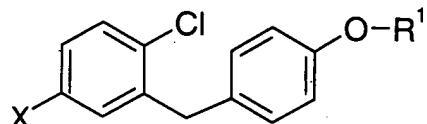
é reagido com um aglicon metalado da fórmula VI



em que R^1 é definido como anteriormente e M denota uma porção de lítio,

magnésio, zinco, índio ou boro;
para produzir o produto da fórmula II.

8. Processo para a preparação dos compostos de fórmula geral V,



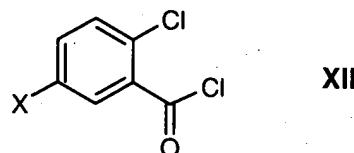
V

5 em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

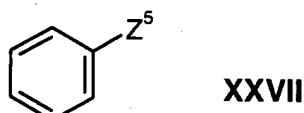
X denota um átomo de bromo ou um átomo de iodo;
caracterizado pelo fato de que um derivado de cloreto de benzoila da fórmula

10 XII



XII

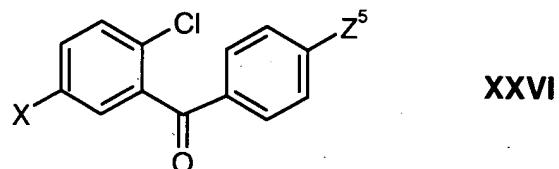
em que X é definido como acima; ou um derivado deste tal como um anidrido de benzoila, um éster ou um benzonitrilo;
é reagido com um halobenzeno da fórmula XXVII



XXVII

em que Z⁵ denota um átomo de flúor, cloro ou iodo;

15 na presença de um catalisador para obter um composto intermediário da fórmula XXVI

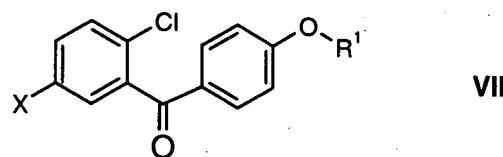


XXVI

em que X e Z⁵ são definidos como anteriormente; e

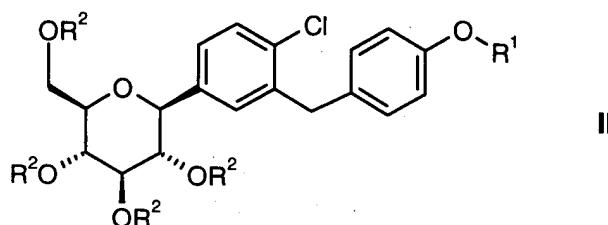
o composto intermediário da fórmula XXVI é reagido com R¹-OH, em que R¹ é definido como anteriormente, ou um ânion deste, na presença de uma base

20 se para produzir um derivado de benzofenona da fórmula VII

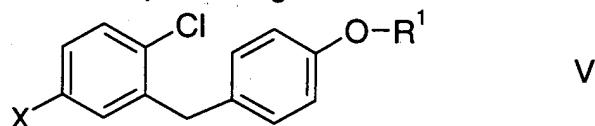


em que X e R¹ são definidos como anteriormente; e
o derivado de benzofenona da fórmula VII é reagido com um agente de redução na presença de um ácido Lewis para fornecer o composto da fórmula V como definido acima.

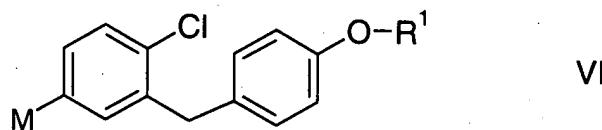
- 5 9. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral II,



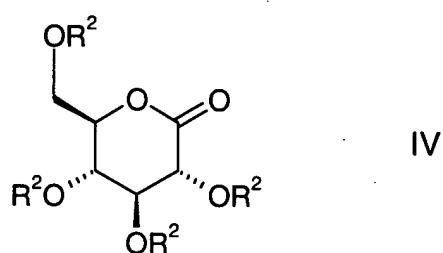
em que R¹ e R² são definidos como na reivindicação 2,
caracterizado pelo fato de que um aglicon da fórmula V



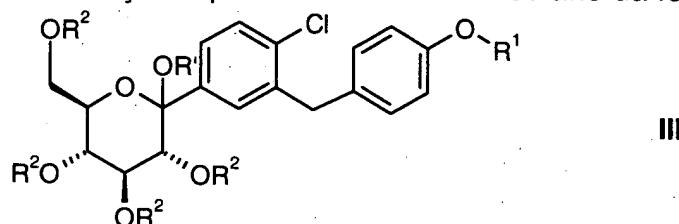
- 10 em que X e R¹ são definidos como na reivindicação 8, são obtidos por um processo de acordo com a reivindicação 8, e
o referido composto de fórmula geral V é transformado em um composto organometálico da fórmula VI



- em que R¹ é definido como anteriormente e M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I;
15 por uma permuta de metal de halogênio ou pela inserção de um metal na ligação de carbono-halogênio do composto de fórmula geral V, e opcionalmente subsequente transmetalação; e
o referido composto organometálico da fórmula VI é reagido com uma glicolactona de fórmula geral IV



em que R² é como anteriormente definido, de acordo com o processo de acordo com a reivindicação 3 para obter um intermediário da fórmula III,

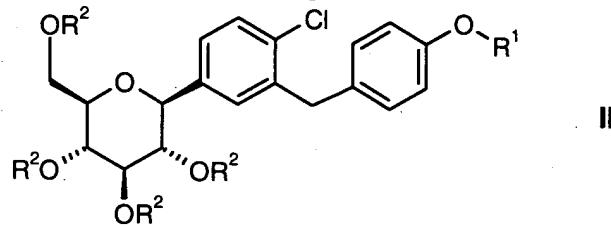


em que R², R' e R¹ são definidos como na reivindicação 3, e
o referido intermediário da fórmula III é reagido com um agente de redução
5 de acordo com a reivindicação 2, para obter o composto da fórmula II.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9 em que na fórmula II o R² substituinte denota hidrogênio, e na fórmula IV o R² substituinte denota um grupo de proteção como definido na reivindicação 3, e na fórmula III o R² substituinte tem o mesmo significado como na fórmula IV ou denota
10 hidrogênio.

11. Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, em que R¹ denota R-tetraidrofuran-3-ila ou S-tetraidrofuran-3-ila.

12. Composto de fórmula geral II



em que

15 R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R²

adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b , CR^aR^b ou $\text{CR}^a\text{OR}^b\text{-CR}^a\text{OR}^b$; com a condição de que pelo menos um substituinte R^2 não denote hidrogênio;

$\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c$ independentemente um do outro denotam C_{1-4} -alquila, arila ou aril- C_{1-3} -alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C_{1-3} -alquila, C_{1-4} -alcóxi e nitro; ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1,

13. Composto de fórmula geral II de acordo com a reivindicação

12, em que

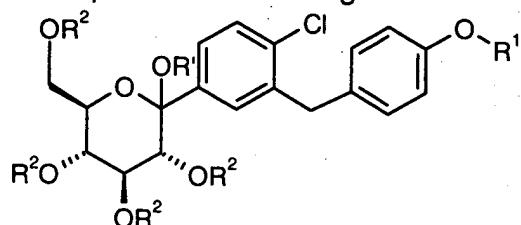
R^2 independentemente um do outro denota hidrogênio, (C_{1-4} -alquil)carbonila ou (C_{1-4} -alquil)oxicarbonila; com a condição de que pelo menos um substituinte R^2 não denote hidrogênio.

14. Composto de fórmula geral II de acordo com a reivindicação

12 selecionado do grupo consistindo em

1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(*R*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;
 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;
 1-Cloro-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno.

15. Composto de fórmula geral III



III

em que

R^1 denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, alila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte

5 de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b;

R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;

L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, 10 bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;

R' denota hidrogênio, C₁₋₆-alquila, (C₁₋₄-alquil)carbonila, (C₁₋₄-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila; ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1,

16. Composto de fórmula geral III de acordo com a reivindicação 15, em que

R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₄-alquil)carbonila ou (C₁₋₄-alquil)oxicarbonila.

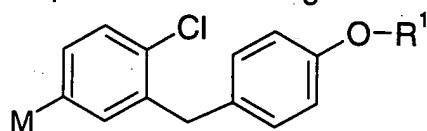
20 17. Composto de fórmula geral III de acordo com a reivindicação 15 selecionado do grupo consistindo em

1-Cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(R)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

25 1-Cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-(S)-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

1-Cloro-4-(1-metóxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno.

18. Composto de fórmula geral VI



VI

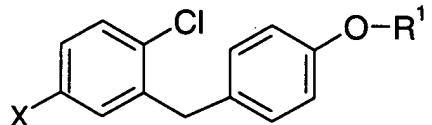
em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,

30 S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

M denota Li ou MgHal, em que Hal denota Cl, Br ou I.

19. Composto de fórmula geral V



V

em que

R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,

5 S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e

X denota Br ou I.

20. Composto da fórmula V de acordo com a reivindicação 19
selecionado do grupo consistindo em

4-bromo-1-cloro-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno;

10 (S)-4-bromo-1-cloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

(R)-4-bromo-1-cloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

4-bromo-1-cloro-2-(4-tetraidropiran-4-ilóxi-benzil)-benzeno;

4-bromo-1-cloro-2-(4-cicloexilóxi-benzil)-benzeno;

4-bromo-1-cloro-2-(4-ciclobutilóxi-benzil)-benzeno;

15 4-iodo-1-cloro-2-(4-ciclopentilóxi-benzil)-benzeno;

(S)-4-iodo-1-cloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

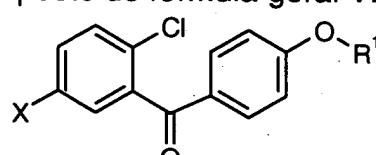
(R)-4-iodo-1-cloro-2-(4-tetraidrofuran-3-ilóxi-benzil)-benzeno;

4-iodo-1-cloro-2-(4-tetraidropiran-4-ilóxi-benzil)-benzeno;

4-iodo-1-cloro-2-(4-cicloexilóxi-benzil)-benzeno;

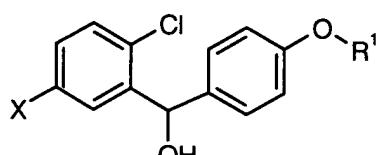
20 4-iodo-1-cloro-2-(4-ciclobutilóxi-benzil)-benzeno.

21. Composto de fórmula geral VII



VII

ou da fórmula XIX



XIX

em que

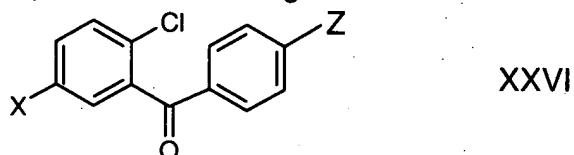
R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila,

S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
 X denota Br ou I.

22. Composto da fórmula VII de acordo com a reivindicação 21, selecionado do grupo consistindo em

- 5 (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-(*R*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona;
 (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-(*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona;
 (5-iodo-2-cloro-fenil)-(4-(*R*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona;
 (5-iodo-2-cloro-fenil)-(4-(*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi-fenil)-metanona.

23. Composto de fórmula geral XXVI



10 em que

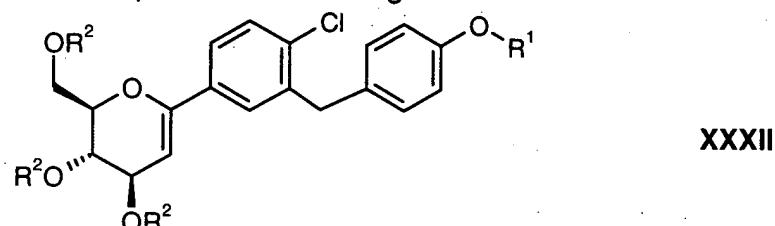
X denota Br ou I; e

Z denota hidróxi, flúor, cloro, bromo, iodo, C₁₋₄-alquil-sulfonilóxi, arilsulfonilóxi, aril-C₁₋₃-alquil-sulfonilóxi, di-(C₁₋₆-alquiloxy)-boroíla, di-hidróxi-boroíla, KF₃B, NaF₃B ou LiF₃B; e

15 L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
 ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1,

20 24. Composto da fórmula XXVI de acordo com a reivindicação 23, selecionado do grupo consistindo em
 (5-bromo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona;
 (5-iodo-2-cloro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanona

25. Composto de fórmula geral XXXII

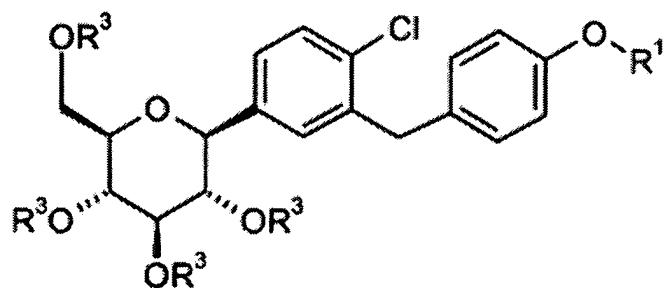


25 em que

- R¹ denota ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, R-tetraidrofuran-3-ila, S-tetraidrofuran-3-ila ou tetraidropiran-4-ila; e
- R² independentemente um do outro denota hidrogênio, (C₁₋₁₈-alquil)carbonila, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonila, arilcarbonila, aril-(C₁₋₃-alquil)-carbonila, aril-C₁₋₃-alquila, R^aR^bR^cSi, CR^aR^bOR^c, em que dois grupos R² adjacentes podem ser ligados um ao outro para formar um grupo em ponte de SiR^aR^b, CR^aR^b ou CR^aOR^b-CR^aOR^b;
- 5 R^a, R^b, R^c independentemente um do outro denotam C₁₋₄-alquila, arila ou aril-C₁₋₃-alquila, ao mesmo tempo que os grupos alquila podem ser mono- ou polissubstituídos por halogênio;
- 10 L1 independentemente um do outro é selecionado entre flúor, cloro, bromo, C₁₋₃-alquila, C₁₋₄-alcóxi e nitro;
- 15 ao mesmo tempo que pelos grupos arila mencionados na definição dos grupos acima entende-se grupos fenila ou naftila, que podem ser mono- ou polissubstituídos com L1.

P10608603-9

(1)

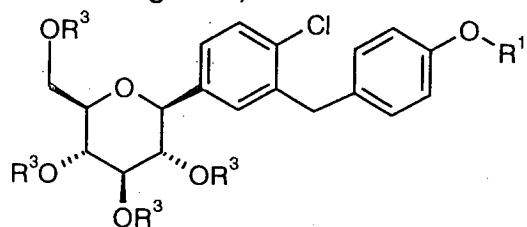


PI0608603-9

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZIL-BENZENO SUBSTITUÍDOS POR GLICOPIRANOSILA E INTERMEDIÁRIOS DELES".

5 A presente invenção refere-se a processos para a preparação dos compostos de fórmula geral I,



em que os grupos R¹ e R³ são definidos de acordo com a reivindicação 1. Além disso, estas invenções referem-se aos intermediários obtidos nesses processos.