



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 796858 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D521/00 A A61K031/41 B

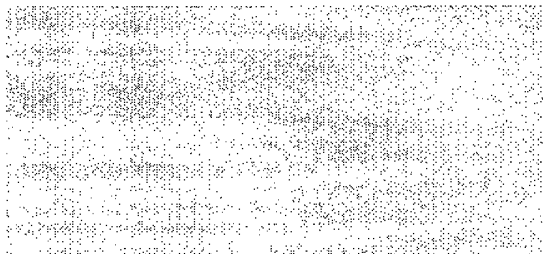
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1997.02.06</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1996.03.19 GB 9605705</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.09.24</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.11.02</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT COMPANY, N.V. S.A LA TOUCHE HOUSE, INTER. FINANCIAL SERVICES CENTRE DUBLIN 1 IE</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> ANDREW SIMON BELL GB STEPHENSON, PETER THOMAS GB</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TRIAZOLE

(57) *Resumo:*

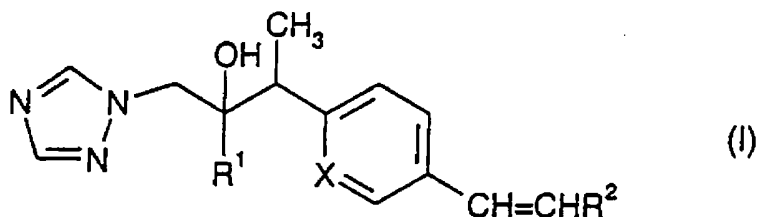
AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TRIAZOLE



DESCRIÇÃO**"AGENTES ANTIFÚNGICOS DE TRIAZOLE"**

Esta invenção diz respeito a derivados de triazole que têm actividade antifúngica e são úteis no tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos.

Deste modo, a invenção proporciona compostos de fórmula (I):



seus sais farmacologicamente aceitáveis, e solvatos farmacologicamente aceitáveis de qualquer das entidades,

em que X é CH ou N;

R¹ é fenilo substituído com 1 a 3 substituintes cada um independentemente seleccionado de entre halo e CF₃;

R² é hidroxi-alquilo C₁-C₄, CONH₂, S(O)_m-alquilo C₁-C₄, Ar ou Het;
m é 1 ou 2;

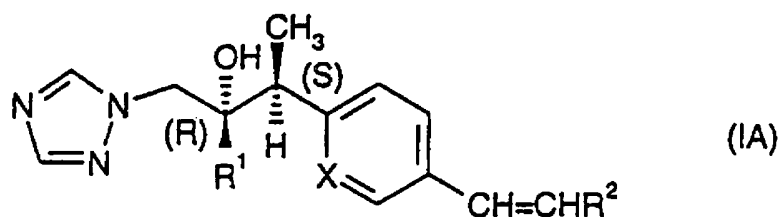
Ar é fenilo facultativamente monossustituído com halo e CF₃;

e Het é um grupo heterocíclico aromático que contém azoto de 6 membros ligado em C contendo 1 ou 2 átomos de azoto, ou um grupo heterocíclico aromático que contém azoto de 5 membros ligado em C ou N contendo desde 2 até 4 átomos de azoto, em que qualquer dos referidos grupos heterocíclicos é facultativamente substituído com alquilo C₁-C₄ ou (alcoxi C₁-C₄)metilo.

Na definição anterior, a menos que indicado de maneira diferente, os grupos alquilo e alcoxi tendo três ou mais átomos de carbono podem ser de cadeia linear ou ramificada; halo significa fluoro, cloro, bromo ou iodo. Em aditamento, Het é seleccionado de entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo ou tetrazolilo.

Os compostos de fórmula (I) contêm pelo menos dois centros quirais e por conseguinte podem existir como enantiómeros ou diastereoisómeros, bem como suas misturas. A invenção inclui ambos os estereoisómeros individuais dos compostos de fórmula (I) em conjunto com as suas misturas. A separação dos diastereoisoméricos pode ser conseguida por técnicas convencionais, *e. g.*, por cristalização fraccionada ou cromatografia (incluindo HPLC) de uma mistura diastereoisomérica de um composto da fórmula (I) ou um seu sal ou derivado adequado. Um enantiómero individual de um composto da fórmula (I) pode também ser preparado a partir de um intermediário correspondente opticamente puro ou por resolução, ou por HPLC do racemato usando um suporte quiral adequado ou por cristalização fraccionada dos sais diastereoisoméricos formados por reacção do racemato com um ácido opticamente activo adequado.

Os estereoisómeros de fórmula (I) preferidos têm a configuração (2*R*,3*S*) de fórmula (IA):



Além disso, os compostos de fórmula (I) podem existir na forma de

isómeros *cis*- ou *trans*-alceno e a invenção também inclui não só os isómeros individuais mas também as suas misturas. Os isómeros preferidos são os isómeros *trans*.

Certos compostos de fórmula (I) podem também existir em formas tautoméricas e a invenção inclui não só os tautómeros individuais separados mas também as suas misturas.

Estão também incluídos na invenção os derivados marcados radioactivamente de compostos de fórmula (I) que são adequados para estudos biológicos.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) são, por exemplo, sais de adição de ácido não tóxicos formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico, com ácidos organo-carboxílicos ou com ácidos organo-sulfónicos. Certos compostos de fórmula (I) podem também proporcionar sais de metal farmacologicamente aceitáveis, em particular sais de metal alcalino não tóxicos, com bases. Exemplos incluem os sais de sódio e de potássio. Para uma revisão de sais farmacêuticos adequados, ver *J. Pharm. Sci.*, **66** (1977) 1.

Um grupo preferido de compostos de fórmula (I) é aquele em que R¹ é fenilo substituído por 1 ou 2 substituintes cada um independentemente seleccionado de entre F e Cl; R² é hidroxipropilo, CONH₂, SO₂CH₃, Ar ou Het; Ar é fluorofenilo; e Het é um grupo piridilo, pirazolilo, imidazolilo ou triazolilo, em que o referido grupo pirazolilo é substituído com metilo e o referido grupo triazolilo é facultativamente substituído com etoximetilo; e X é conforme anteriormente definido para a fórmula (I).

Um grupo mais preferido de compostos de fórmula (I) é aquele em que R¹ é 2,4-difluorofenilo; e R² é C(CH₃)₂OH, CONH₂, SO₂CH₃, 4-fluorofenilo, 2-piridilo, 1-metilpirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo ou 1-etoximetil-1,2,3-triazol-5-ilo; e X é conforme anteriormente definido para a fórmula (I).

Compostos particularmente preferidos da invenção incluem:

trans-(2*R*,3*S*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[2-(1-metilpirazol-5-il)etenil]fenil}butan-2-ol;

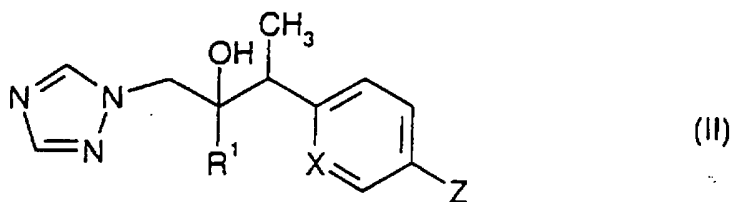
trans-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[2-(imidazol-1-il)etenil]fenil}butan-2-ol; e

trans-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[5-(2-carbamoletenil)pirid-2-il]butan-2-ol;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, e solvatos farmacologicamente aceitáveis de qualquer das entidades.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona processos para a preparação de compostos de fórmula (I), seus sais farmacologicamente aceitáveis, e solvatos farmacologicamente aceitáveis de qualquer das entidades.

Um composto de fórmula (I) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (II):



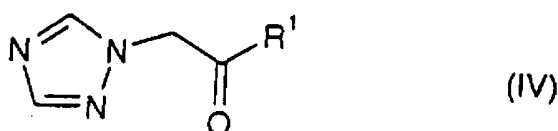
em que Z é bromo ou iodo, e X e R¹ estão conforme previamente definidos para a

fórmula (I), por tratamento com um composto de fórmula (III):

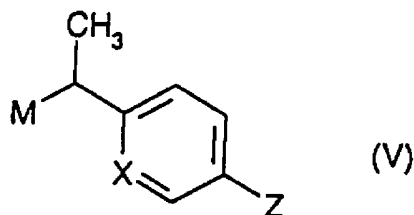


em que R^2 é como anteriormente definido para a fórmula (I), sob condições típicas de reacção de Heck. A reacção é geralmente realizada usando um excesso desde cerca de 20 até cerca de 100% do alceno requerido e um excesso desde cerca de 50 até cerca de 100% de uma amina terciária, na presença desde cerca de 0,05 até cerca de 0,60 equivalentes de um sal de paládio e desde cerca de 0,10 até cerca de 1,10 equivalentes de uma arilfosfina terciária, num solvente adequado tal como acetonitrilo ou dimetilformamida, a desde cerca de 80 até cerca de 160 °C. Preferivelmente, a amina terciária é trietilamina, o sal de paládio é acetato de paládio, a fosfina é ou tri-*o*-tolilfosfina ou 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno e a reacção é conduzida em acetonitrilo em refluxo.

Um composto de fórmula (II) pode ser preparado por uma variedade de procedimentos de síntese. Por exemplo, um tal procedimento, que é preferido quando X é N, envolve a reacção de um composto de fórmula (IV):



quando R^1 é definido como anteriormente para a fórmula (II), com um composto organometálico de fórmula (V):



em que M é um metal adequado (*e. g.*, lítio, sódio ou potássio) ou haleto de metal

(e. g., haleto de magnésio ou haleto de zinco) e X e Z são definidos como anteriormente para a fórmula (II).

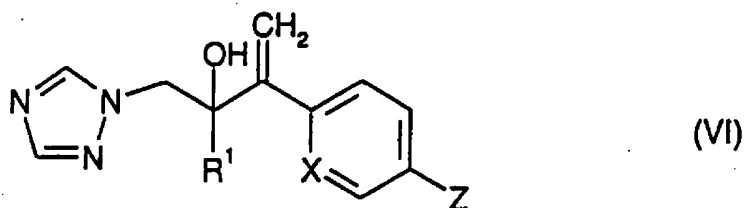
Um composto organometálico de fórmula (V) em que M é um metal adequado é preferivelmente gerado *in situ* por desprotonação do correspondente precursor alceno (isto é, um composto de fórmula (V) em que M é hidrogénio) com uma base adequada, e. g., diisopropilamido de lítio ou potássio ou bis(trimetilsilil)amido de lítio, sódio ou potássio.

Um composto organometálico de fórmula (V) em que M é um haleto de metal adequado, e. g., um reagente de Grignard ou organozincato, pode ser preparado quer por tratamento *in situ* do composto organometálico correspondente de fórmula (V) em que M é lítio com um haleto de metal adequado, e. g. brometo de magnésio ou iodeto de zinco, ou por tratamento do correspondente precursor haleto de alquilo (isto é, um composto de fórmula (V) em que M é cloro, bromo ou iodo) com magnésio ou zinco, respectivamente, usando facultativamente iodo para promover a reacção.

Preferivelmente, (V) em que M é cloro, bromo ou iodo é convertido ao zincato correspondente na presença de (IV) num solvente adequado a cerca da temperatura ambiente numa atmosfera inerte por tratamento com zinco na presença de iodo. Isto pode ser alcançado em tetra-hidrofurano como solvente usando cerca de 2,6 equivalentes de zinco em pó, seguido por 0,2 equivalentes de iodo, o que conduz a uma reacção exotérmica.

Os compostos de fórmula (IV) ou são conhecidos, e. e. ver EP-A-044605, EP-A-069442 ou GB-A-1464224, ou podem ser preparados por métodos semelhantes aos aqui descritos.

Um procedimento sintético alternativo para a preparação de um composto de fórmula (II), o qual é preferido quando X é CH, envolve a redução de um composto de fórmula (VI):

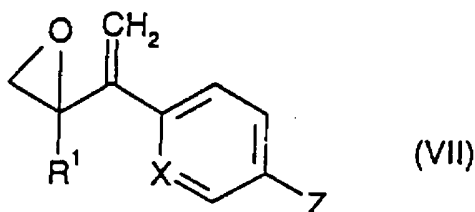


em que Z, X e R¹ são como anteriormente definidos para a fórmula (II).

A redução é convenientemente efectuada usando diimida gerada *in situ*. Deste modo, um precursor de diimida, tal como *p*-toluenossulfonil-hidrazina, e (VI) são combinados num solvente adequado, *e. g.* tolueno, e a reacção conduzida à temperatura de refluxo do meio reaccional.

A redução também pode ser levada a cabo por hidrogenação catalítica usando um catalisador adequado tal como paládio em carvão vegetal num solvente apropriado, *e. g.* um alcanol C₁-C₃.

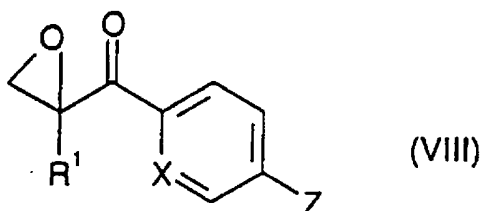
Um composto de fórmula (VI) pode ser preparado por reacção de um epóxido de fórmula (VII):



em que Z, X e R¹ são como anteriormente definidos para a fórmula (VI), com 1,2,4-triazole na presença de uma base ou com um tetralquilamónio ou sal de metal alcalino (preferivelmente o sal de sódio) de 1,2,4-triazole num solvente adequado tal como dimetilformamida, metanol ou acetona aquosa. A reacção é convenientemente levada a cabo usando um excesso de cerca de 50% do referido sal de sódio em dimetilformamida seca a cerca de 70 °C.

A mistura racémica resultante de enantiómeros 2R e 2S pode ser convenientemente resolvida nesta fase, e. g. por cromatografia usando uma fase estacionária quiral, e o enantiómero 2R é reduzido como anteriormente para produzir, após outra resolução cromatográfica, o enantiómero 2R,3S preferido de um composto de fórmula (II).

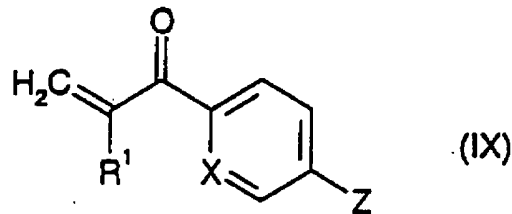
Um composto de fórmula (VII) pode ser preparado por metilenação de uma cetona de fórmula (VIII):



em que Z, X e R¹ são conforme anteriormente definidos para a fórmula (VII), sob condições padrão Wittig ou de reacção de Wittig-Horner. Por exemplo, (VIII) é tratado com cerca de um excesso de 30% do gerado *in situ* a partir de brometo de metiltrifenilfosfónio e uma base forte, e. g. *n*-butil-lítio em solução de hexano, num solvente adequado tal como tetra-hidrofurano seco a desde cerca de -20 °C até cerca da temperatura ambiente numa atmosfera inerte.

Um composto de fórmula (VIII) pode ser preparado por epoxidação

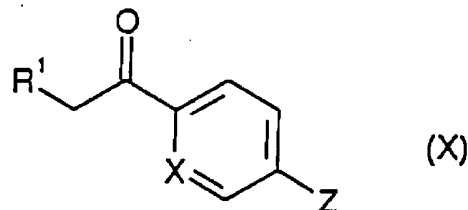
de um alceno de fórmula (IX):



em que Z, X e R¹ são conforme anteriormente definidos para a fórmula (VIII).

Da pletera de reagentes de oxidação e reacções disponíveis, uma técnica conveniente é o uso de catálise de transferência de fase usando, por exemplo, um sal de amónio quaternário como catalisador. Condições típicas são o emprego de um excesso de cerca de 10% de um oxidante tal como hidroperóxido de *t*-butilo num solvente adequado, *e. g.* tolueno, na presença de cerca de 0,1 equivalente de hidróxido de benziltrimetilamónio em solução aquosa cerca da temperatura ambiente.

Um composto de fórmula (IX) pode ser preparado por metilenação de um composto de fórmula (X):



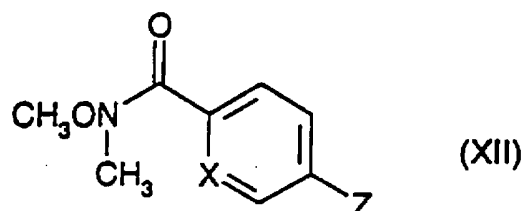
em que Z, X e R¹ são conforme anteriormente definidos para a fórmula (IX), usando uma reacção do tipo de Mannich. Isto pode ser convenientemente alcançado por tratamento de (X) na presença de um excesso cerca de 5 vezes de

anidrido acético com excesso de cerca de 50% de bis(dimetilamino)metano a cerca da temperatura ambiente.

Um composto de fórmula (X) pode ser preparado por qualquer uma de uma miríade de sínteses padrão de α -metilenocetona. Por exemplo, um haleto de benzilo substituído de fórmula (XI):



em que Y é cloro, bromo ou iodo e R^1 é conforme anteriormente definido para a fórmula (X), é convertido ao reagente de Grignard correspondente o qual reage em seguida com um excesso de cerca de 40% de um derivado de ácido hidroxâmico de fórmula (XII):



em que Z e X são conforme anteriormente definidos para a fórmula (X), num solvente adequado tal como éter seco a desde cerca de -70°C até cerca da temperatura ambiente numa atmosfera inerte.

Certos compostos de fórmula (I) em que R^2 é um grupo heterocíclico aromático que contém azoto de 5 membros ligado em C contendo desde 2 a 4 átomos de azoto substituído num átomo de azoto com alquilo C_1-C_4 ou (alcoxi C_1-C_4)metilo podem ser preparados por N-alquilação dos compostos não substituídos correspondentes, *e. g.*, usando o apropriado haleto de alquilo C_1-C_4 ou haleto de (alcoxi C_1-C_4)metilo (*e. g.*, cloreto ou brometo),

típicamente na presença de um aceitador de ácido num solvente adequado. Quando o tautomerismo do anel é possível, a alquilação pode ocorrer num ou mais átomos de azoto, mas a mistura resultante de produtos pode ser separada por cromatografia.

Alternativamente, a transformação inversa pode ser explorada. Por exemplo, um composto de fórmula (I) carregando um substituinte *N*-(alcoxi C₁-C₄)metilo dentro de R² pode ser convertido ao correspondente derivado não substituído por hidrólise ácida num solvente adequado. A reacção pode ser convenientemente levada a cabo usando ácido clorídrico diluído em etanol aquoso como solvente à temperatura de refluxo do meio reaccional.

Um composto de fórmula (III) pode ser preparado por metilenação do correspondente aldeído (R²CH=O) por metodologia de Wittig ou Wittig-Horner conforme descrito para a conversão de (VIII) a (VII). Onde necessário, os aldeídos requeridos são obtidos por formilação, *e. g.* usando dimetilformamida, do correspondente (hetero)aril-lítio sob condições de reacção padrão.

Os precursores de (V) alcano e haleto de alquilo intermediários e os intermediários de Fórmulas (III), (XI) e (XII), quando nem comercialmente disponíveis nem subsequentemente descritos, podem ser obtidos ou por analogia com os processos descritos na secção Preparações ou por procedimentos de síntese convencionais, de acordo com livros de texto padrão sobre química orgânica ou literatura precedente, a partir de materiais de partida prontamente acessíveis usando reagentes e condições de reacção apropriados.

Além disso, as pessoas peritas na técnica estarão avisadas das variações e alternativas dos processos descritos daqui em diante nas secções Exemplos e Preparações que permitem que os compostos definidos pela fórmula

(I) sejam obtidos.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) também podem ser preparados de uma maneira convencional. Por exemplo, uma solução da base livre é tratada com o ácido apropriado, ou puro ou num solvente apropriado, e o sal resultante é isolado ou por filtração ou por evaporação sob pressão reduzida do solvente da reacção. Os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis podem ser obtidos de uma maneira análoga por tratamento de uma solução de um composto de fórmula (I) com a base apropriada. Ambos os tipos de sal podem ser formados ou interconvertidos usando técnicas de resina de permuta iónica.

Os compostos de fórmula (I), seus sais farmacêuticamente aceitáveis e solvatos farmacêuticamente aceitáveis de qualquer das entidades são agentes antifúngicos, úteis no tratamento curativo ou profiláctico de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos. Por exemplo, eles são úteis no tratamento de infecções fúngicas superficiais em humanos causadas por, entre outros organismos, espécies de *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*, ou em infecções das mucosas causadas por *Candida albicans* (e. g. aftas e candidíase vaginal) e eles também podem ser usados no tratamento de infecções fúngicas sistémicas causadas por, por exemplo, espécies de *Candida* (e. g., *Candida albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* ou *Blastomyces*. Na verdade, eles possuem actividade antifúngica potente, de largo espectro, não só *in vitro* mas também *in vivo*.

Sobre certos compostos da invenção foi verificado que, inesperadamente, têm boa actividade de largo espectro, incluindo excelente actividade contra os importantes fungos *Aspergillus spp.*

A avaliação *in vitro* da actividade antifúngica dos compostos pode ser realizada pela determinação da concentração inibidora mínima (c.i.m.), que é a concentração dos compostos de teste, num meio adequado, à qual o crescimento dos microorganismos particulares falha e não ocorre. Na prática, uma série de placas de ágar, ou meio líquido em placas de microtitulação, tendo cada uma o composto de teste incorporado a uma concentração particular, é inoculada com uma cultura padrão de, por exemplo, *Cryptococcus neoformans*, e cada placa é em seguida incubada durante 48 horas a 37 °C. As placas são em seguidas examinadas à presença ou ausência de crescimento de fungos e o valor c.i.m. apropriado é anotado. Outros microorganismos usados em tais testes incluem *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* e *Torulopsis glabrata*.

A avaliação *in vivo* dos compostos pode ser realizada numa série de níveis de dose por injeção intraperitoneal ou intravenosa, ou por administração oral, a ratos ou ratazanas que são inoculados com, *e. g.* uma estirpe de *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ou *Cryptococcus neoformans*. A actividade pode ter como base o número de sobreviventes de um grupo de ratos tratados após a morte de um grupo de ratos não tratados.

Para modelos de infecção de *Candida spp.* o nível de dose ao qual o composto proporciona protecção de 50% contra o efeito letal da infecção (PD₅₀) é também avaliado.

Para modelos de infecção de *Aspergillus spp.* o número de ratos curados da infecção depois de uma dada dose permite ainda a avaliação da actividade.

Para modelos de infecção de *Cryptococcus spp.* o número de

unidades formadoras da colónia existentes após uma dada dose é avaliado e comparado com o controlo para determinar a eficácia do composto. Uma avaliação preliminar da toxicidade potencial no fígado pode também ser feita com base no aumento do peso do fígado relativamente ao controlo.

Para uso humano, os compostos antifúngicos da invenção podem ser administrados isolados, mas geralmente serão administrados em mistura com um agente de suporte farmacêutico seleccionado tendo em vista a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, eles podem ser administrados oralmente na forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer isolada quer em mistura com excipientes, ou na forma de elixires, soluções ou suspensões contendo agentes de aromatização ou de coloração. Eles podem ser injectados parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parentérica, eles são melhor usados na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose suficientes para tornarem a solução isotónica com o sangue.

A solubilidade de um composto de fórmula (I) num meio aquoso pode ser melhorada por complexação com um derivado hidroxialquilo (ver EP-A-0149197) ou sulfoalquilo (ver WO 91/11172) de uma ciclodextrina na preparação de uma composição farmacêutica apropriada. Preferivelmente, a ciclodextrina usada é alfa-, beta- ou gama-ciclodextrina.

Para administração oral e parentérica a pacientes humanos, o nível de dosagem diária dos compostos antifúngicos da invenção estará entre 0,01 e 20 mg/kg (em doses única ou dividida). Assim, comprimidos ou cápsulas dos compostos conterão desde 5 mg até 0,5 g de composto activo para administrar

isoladamente ou duas ou mais de uma vez, conforme apropriado. O médico em qualquer evento determinará a dosagem actual que será mais adequada para um paciente individual e variará com a idade, peso e resposta do paciente particular. As dosagens anteriores são exemplares do caso médio; podem, certamente, existir casos onde gamas de dosagem mais altas ou mais baixas têm cabimento, e estas estão dentro do âmbito e alcance desta invenção.

Alternativamente, os compostos antifúngicos da invenção podem ser administrados na forma de um supositório ou pessário, ou eles podem ser aplicados topicamente na forma de uma loção, solução, creme, pomada ou pó fino. Por exemplo, eles podem ser incorporados num creme constituído por uma emulsão aquosa de polietilenoglicóis ou parafina líquida; ou eles podem ser incorporados, a uma concentração entre 1 a 10%, numa pomada constituída por uma base de cera branca ou parafina mole branca em conjunto com estabilizantes e conservantes conforme possa ser necessário.

Por conseguinte, a invenção proporciona também uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades, em conjunto com um diluente ou agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

A invenção proporciona também um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer um dos anteriores, para uso como medicamento.

A invenção também inclui o uso de um composto da fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente

aceitável de qualquer das entidades, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer um dos anteriores, para o fabrico de um medicamento para o tratamento curativo ou profilático de infecções fúngicas.

As sínteses dos compostos da invenção e dos intermediários para uso aqui são ilustradas pelos seguintes Exemplos e Preparações.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN) foram registados usando ou um espectrómetro Nicolet QE-300 ou Bruker AC-300 e foram em todos os casos consistentes com as estruturas propostas. Os desvios químicos característicos (δ) são dados em partes por milhão com referência a tetrametilsilano usando abreviaturas convencionais para designação de picos significativos: *e. g.* s, singuleto, d - duplete, t - tripleto, q - quarteto, m - multiplete.

Os espectros de massa (m/z) foram obtidos com um espectrómetro Fisons Instruments Trio 1000 usando ionização por termopulverização.

Temperatura ambiente significa 20-25 °C.

EXEMPLO 1

***trans*-(2*R*,3*S*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-{4-[2-(1-metilpirazol-5-il)etenil]fenil}butan-2-ol**

Uma solução agitada de (2*R*,3*S*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-iodofenil)butan-2-ol (Preparação 12; 0,5 g; 1,1 mmol), 1-metil-5-vinilpirazole (Preparação 17; 0,14 g; 1,3 mmol), trietilamina (0,25 mL; 2 mmol), acetato de paládio (130 mg; 0,6 mmol) e tri-*o*-tolilfosfina (340 mg; 1,2 mmol) em acetonitrilo (25 mL) foi aquecida sob refluxo durante 1 hora e em seguida evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre acetato de etilo

(100 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), em seguida a fase orgânica foi separada, lavada com água salgada saturada (30 mL), seca (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel usando um gradiente de eluição de hexano:propan-2-ol (90:10 até 75:25), para dar o composto mencionado em título (0,31 g) na forma de um sólido branco, p.f. 81-83 °C, após cristalização de etanol aquoso. $[\alpha]_D^{25} -55^\circ$ (c=0,1, CH_3OH). RMN (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d), 3,30 (1H, q), 3,90 e 4,80 (2H, sistema AB), 3,95 (3H, s), 4,75 (1H, s), 6,45 (1H, d), 6,80 (2H, m), 7,00 (2H, sistema AB), 7,50 (6H, m), 7,70 (2H, m). Encontrado: C-64,77; H-5,19; N-15,65; $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O} \cdot 0,50 \text{H}_2\text{O}$ requer C-64,77; H-5,19; N-15,65%. m/z 436 ($\text{M}+1$)⁺.

EXEMPLO 2

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{5-[2-(4-fluorofenil)etenil]pirid-2-il}butan-2-ol**

Uma solução agitada de (2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-bromopirid-2-il)butan-2-ol (Preparação 3; 0,5 g; 1,22 mmol), 4-fluorostireno (0,28 mL; 2,4 mmol), trietilamina (0,28 mL; 2 mmol), acetato de paládio (15 mg; 0,07 mmol) e tri-*o*-tolilfosfina (40 mg; 0,14 mmol) em acetonitrilo (20 mL) foi aquecida sob refluxo durante 16 horas e em seguida evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre diclorometano (50 mL) e solução aquosa saturada de carbonato de sódio (50 mL), em seguida a fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O produto cru foi cristalizado de éter para produzir o composto mencionado em título (145 mg), p.f. 157-158 °C. Encontrado: C-66,24; H-4,87; N-12,20; $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ requer C-66,66; H-4,70; N-12,44%.

EXEMPLO 3

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-[4-(2-metilsulfoniletetil)fenil]butan-2-ol**

Obtido de (2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-iodofenil)butan-2-ol (Preparação 11) e metilvinilsulfona por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 169-171 °C. Encontrado: C-58,70; H-5,00; N-9,29; C₂₁H₂₁F₂N₃O₃S·0,25 (C₂H₅)₂O requer C-58,46; H-5,24; N-9,30%.

EXEMPLO 4

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-[4-(2-carbamoiletetil)fenil]butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 11 e acrilamida por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 122-124 °C. Encontrado: C-61,82; H-5,55; N-12,53; C₂₁H₂₀F₂N₄O₂S·0,50 H₂O·0,33 CH₃CO₂C₂H₅ requer C-61,42; H-5,46; N-12,84%.

EXEMPLO 5

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-{4-[2-(imidazol-1-il)etenil]fenil}butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 11 e 1-vinilimidazole por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 225-227 °C. Encontrado: C-65,34; H-5,24; N-16,39; C₂₃H₂₁F₂N₅O requer C-65,55; H-5,02; N-16,62%.

EXEMPLO 6

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-{5-[2-(pirid-2-il)etenil]pirid-2-il}butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 3 e 2-vinilpiridina por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 139-141 °C. Encontrado: C-66,51; H-4,94; N-15,98; C₂₄H₂₁F₂N₅O requer C-66,50; H-4,88; N-16,16%.

EXEMPLO 7

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-[5-(2-carbamoiletetil)pirid-2-il]butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 3 e acrilamida por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 170-172 °C. Encontrado: C-59,74; H-4,63; N-17,91; C₂₀H₁₉F₂N₅O₂ requer C-60,14; H-4,79; N-17,54%.

EXEMPLO 8

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-{5-[2-(1-etoximetil-1,2,3-triazol-5-il)etenil]pirid-2-il}butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 3 e 1-etoximetil-5-vinil-1,2,3-triazole (Preparação 15) por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2, com a exceção de que foram usados 0,3 equiv. mol. de acetato de paládio e também, em vez de tri-*o*-tolilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,3 equiv. mol.). P.f. 161-163 °C. Encontrado: C-59,73; H-5,31; N-19,77; C₂₄H₂₅F₂N₇O₂·0,10 CH₃CO₂C₂H₅ requer C-59,77; H-5,30; N-20,00%.

EXEMPLO 9

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-[5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il)pirid-2-il]butan-2-ol**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 3 e 2-metilbut-3-en-2-ol por um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 2. P.f. 159-161 °C. Encontrado: C-63,67; H-6,22; N-13,16; C₂₂H₂₄F₂N₄O₂ requer C-63,76; H-5,84; N-13,52%.

EXEMPLO 10

***trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-{5-[2-(1,2,3-triazol-4-il)etenil]pirid-2-il}butan-2-ol**

Uma solução agitada de *trans*-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{5-[2-(1-etoximetil-1,2,3-triazol-5-il)etenil]pirid-2-il}butan-2-ol (Exemplo 8; 0,1 g; 0,21 mmol) numa mistura de ácido clorídrico (2 M; 2 mL), água (2 mL) e etanol (4 mL) foi aquecida em refluxo durante 30 minutos. O etanol foi evaporado sob pressão reduzida, a solução de reacção concentrada foi basificada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraída com diclorometano (4 × 30 mL), em seguida os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄) e evaporados sob pressão reduzida para fornecerem um óleo castanho. A trituração do óleo com éter deu um sólido esbranquiçado que, na recristalização a partir de hexano:acetato de etilo, produziu o composto mencionado em título (30 mg), p.f. 192-193 °C. Encontrado: C-59,44; H-4,54; N-22,93; C₂₁H₁₉F₂N₇O requer C-59,57; H-4,52; N-23,16%.

PREPARAÇÃO 1

2-Etil-5-bromopiridina

Uma solução de brometo de etilmagnésio em éter seco (3 M;

100 mL; 0,30 mol) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada arrefecida em gelo de cloreto de zinco anidro (40,9 g; 0,30 mol) em tetra-hidrofurano seco (500 mL) sob azoto e a solução resultante foi agitada durante mais 1 hora antes da adição sequencial de tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,0 g; 0,87 mol) e de uma solução de 2,5-dibromopiridina (50 g; 0,21 mol) em tetra-hidrofurano seco (200 mL). A suspensão amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, adicionada de água (200 mL) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre diclorometano (500 mL) e uma suspensão de ácido etilenodiaminatetracético (200 g) em água (1 L). A fase orgânica foi separada, combinada com um extracto em diclorometano (500 mL) da fase aquosa, seca (MgSO_4) e evaporada sob pressão reduzida. A destilação sob pressão reduzida do resíduo deu o composto mencionado em título (28,8 g) na forma de um óleo incolor, p.f. 123-124 °C/8 kPa (60 mmHg). RMN (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, t), 2,80 (2H, q), 7,10 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,60 (1H, d).

PREPARAÇÃO 2

2-(1-Bromoetil)-5-bromopiridina

Uma solução do composto mencionado em título da Preparação 1 (1,86 g; 10 mmol) e *N*-bromossuccinimida (1,78 g; 10 mmol) em 1,2-dicloroetano (20 mL) foi aquecida em refluxo, foi adicionado α, α' -azobis(isobutironitrilo) (20 mg) e a solução reaccional foi agitada sob refluxo durante 2 horas. A suspensão resultante fria foi filtrada, o filtrado evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, usando hexano:diclorometano (1:1) como eluente, para proporcionar o composto mencionado em título (2,12 g) na forma de um óleo amarelo pálido. RMN (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, d), 5,20 (1H, q), 7,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,60 (1H, d).

PREPARAÇÃO 3**(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-(5-bromopirid-2-il)butan-2-ol**

Uma solução do composto mencionado em título da Preparação 2 (1,32 g; 5 mmol) e 1-(2,4-difluorofenil)-1,2,4-triazole (1,11 g; 5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (12 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão agitada de zinco em pó (0,85 g; 13 mmol) em tetra-hidrofurano seco (8 mL) à temperatura ambiente sob azoto. A adição subsequente de iodo (0,25 g, 1 mmol) causou uma reacção exotérmica, depois do que a mistura reaccional foi adicionada sequencialmente de ácido acético glacial (1 mL) e água (10 mL), em seguida acetato de etilo (30 mL) e di-hidrato do sal de dissódio do ácido etilenodiaminatetracético (3,72 g; 10 mmol). A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel usando hexano:acetato de etilo (1:1) como eluente, seguido por trituração com éter, para fornecer o composto mencionado em título (0,62 g), p.f. 158-161 °C. RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d), 4,05 e 4,78 (2H, sistema AB) Encontrado: C-49,81; H-3,55; N-13,45; C₁₇H₁₅BrF₂N₄O requer C-49,90; H-3,69; N-13,69%.

Outra eluição da coluna anterior usando hexano:acetato de etilo (1:2) produziu o indesejado par diastereomérico de enantiómeros (2*R*,3*R*/2*S*,3*S*) secundário na forma de um óleo (0,22 g), o qual cristalizou (p.f. 82-83 °C) em repouso à temperatura ambiente. RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (3H, d), 4,66 e 4,80 (2H, sistema AB). Encontrado: C-49,96; H-3,54; N-13,70; C₁₇H₁₅BrF₂N₄O requer C-49,90; H-3,69; N-13,69%.

PREPARAÇÃO 4**Ácido *N,O*-dimetil-4-iodobenzeno-hidroxâmico**

Uma solução de piridina (104 g; 1,32 mol) em diclorometano (150 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão agitada arrefecida em gelo de cloreto de 4-iodobenzoílo (251 g; 0,94 mol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (97 g; 0,94 mol) em diclorometano (850 mL). A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e em seguida agitada durante mais 18 horas. A solução resultante foi evaporada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etilo (1 L) e esta solução foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico (2 M; 3 × 400 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (300 mL), seca (Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título (241 g) na forma de um óleo amarelo, p.f. 130 °C/13,3 Pa (0,1 mmHg). RMN (CDCl₃) δ: 3,32 (3H, s), 3,50 (3H, s), 7,40 (2H, d) 7,72 (2H, d).

PREPARAÇÃO 5**1-(4-Iodofenil)-2-(2,4-difluorofenil)etanona**

Brometo de 2,4-difluorobenzilo (23,7 mL; 0,114 mol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de espiras de magnésio (8,1 g; 0,183 mol) em éter seco (300 mL) sob azoto. A mistura foi aquecida inicialmente até ocorrer o início da reacção e, depois disso, o referido brometo foi adicionado a uma velocidade para manter um refluxo suave. Após 1 hora, a solução resultante do reagente de Grignard foi adicionado gota a gota a uma solução do composto mencionado em título da Preparação 4 (45,71 g; 0,157 mol) em éter seco (300 mL) a cerca de -70 °C e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite (18 horas). A mistura resultante foi repartida entre solução aquosa saturada de cloreto de amónio e acetato de etilo, em seguida as

fases orgânicas foram separadas, secas (MgSO_4) e evaporadas sob pressão reduzida, para produzirem o composto mencionado em título (38,71 g) na forma de um sólido branco. RMN (CDCl_3) δ : 4,23 (2H, s), 6,83 (2H, m), 7,17 (1H, dt, $J = 7,0$ e $8,5$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

PREPARAÇÃO 6

1-(4-Iodofenil)-2-(2,4-difluorofenil)prop-2-enona

Bis(dimetilamino)metano (8,78 mL; 0,075 mol) foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada do composto mencionado em título da Preparação 5 (17,73 g; 0,0495 mol) em anidrido acético (23,1 mL; 0,248 mol) à temperatura ambiente. Ocorreu uma reacção exotérmica, a temperatura da mistura aumentou até cerca de 60°C . Após o termo da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 35 minutos, em seguida foi adicionado gelo-água para hidrolisar o excesso de anidrido acético. Após mais 30 minutos, o material orgânico foi extraído para acetato de etilo e os extractos combinados foram sequencialmente lavados com ácido clorídrico diluído e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secos (MgSO_4) e evaporados sob pressão reduzida para fornecerem o composto mencionado em título (17,03 g) na forma de um sólido branco. RMN (CDCl_3) δ : 5,90 (1H, s), 6,14 (1H, s), 6,84 (1H, ddd, $J = 2,8$ e 12 Hz), 6,95 (1H, dt, $J = 2$ e 8 Hz), 7,39 (1H, dt, $J = 7$ e 9 Hz), 7,59 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 9$ Hz).

PREPARAÇÃO 7

(2R,2S)-2-(2,4-Difluorofenil)-2-(4-iodobenzóil)oxirano

Hidróxido de benziltrimetilamónio (solução aquosa a 40%; 3,44 mL; 8,2 mmol) foi adicionado numa porção a uma solução do composto mencionado em título da Preparação 6 (37,3 g; 100,8 mmol) e *t*-butil-hidroperó-

xido (3 M em trimetilpentano; 36,6 mL; 109 mmol) em tolueno (550 mL) à temperatura ambiente. Após 2 horas, a mistura foi lavada com água (2 × 500 mL), seca (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado em título (37,46 g) na forma de um sólido branco. RMN (CDCl₃) δ: 3,22 (1H, d, J = 5 Hz), 3,42 (1H, d, J = 5 Hz), 6,80 (1H, ddd, J = 2,8 e 12 Hz), 6,93 (1H, dt, J = 2 e 8 Hz), 7,47 (1H, dt, J = 7 e 9 Hz), 7,70 (2H, d, J = 9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz).

PREPARAÇÃO 8

(2R,2S)-2-(2,4-Difluorofenil)-2-[1-(4-iodofenil)etenil]oxirano

n-Butil-lítio (2,5 M em hexano; 50 mL; 125 mmol) foi adicionado gota a gota ao longo de 10 minutos a uma suspensão agitada de brometo de metiltrifenilfosfônio (45,0 g; 126 mmol) em tetra-hidrofurano seco (600 mL) a cerca de -70 °C sob azoto. A mistura foi deixada aquecer até -20 °C ao longo de 20 minutos, em seguida uma solução do composto mencionado em título da Preparação 7 (37,46 g; 97 mmol) em tetra-hidrofurano seco (200 mL) foi adicionado ao longo de 5 minutos. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante mais 84 horas, tratada com solução aquosa a 10% de cloreto de amónio (500 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O material orgânico foi extraído para acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (MgSO₄) e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo sólido resultante foi tratado com hexano em ebulição (3 × 500 mL) e o restante sólido descartado. As soluções de hexano combinadas foram filtradas através de um curto tampão de sílica gel e evaporadas sob pressão reduzida para darem o composto mencionado em título (34,3 g) na forma de um óleo amarelo. RMN (CDCl₃) δ: 3,13 (1H, d, J = 5 Hz), 3,17 (1H, d, J = 5 Hz), 5,45 (2H, m), 6,72 (1H, m), 6,80 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (1H, dt, J = 7 e 9 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz).

PREPARAÇÃO 9**(2R,2S)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-iodofenil)but-3-en-2-ol**

1,2,4-Triazol de sódio (12,15 g; 133 mmol) foi adicionado a uma solução do composto mencionado em título da Preparação 8 (34,3 g; 89 mmol) em dimetilformamida seca (350 mL) a cerca de 70 °C sob azoto. A mistura resultante foi agitada durante 5 horas, em seguida deixada arrefecer e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido (800 mL) e a solução lavada com água (2 × 500 mL), seca (MgSO₄) e tratado com sílica gel (60-200 µm; 75 g). O éter foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido residual aplicado a uma coluna de gel de sílica (40-60 µm; 300 g). A eluição com um solvente gradiente de hexano:acetato de etilo (100:0 até 25:75), seguida por evaporação sob pressão reduzida das fracções de eluato requeridas, produziu o composto mencionado em título (23,8 g) na forma de uma espuma branca. RMN (CDCl₃) δ: 4,55 (1H, d, J = 15 Hz), 4,90 (1H, d, J = 15 Hz), 5,16 (1H, s), 5,25 (2H, s), 6,70 (2H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, dt, J = 7 e 9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 7,79 (1H, s), 7,80 (1H, s).

PREPARAÇÃO 10**(2R)- e (2S)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-
-3-(4-iodofenil)but-3-en-2-ol**

O composto mencionado em título da Preparação 9 foi resolvido por HPLC quiral usando uma coluna "Chiralpak AD" (Marca Registada) e hexano:etanol (95:5) como eluente. As fracções contendo cada um dos enantiómeros foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida, em seguida os resíduos outra vez purificados por cromatografia em coluna sobre sílica gel, usando diclorometano:metanol (95:5) como eluente, seguido por trituração com éter.

HPLC analítica indicou >99% éter dietílico para cada enantiômero: para (A), o enantiômero (2R) requerido (pico 2), p.f. 111-112 °C e $[\alpha]_D^{25} -49^\circ$ (c=0,1, CH₃OH). Encontrado: C-47,52; H-2,97; N-9,09; C₁₈H₁₄F₂IN₃O requer C-47,70; H-3,11; N-9,27%.

para (B), o enantiômero (2S) (pico 1), p.f. 110-111 °C e $[\alpha]_D^{25} +41^\circ$ (c=0,1, CH₃OH). Encontrado: C-47,88; H-3,02; N-9,29; C₁₈H₁₄F₂IN₃O requer C-47,70; H-3,11; N-9,27%.

PREPARAÇÃO 11

(2R,3S/2S,3R)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)- -3-(4-iodofenil)butan-2-ol

Uma solução agitada do composto mencionado em título da Preparação 9 (1,0 g; 2,2 mmol) e *p*-toluenossulfonil-hidrazina (4,1 g; 22 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecida sob refluxo durante três horas, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo (30 mL) e lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio (2 M; 2 × 30 mL). As lavagens aquosas combinadas foram lavadas com acetato de etilo, em seguida as soluções orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada saturada (30 mL), secas (MgSO₄) e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, usando uma eluição gradiente de hexano:acetato de etilo (3:1 a 1:3), depois do que o primeiro par diastereoisomérico de enantiômeros a eluir foi o composto mencionado em título (0,30 g), obtido na forma de um sólido branco, p.f. 169-171 °C, após trituração com hexano contendo um traço de acetato de etilo. RMN (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, d), 3,30 (1H, q), 3,80 e 4,80 (2H, sistema AB), 4,90 (1H, s), 6,80 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,70 (4H, m). Encontrado: C-47,66; H-3,55; N-9,19; C₂₂H₂₅F₃ClN₅O₃ requer C-47,49; H-3,54; N-9,23%.

PREPARAÇÃO 12**(2R,3S)-1-(1,2,4-Triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-iodofenil)butan-2-ol**

Obtido a partir do composto mencionado em título da Preparação 10A por um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 11 seguido por cristalização a partir de etanol, p.f. 104 °C e $[\alpha]_D^{25} -44^\circ$ (c=0,1, CH₃OH). Encontrado: C-47,42; H-3,64; N-9,11; C₂₂H₂₅F₃ClN₅O₃ requer C-47,49; H-3,54; N-9,23%. *m/z* 456 (M+1)⁺.

PREPARAÇÃO 13**1-Etoximetil-1,2,3-triazole**

Éter clorometilético (125 g; 1,32 mol) foi adicionado gota a gota ao longo de 1,5 horas a uma suspensão agitada arrefecida em gelo de 1,2,3-triazole (91,4 g; 1,32 mol) e carbonato de potássio anidro (183 g; 1,32 mol) em acetona (1,5 L). A mistura foi em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante mais 18 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em água (1 L) e a solução aquosa extraída com diclorometano (3 × 300 mL). Os extractos combinados foram lavados com água salgada saturada (3 × 300 mL), secos (Na₂SO₄) e evaporados sob pressão reduzida para fornecerem um óleo amarelo pálido.

A destilação sob pressão reduzida do óleo produziu inicialmente 2-etoximetil-1,2,3-triazole (57 g), p.e. <90°C/0,4 kPa (3 mmHg). RMN (CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t), 3,60 (2H, q), 5,70 (2H, s), 7,70 (2H, s). Encontrado: C-47,36; H-7,23; N-32,62; C₅H₉N₃O requer C-47,19; H-7,14; N-33,05%.

A destilação continuada produziu o composto mencionado em título (73 g), p.e. 92-93 °C/0,4 kPa (3 mmHg). RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t), 3,56 (2H, q), 5,70 (2H, s), 7,77 (1H, s), 7,79 (1H, s). Encontrado: C-46,30; H-7,52; N-33,29; C₅H₉N₃O requer C-47,19; H-7,14; N-33,05%.

PREPARAÇÃO 14**1-Etoximetil-5-formil-1,2,3-triazole**

n-Butil-lítio (2,5 M em hexano; 11,3 mL; 28,3 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada do composto mencionado em título da Preparação 13 (3,0 g; 23,6 mmol) em tetra-hidrofurano seco (100 mL) a cerca de -70 °C sob azoto. A suspensão branca foi agitada durante mais 30 minutos, em seguida uma solução de dimetilformamida seca (3,66 mL; 47,2 mmol) em tetra-hidrofurano seco (3 mL) foi adicionada gota a gota. A solução resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, agitada durante mais 30 minutos e tratada com solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 mL) e água (30 mL). A fase orgânica foi separada, combinada com extractos de diclorometano (2 × 50 mL) da fase aquosa, seca (Na₂SO₄) e evaporada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel, usando uma eluição gradiente de hexano:acetato de etilo (3:1 até 2:1) para produzir o composto mencionado em título (1,0 g) na forma de um óleo incolor. RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t), 3,60 (2H, q), 6,00 (2H, s), 8,25 (1H, s), 10,10 (1H, s). *m/z* 456 (M+1)⁺.

PREPARAÇÃO 15**1-Etoximetil-5-vinil-1,2,3-triazole**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 14, por um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 8, na forma de um óleo incolor. RMN (CDCl₃) δ: 1,15 (3H, t), 3,50 (2H, q), 5,55 (1H, d), 5,70 (2H, s), 5,90 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 7,80 (1H, s).

PREPARAÇÃO 16**1-Metil-5-formilpirazole**

Obtido de 1-metilpirazole por um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 14. RMN (CDCl₃) δ : 4,20 (3H, s), 6,90 (1H, s), 7,55 (1H, s), 9,85 (1H, s).

PREPARAÇÃO 17**1-Metil-5-vinilpirazole**

Obtido do composto mencionado em título da Preparação 16, por um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 8. RMN (CDCl₃) δ : 3,90 (3H, s), 5,35 (1H, d), 5,70 (1H, d), 6,40 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 7,40 (1H, d).

ACTIVIDADE BIOLÓGICA

O Quadro abaixo ilustra a actividade *in vivo* contra candidíase sistémica aguda em ratos imunonormais para uma selecção dos compostos da invenção.

Ratos foram infectados intravenosamente com *Candida albicans* de maneira a estabelecer uma infecção sistémica (todos os ratos de controlo não tratados morreram nos 2 dias pós-infecção). A eficácia do composto foi avaliada na base da sobrevivência após a dosagem oral (0,1-5 mg/kg, 1, 4 e 24 horas pós-infecção) e foi medida como a dose de protecção de 50% dos ratos no dia 2 pós-infecção.

Quadro

EXEMPLO	PD ₅₀ (mg/kg)
3	0,32
5	0,18
9	0,18
10	0,32

Perfil de Segurança

Nos compostos da invenção não foram encontrados quaisquer sinais abertos de toxicidade. Por exemplo, num estudo de toxicidade de 7 dias em ratas (30 mg/kg p.o., o.d.). O Exemplo 1 não revelou quaisquer efeitos adversos.

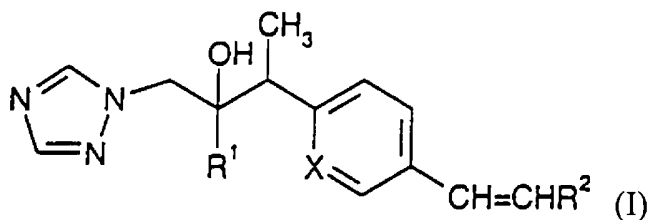
Lisboa, 3 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades,

em que X é CH ou N;

R¹ é fenilo substituído com 1 a 3 substituintes cada um independentemente seleccionado de entre halo e CF₃;

R² é hidroxi-alquilo C₁-C₄, CONH₂, S(O)_m-alquilo C₁-C₄, Ar ou Het;

m é 1 ou 2;

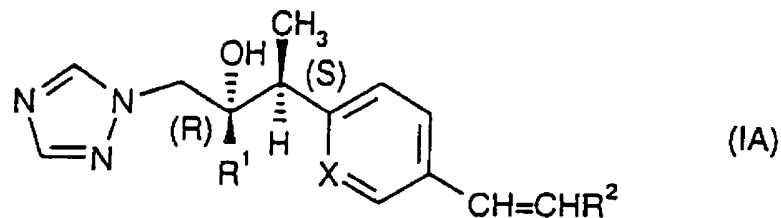
Ar é fenilo facultativamente monossubstituído com halo e CF₃;

- e Het é um grupo heterocíclico aromático que contém azoto de 6 membros ligado em C contendo 1 ou 2 átomos de azoto, ou um grupo heterocíclico aromático que contém azoto de 5 membros ligado em C ou N contendo desde 2 até 4 átomos de azoto, em que qualquer dos referidos grupos heterocíclicos é facultativamente substituído com alquilo C₁-C₄ ou (alcoxi C₁-C₄)metilo.

2. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ é fenilo substituído por 1 ou 2 substituintes cada um independentemente seleccionado de entre F e Cl; R² é hidroxipropilo, CONH₂, SO₂CH₃, Ar ou Het; Ar é fluorofenilo; e Het é um grupo piridilo, pirazolilo, imidazolilo ou triazolilo, em que o referido grupo pirazolilo é substituído com metilo e o referido grupo triazolilo é facultativamente substituído com etoximetilo.

3. Um composto de acordo com a Reivindicação 2, em que R^1 é 2,4-difluorofenilo; e R^2 é $C(CH_3)_2OH$, $CONH_2$, SO_2CH_3 , 4-fluorofenilo, 2-piridilo, 1-metilpirazol-5-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo ou 1-etoximetil-1,2,3-triazol-5-ilo.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 3, o qual é o enantiómero (2*R*,3*S*) de fórmula (IA):



5. Um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, o qual é o isómero *trans*-alceno.

6. Um composto de acordo com a Reivindicação 5, o qual é seleccionado de entre

trans-(2*R*,3*S*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[2-(1-metilpirazol-5-il)etenil]fenil}butan-2-ol;

trans-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-{4-[2-(imidazol-1-il)etenil]fenil}butan-2-ol; e

trans-(2*R*,3*S*/2*S*,3*R*)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[5-(2-carbamoiletenil)pirid-2-il]butan-2-ol;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e solvatos farmacêuticamente aceitáveis de qualquer das entidades.

7. Uma composição farmacêutica que compreende um compos-

to de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, em conjunto com um diluente ou suporte farmacêuticamente aceitáveis.

8. Uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 7, na qual o composto da fórmula (I) é complexado com um hidroxialquilo ou sulfoalquilo derivado de uma ciclodextrina.

9. Uma composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 8, em que a ciclodextrina é uma alfa-, beta- ou gama-ciclodextrina.

10. Um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades, ou uma composição farmacêutica que contém qualquer um dos precedentes, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 9, para uso como medicamento.

11. O uso de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer das entidades, ou uma composição farmacêutica que contém qualquer um dos precedentes, de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 9, para o fabrico de um medicamento para o tratamento curativo ou profilático de uma infecção fúngica.

Lisboa, 3 de Janeiro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA