



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

(21) **PI 0608891-0 A2**

(22) Data de Depósito: 06/03/2006
(43) Data da Publicação: 31/07/2012
(RPI 2169)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/57
C07D 277/66
C07D 235/18

(54) **Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO

(30) **Prioridade Unionista:** 07/03/2005 US 60/659138

(73) **Titular(es):** WYETH

(72) **Inventor(es):** Silvio Iera

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006007793 de 06/03/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/096584de 14/09/2006

(57) **Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO. A invenção refere-se a processos para a preparação de compostos de bezoxazol substituídos e, em particular, 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-benzooazol-5-ol. Os processos incluem a vinilação de um composto de benzoxazol substituído tendo uma parte substituível apropriada.

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO”

Este pedido reivindica prioridade do pedido de patente US nº 60/659.138 depositado em 07 de março de 2005, que é incorporado aqui como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a processos para a preparação de compostos de benzoxazol substituídos, e, em particular, 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol. Os processos incluem a vinilação de um composto de benzoxazol substituído tendo uma parte substituível apropriada.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os efeitos pleiotrópicos de estrogênios em tecidos de mamíferos foram bem documentados, e é agora apreciado que os estrogênio afetam muitos sistemas de órgãos [Mendelsohn e Karas, *New England Journal de Medicine* 340: 1801-1811 (1999), Epperson, et al., *Psychosomatic Medicine* 61: 676-697 (1999), Crandall, *Journal de Womens Health & Gender Based Medicine* 8: 1155-1166 (1999), Monk e Brodaty, *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 11: 1-10 (2000), Hum e Macrae, *Journal de Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20: 631-652 (2000), Calvin, *Maturitas* 34:195-210 (2000), Finking, et al., *Zeitschrift fur Kardiologie* 89: 442-453 (2000), Brincat, *Maturitas* 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, *Postgraduate Medical Journal* 77: 292-304 (2001)]. Os estrogênio podem exercer efeitos em tecidos de várias formas, e o mecanismo mais bem caracterizado de ação em sua interação com receptores de estrogênio, levando a alterações na transcrição genética. Os receptores de estrogênio são fatores de transcrição ativados por ligando e pertencem à superfamília de receptor de hormônio nuclear. Outros membros desta família incluem a progesterona, androgênio, glucocorticóide e receptores de mineralocorticóide. No ligando de ligação, estes receptores dimerizam e podem ativar a transcrição de gene pela ligação direta a

seqüências específicas em DNA (conhecido como elementos de resposta) ou pela interação com outros fatores de transcrição (tais como AP1), que, por sua vez se ligam diretamente às seqüências de DNA específicas [Moggs e Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hall, et al., Journal de Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, Principles de Molecular Regulation. p351-361(2000)]. Uma classe de proteínas "co-regulatórias" pode também interagir com o receptor ligado ao ligando e também modular sua atividade [McKenna, et al., Endocrine Reviews 20: 321-344 (1999)]. Foi também mostrado que os receptores de estrogênio podem suprimir a transcrição mediada por NF κ B em uma maneira dependente e independente do ligando [Quaedacker₅, et al., Endocrinology 142: 1156-1166 (2001), Bhat, et al., Journal de Steroid Biochemistry & Molecular Biology 67: 233-240 (1998), Pelzer, et al., Biochemical & Biophysical Research Communications 286: 1153-7 (2001)].

Os receptores de estrogênio podem também ser ativados por fosforilação. Esta fosforilação é mediada por fatores de crescimento, tais como EGF e causa mudanças na transcrição de gene na ausência de ligando [Moggs e Orphanides, EMBO Reports 2: 775-781 (2001), Hali, et al., Journal de Biological Chemistry 276: 36869-36872 (2001)].

Um meio menos bem caracterizado pelo qual estrogênios podem afetar as células é através de um receptor de membrana. A existência de tal receptor é controversa, mas foi bem documentado que os estrogênios podem extrair respostas não-genômicas muito rápidas das células. A entidade molecular responsável pela transdução destes efeitos não foi definitivamente isolada, mas há evidência para se sugerir que ela está pelo menos relacionada às formas nucleares dos receptores de estrogênio [Levin, Journal de Applied Physiology 91: 1860-1867 (2001), Levin, Trends in Endocrinology & Metabolism 10: 374-377-(1999)].

Dois receptores de estrogênio foram verificados até hoje. O

primeiro receptor de estrogênio foi clonado há cerca de 15 anos atrás e é agora referido como ER α [Green, et al., Nature 320: 134-9 (1986)]. A segunda forma do receptor de estrogênio foi verificada comparativamente recentemente e é chamado ER β [Kuiper, et al., Proceedings de the National Academy de Sciences de the United States de America 93: 5925-5930 (1996)]. O trabalho precoce no ER β focalizado na definição de sua afinidade para uma variedade de ligandos e, na verdade, algumas diferenças com ER α foram vistas. A distribuição de tecido de ER β foi bem mapeada no roedor e não é coincidente com ER α . Os tecidos, tais como útero de rato ou camundongo, expressam predominantemente ER α , enquanto que o pulmão de rato ou camundongo expressa predominantemente ER β [Couse, et al., Endocrinology 138: 4613-4621 (1997), Kuiper, et al., Endocrinology 138: 863-870 (1997)]. Ainda dentro do mesmo órgão, a distribuição de ER α e ER β pode ser compartimentalizada. Por exemplo, no ovário de rato, ER β é altamente expressado nas células granulosas e ER α é restringido às células tecias e estomacais [Sar e Welsch, Endocrinology 140: 963-971 (1999), Fitzpatrick, et al., Endocrinology 140: 2581-2591 (1999)]. Contudo, há exemplos onde os receptores são co-expressados e há evidência a partir de estudos *in vitro* de que ER α e ER β podem formar heterodímeros [Cowley, et al., Journal de Biological Chemistry 272: 19858-19862 (1997)].

Um grande número de compostos foram descritos que imitam ou bloqueiam a atividade de 17 β -estradiol. Compostos tendo quase os mesmos efeitos biológicos que 17 β -estradiol, o estrogênio endógeno mais potente, são referidos como "agonistas de receptor de estrogênio". Aqueles que, quando dados em combinação com 17 β -estradiol, bloqueiam seus efeitos são chamados "antagonistas de receptor de estrogênio". Na realidade, há um "continuum" entre o agonista de receptor de estrogênio e a atividade do antagonista de receptor de estrogênio e, na verdade, os compostos se comportam como agonistas de receptor de estrogênio em alguns tecidos e

antagonistas de receptor de estrogênio em outros. Estes compostos com atividade misturada são chamados de moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMS) e são agentes terapêuticamente úteis (e.g. EVISTA) [McDonnell, Journal de the Society for Gynecologic Investigation 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., Human Reproduction Update 6: 212-224 (2000)]. A razão precisa pela qual o mesmo composto pode ter efeitos específicos para célula não foi elucidada, mas as diferenças na conformação do receptor e/ou no ambiente de proteínas co-regulatórias foram sugeridas.

Foi conhecido por algum tempo que os receptores de estrogênio adotam diferentes conformações quando se ligam a ligandos. Contudo, a consequência destas mudanças foi somente recentemente revelada. As estruturas tridimensionais de ER α e ER β foram resolvidas por co-cristalização com vários ligandos e claramente mostram o reposicionamento de helix 12 na presença de um antagonista de receptor de estrogênio que impede estericamente as seqüências de proteína requeridas para a interação de proteína co-regulatória de receptor [Pike, et al., Embo 18: 4608-4618 (1999), Shiau, et al., Cell 95: 927-937 (1998)]. Em adição, a técnica de exibição de fago foi usada para identificar peptídeos que interagem com receptores de estrogênio na presença de diferentes ligandos [Paige, et al., Proceedings de the National Academy de Sciences de the United tates de America 96: 3999-4004 (1999)]. Por exemplo, um peptídeo foi identificado que distinguia entre ER α ligado aos agonistas e receptor de estrogênio completos 17 β -estradiol e dietilstilbesterol. Um peptídeo diferente foi mostrado para distinguir entre clomifeno ligado a ER α e ER β . Estes dados indicam que cada ligando potencialmente coloca o receptor em uma conformação única e não previsível que é provavelmente ter atividades biológicas distintas.

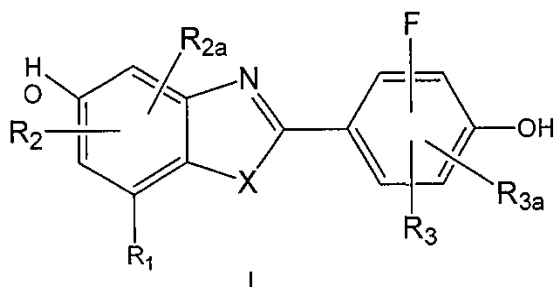
Como mencionado acima, os estrogênios afetam vários processos biológicos. Em adição, quando diferenças de sexo foram descritas (e.g., frequências de doenças, respostas a desafio, etc.), é possível que a

explicação envolva a diferença em níveis de estrogênio entre machos e fêmeas.

A Patente US 6.794.403, incorporada aqui como referência por completo, descreve a preparação de ligandos seletivos de ER β de benzoxazol substituídos tendo a Fórmula I, infra. Dada a importância destes compostos como terapêuticos potenciais, pode ser visto que processos melhorados para sua purificação são de grande valor. A presente invenção é voltada para estes, bem como outros, fins importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece processos para a purificação de compostos da fórmula I:



em que:

R₁ é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₂ e R_{2a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são opcionalmente substituídas com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₃ e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil

de 1-6 átomos de carbono, alquênil de 2-7 átomos de carbono, alquínil de 2-7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquênil, ou alquínil são opcionalmente substituídas com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₅, R₆ são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

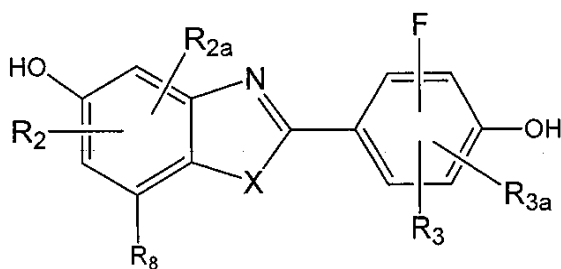
X é O, S, ou NR₇; e

R₇ é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

compreendendo:

reagir um composto da Fórmula II:



II

em que

R₈ é cloreto, brometo, iodeto, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato ou um sal de diazônio;

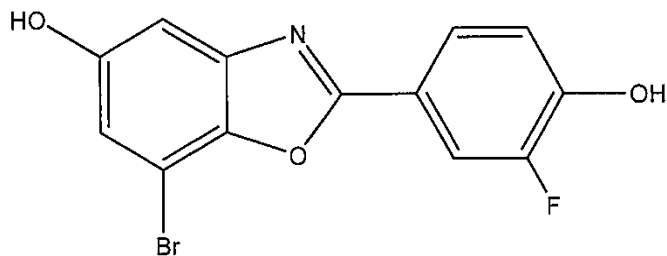
com um alqueno tendo de 2 a cerca de 7 átomos de carbono, e que é opcionalmente substituído com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, -CONR₅R₆, -NR₅R₆ ou -NR₅COR₆;

com um alqueno;

na presença de um catalisador de paládio adequado e uma base adequada, por um tempo e sob as condições efetivas para formar o composto

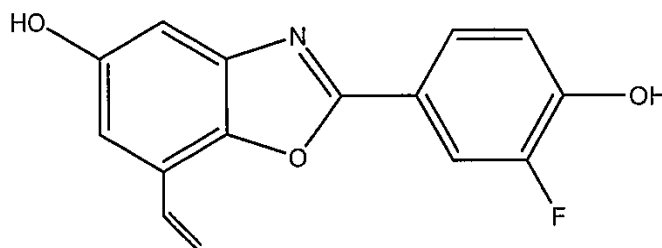
da Fórmula I.

Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula I tem a estrutura III:



III

e o composto da Fórmula II tem a estrutura IV:

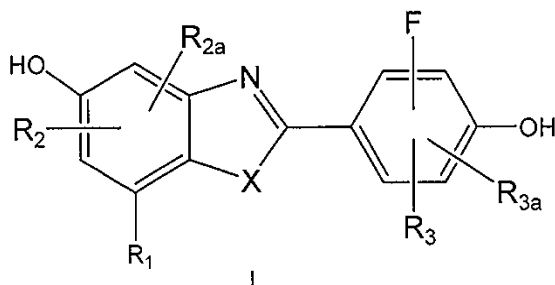


IV

5 em algumas formas de realização, o alqueno é etileno.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece processos para a preparação de um composto da fórmula I:



I

em que:

10 R_1 é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_2 e R_{2a} são, cada um, independentemente, hidrogênio,

hidroxila, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são
 5 opcionalmente substituídas com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R₃, e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono,
 10 trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são opcionalmente substituídas com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

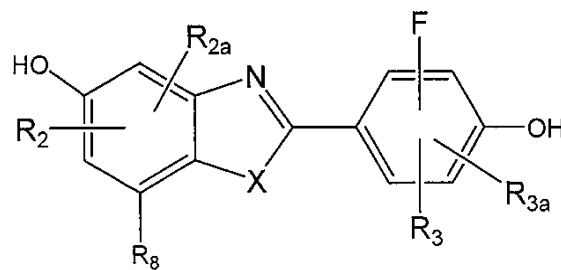
R₅, R₆ são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de
 15 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

X é O, S, ou NR₇; e

R₇ é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ ou -SO₂R₅;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

20 compreendendo reagir um composto da Fórmula II:



II

em que

R₈ é cloreto, brometo, iodeto, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato ou um sal de diazônio;

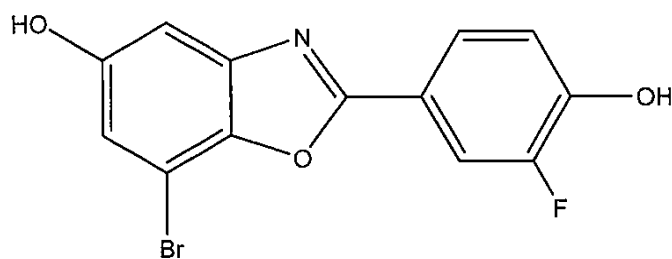
com um alqueno tendo de 2 a cerca de 7 átomos de carbono, e

que é opcionalmente substituído com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, -CONR₅R₆, -NR₅R₆ ou -NR₅COR₆;

com um alqueno;

5 na presença de um catalisador de paládio adequado e uma base adequada, por um tempo e sob as condições efetivas para formar o composto da Fórmula I.

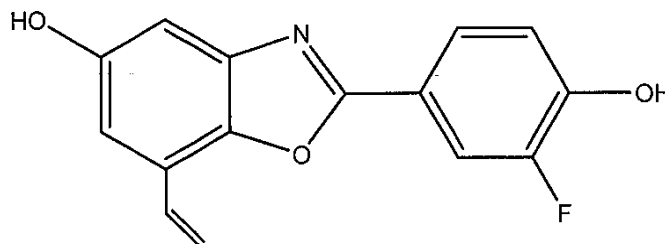
Em algumas formas de realização, o composto da Fórmula I tem a estrutura III:



III

10

e o composto da Fórmula II tem a estrutura IV:



IV

em algumas formas de realização, o alqueno é etileno.

De acordo com os processos da presente invenção, a vinilação do composto da Fórmula II é realizada na presença de um catalisador. Preferivelmente, o catalisador é um catalisador de paládio, mais preferivelmente, compreendendo sal de paládio (II) e um ou mais ligandos de fosfina adequados. Uma combinação de catalisador - ligando preferida é diacetato de paládio, com tri-*o*-tolilfosfina. A relação molar do ligando para o catalisador é selecionada de tal forma que o rendimento desejado de produto seja obtido. Tipicamente, a relação molar do ligando para o catalisador é de

15

cerca de 1 a cerca de 6; ou de cerca de 2 a cerca de 4; ou cerca de 3,3.

Geralmente, o catalisador de paládio está presente na mistura de reação em uma quantidade de até cerca de 5 por cento molar, por exemplo, até cerca de 3 por cento em moles, em relação ao composto da Fórmula II.

5 Uma grande variedade de bases pode ser empregado na reação de vinilação. Em algumas formas de realização, a base compreende uma base de nitrogênio, por exemplo, uma trialkil amina, tal como trietilamina. Geralmente, a base é empregada em uma quantidade tal que a relação molar da base para o composto da Fórmula II seja de cerca de 2 a cerca de 10, por
10 exemplo, de cerca de 4 a cerca de 8. Em algumas formas de realização, a base compreende trietileno em uma relação molar de base para o composto da fórmula II de cerca de 4.

Tipicamente, a reação de vinilação é realizada em um solvente. Embora uma grande variedade de solventes possa ser empregada, os solventes
15 orgânicos polares (i.e., solventes que incluem ou que são compostos de pelo menos um composto orgânico polar) são geralmente preferidos. Alguns solventes não limitantes incluem álcool isopropílico, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,2-dietoxietano, e 1,2-dimetoxietano. Em algumas formas de realização preferidas, o solvente inclui ou é composto de acetonitrila.

20 Geralmente, a reação de vinilação é realizada em uma temperatura elevada; i.e., em uma temperatura maior que a temperatura ambiente. Tipicamente, uma temperatura menor que cerca de 100°C é suficiente para fornecer rendimentos aceitáveis de produto. Preferivelmente, a reação de vinilação é realizada em uma temperatura de cerca de 50°C a cerca
25 de 100°C; preferivelmente de cerca de 70°C a cerca de 80°C.

Em algumas formas de realização, o alqueno é um gás. Em tais formas de realização, é vantajoso se realizar a reação de vinilação sob uma pressão maior que a pressão atmosférica. Geralmente, a pressão é maior que
cerca de 206,8 kPa; ou maior que cerca de 275,7 kPa, ou cerca de 344,7 kPa

ou maior. Em algumas formas de realização preferidas, a pressão é cerca de 344,7 kPa.

A reação de vinilação pode ser realizada por qualquer extensão de tempo suficiente para fornecer um rendimento de produto aceitável. Geralmente, um tempo de reação de até cerca de 16 horas; ou até cerca de 24 horas, é suficiente.

Em algumas formas de realização preferidas, o catalisador de paládio compreende diacetato de paládio e tri-*o*-tolilfosfina; a relação molar de tri-*o*-tolilfosfina para diacetato de paládio é de cerca de 2 a cerca de 4; o diacetato de paládio está presente em uma quantidade de até cerca de 3 por cento em moles em relação ao composto da Fórmula II; a base compreende uma triálquil amina; e a relação molar da base para o composto da Fórmula II é de cerca de 4 a cerca de 8. Em algumas formas de realização especialmente preferidas, o composto da Fórmula I tem a estrutura III; e o composto da Fórmula II tem a estrutura IV.

Em algumas formas de realização preferidas, o composto da Fórmula I tem a estrutura III; o composto da Fórmula II tem a estrutura IV; o catalisador de paládio compreende diacetato de paládio e tri-*o*-tolilfosfina; a relação molar de tri-*o*-tolilfosfina para diacetato de paládio é de cerca de 3 a cerca de 4; o diacetato de paládio está presente em uma quantidade de cerca de 1 por cento em moles em relação ao composto da Fórmula II; a base compreende trietil amina; a relação molar da base para o composto da Fórmula II é cerca de 4; a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 50 a cerca de 100°C, preferivelmente de cerca de 70 a cerca de 80°C; a pressão é maior que a pressão atmosférica, preferivelmente cerca de 344,7 kPa; e o solvente compreende acetonitrila. Em algumas formas de realização, a reação é realizada por até cerca de 16 horas.

~~Após a reação de vinilação estar completa, o produto é recuperado e purificado. Em algumas formas de realização, a recuperação~~

inclui:

a) separar a porção líquida da mistura de reação da porção sólida;

5 b) opcionalmente lavar a porção sólida com um solvente orgânico e combinar a água de lavagem com a porção líquida separada;

c) concentrar a porção líquida;

d) extrair o composto da Fórmula I em uma solução de base aquosa;

e) acidificar a solução de base aquosa; e

10 f) coletar o composto da fórmula I.

A separação da porção líquida da mistura de reação da porção sólida pode ser realizada por uma variedade de técnicas de separação físicas. Uma tal técnica é por filtração, por exemplo, pela passagem da mistura de reação através de um dispositivo de filtração em cartucho.

15 Se desejado, a porção sólida da mistura de reação pode então ser lavada uma ou mais vezes com um solvente para maximizar a recuperação da porção líquida da mistura de reação. Uma variedade de solventes de lavagem são adequados, e são facilmente determinados por aqueles versados na técnica. Em algumas formas de realização preferidas, o solvente de
20 lavagem inclui ou é composto de 1,2-dietioxetano.

Tipicamente, as lavagens de solvente são combinadas com a porção líquida, e o composto da Fórmula I é extraído em uma solução com base aquosa. É geralmente vantajoso primeiro se concentrar a porção líquida antes da extração. Geralmente, a porção líquida é concentrada até menos que
25 cerca da metade de seu volume inicial, preferivelmente até cerca de 20% a cerca de 30% de seu volume inicial. A concentração pode ser alcançada por uma variedade de técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica. Em
umã forma de realização preferida, a porção líquida é concentrada sob vácuo, por exemplo, pelo uso de um Rotavap ou dispositivo similar.

O produto (i.e., o composto da Fórmula I) é então extraído em uma solução de base aquosa. Uma técnica conveniente para a extração é adicionar água e um solvente orgânico à solução concentrada; ajustar o pH da mistura para um pH de cerca de 11 a cerca de 12; e separar as fases da
5 solução ajustada em pH. Geralmente, uma quantidade de água que é de cerca de 100% a cerca de 125% do volume da porção líquida concentrada é suficiente, e uma quantidade de solvente orgânico que é de cerca de 90% a cerca de 110% do volume da porção líquida concentrada é suficiente. Embora uma variedade de solventes possa ser usada para a extração, um solvente
10 orgânico preferido é 1,2-dietoxietano. O pH é convenientemente ajustado pela adição de uma solução aquosa de um hidróxido de metal, por exemplo, hidróxido de sódio.

Tipicamente, as fases orgânica e aquosa são então separadas, e a fase orgânica é então extraída com água, e base aquosa, por exemplo,
15 hidróxido de sódio 2N. As fases aquosas são combinadas, e opcionalmente lavadas com um solvente orgânico, por exemplo, 1,2-dietoxietano. O produto pode então ser coletado da fase aquosa combinada pela acidificação da solução aquosa, por exemplo, pela adição de uma solução aquosa de ácido
prótico, tal como HCl, e recuperação do produto sólido. Preferivelmente, o
20 produto pode então ser lavado, por exemplo, com água.

O produto pode então ser também purificado por recristalização uma ou mais vezes de um solvente adequado. Um solvente adequado é uma solução que compreende etanol e água, por exemplo, 2:1,
v/v. Em algumas formas de realização, a recristalização é realizada pela
25 suspensão do produto em álcool, e aquecimento até uma temperatura suficiente para dissolver o produto, por exemplo, cerca de 70°C a cerca de 80°C. A água é então adicionada enquanto se mantém a temperatura elevada.

O produto purificado é então coletado da solução por resfriamento, por exemplo, a cerca de 0°C a cerca de 5°C, e separação física

do produto sólido da solução. É geralmente vantajoso se manter a solução na temperatura resfriada na temperatura de resfriamento por um período de tempo após o resfriamento estar completo, para fornecer rendimento máximo de produto. Geralmente, mantendo-se a solução de 0°C a cerca de 5°C, por
5 cerca de uma hora ou mais, por exemplo, até cerca de 90 minutos, é suficiente.

Em algumas formas de realização, pode ser vantajoso se resfriar a solução em mais que um estágio. Por exemplo, em algumas formas de realização, a solução concentrada é primeiro resfriada até uma temperatura
10 intermediária, por exemplo, de cerca de 45°C a cerca de 50°C, e é então mantida nesta temperatura por um período de tempo, antes de resfriar até a temperatura menor como descrito acima. Geralmente, mantendo-se a solução na temperatura intermediária por cerca de dez minutos ou mais, cerca de vinte minutos ou mais, cerca de trinta minutos ou mais, ou cerca de 45 minutos ou
15 mais, é suficiente. Preferivelmente, a solução é mantida em uma temperatura intermediária de cerca de 50 a cerca de 60°C, mais preferivelmente de cerca de 45 a cerca de 50°C, por cerca de trinta minutos.

Após o resfriamento estar completo, o produto purificado bruto pode ser coletado por qualquer meio conveniente, por exemplo, por
20 filtração da solução. Preferivelmente, o produto é lavado uma ou mais vezes com um solvente adequado, por exemplo, álcool:água pré-resfriado (2:1).

Preferivelmente, a recristalização, como descrita acima, é repetida pelo menos uma vez, e o produto purificado pode então ser seco por procedimentos padrão, por exemplo, a 55°C a cerca de 65°C, sob vácuo, para
25 produzir o composto purificado.

Os processos descritos aqui são úteis para a preparação de compostos da Fórmula I, e especialmente para a preparação de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzooxazol-5-ol.

Os processos da presente invenção tipicamente fornecem

recuperações do composto (relativas ao material inicial da Fórmula II) de 40% ou mais, 50% ou mais, 55% ou mais.

A presente invenção também fornece produtos do processo descrito aqui.

5 Como usado aqui, o termo "alquil" ou "alquilenos" é entendido para se referir a um grupo hidrocarboneto saturado que tem cadeia reta ou ramificada. Os grupos alquila exemplares incluem metil (Me), etil (Et), propil (e.g., n-propil e isopropil), butil (e.g., n-butil, isobutil, s-butil, t-butil), pentil (e.g., n-pentil, isopentil, neopentil) e semelhantes. Um grupo alquil pode
10 conter 1 a cerca de 20, de 2 a cerca de 20, de 1 a cerca de 10, de 1 a cerca de 8, de 1 a cerca de 6, de 1 a cerca de 4, ou de 1 a cerca de 3 átomos de carbono.

 Como usado aqui, "alquênico" se refere a um grupo alquil tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquênico incluem etenil, propenil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil,
15 hexadienil, e semelhantes.

 Como usado aqui, "alquínico" se refere a um grupo alquil tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Exemplos de grupos alquínico incluem etinil, propinil, butinil, pentinil, e semelhantes.

20 Como usado aqui, "halo" ou "halogênio" se refere a flúor, cloro, bromo, e iodo.

 Como usado aqui, "alcóxi" se refere a um grupo -O-alquil. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi (e.g., n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi, e semelhantes.

25 As partes alquil, alquênico e alquínico opcionalmente substituídas são, cada uma, opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes independentemente selecionados da lista especificada. Em formas de realização particulares, as partes são substituídas por de 1 a 6 substituintes independentemente selecionados da lista especificada. Em outras formas de realização, as partes são substituídas por de 1 a 3 substituintes

independentemente selecionados da lista especificada.

As partes trifluoroalquil e trifluoroalcóxi são preferivelmente grupos de cadeia reta ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono. Algumas formas de realização adequadas incluem trifluoroalquil com de 1 a 3 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi com de 1 a 3 átomos de carbono, cada um dos quais pode ter cadeia reta ou ramificada, e.g., trifluorometil e trifluorometóxi.

Como usado aqui, "aril" se refere a um grupo aromático mono ou bicíclico com de 6 a 10 membros incluindo fenil e naftil.

10 Em certas formas de realização, R_1 é vinil ou 1-propen-2-il, preferivelmente vinil. Em algumas formas de realização, exemplos adequados de R_2 , R_{2a} , R_3 e R_{3a} podem ser hidrogênio. Em certas formas de realização, R_2 e R_{2a} são hidrogênio. Em certas formas de realização, R_3 e R_{3a} são hidrogênio. Em algumas formas de realização preferidas, R_2 , R_{2a} , R_3 e R_{3a} são hidrogênio.

15 Em algumas formas de realização, X é preferivelmente O. Em algumas formas de realização, R_8 é cloreto, brometo ou iodeto, preferivelmente brometo. Em algumas formas de realização, o alqueno reagido com o composto da fórmula II é eteno ou 1-propeno, preferivelmente eteno.

Em vários locais no presente relatório, substituintes dos compostos da presente invenção são descritos em grupos ou em faixas. É especificamente pretendido que a presente invenção inclua cada subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo "C₁-C₆ alquil" é especificamente pretendido para descrever individualmente metil, etil, C₃ alquil, C₄ alquil, C₅ alquil e C₆ alquil.

25 Os compostos da presente invenção podem conter um átomo assimétrico, e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centros assimétricos, que podem, assim, fazer surgir isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. A presente invenção inclui tais isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros (isômeros geométricos); bem como

estereoisômeros R e S enantiomericamente puros, racêmicos e resolvidos; bem como outras misturas dos estereoisômeros R e S e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os isômeros ópticos podem ser obtidos em forma pura por procedimentos padrão conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem, mas não estão limitados a, formação de sal diastereomérico, resolução cinética, e síntese assimétrica. É também entendido que a presente invenção engloba todos os regioisômeros possíveis, e misturas destes, que podem ser obtidos na forma pura por procedimentos de separação padrão conhecidos por alguém versado na técnica, e incluem, mas não estão limitados a, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina, e cromatografia líquida de alta performance.

É apreciado que certos aspectos da presente invenção, que são descritos no contexto de formas de realização separadas, podem também ser fornecidos em combinação em uma forma de realização única. Inversamente, vários aspectos da presente invenção que são, por brevidade, descritos no contexto de uma forma de realização única, também podem ser fornecidos separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Os processos da presente invenção são adequados para a purificação de compostos da Fórmula I em qualquer escala conveniente, por exemplo, mais que cerca de 0,01 mg, 0,01 mg, 0,10 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 1 g, 10g, 100g, 1 kg, 10 kg ou mais. Os processos são particularmente vantajosos para uma purificação em escala grande (e.g., maior que cerca de dez gramas).

A presente invenção vai ser descrita em mais detalhes por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos de ilustração, e não são pretendidos para limitar a presente invenção de nenhuma maneira. Aqueles versados na técnica vão reconhecer uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmo resultados.

EXEMPLO 1Preparação de 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinilbenzooxazol-5-ol

Um hidrogenador de 7,5 l foi carregado com 2-(3-Fluoro-4-
5 hidroxifenil)-7-bromobenzooxazol-5-ol (300 g, 0,926 mol), tri-*o*-tolilfosfina (9,1 g, 3,3%), diacetato de paládio (2,1 g 1 %), acetonitrila (4,5 L), e trietilamina (375g, 4 eq). O hidrogenador foi jateado com nitrogênio e com etileno; e então a pressão foi ajustada para 344,7 kPa. A mistura de reação foi aquecida até 75°C e mantida por 16 horas, em cujo tempo uma amostragem
10 de HPLC indicou 0,2% de material inicial restando. A mistura foi resfriada até 35-40°C e filtrada através de um cartucho de 0,2 µm e lavada com 1,2-dietoxietano (1,2 l). O filtrado foi concentrado sob vácuo até 1,2 l, e água (1,5 l) e 1,2-dietoxietano (1,2 l) foram adicionados. O pH foi ajustado para 11-12 pela adição de 1,4 l de NaOH 2N a 15-20°C. As fases foram separadas, e a
15 fase orgânica foi extraída com água (300 ml) e NaOH 2N (20 ml). A fase aquosa combinada foi lavada com 1,2-dietoxietano (2 x 900 ml). O pH foi ajustado para 2,5-3,5 pela adição de 500 ml de HCl 4N a 15-20°C. Após manutenção por 4 horas, o sólido foi filtrado e lavado com água (3 x 200 ml). O produto foi então recristalizado duas vezes a partir de uma solução
20 etanol:água, como descrito abaixo.

A torta úmida foi suspensa em acetona (1055 ml) e aquecida até 74-80°C. Enquanto se mantém a 74-80°C, água (422 ml) foi adicionada. A solução resfriada até 45-55°C e mantida por 0,5 h, então resfriada até 0 a 8°C e mantida por 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com uma solução pré-resfriada de etanol:água (2:1) (2 x 200 ml). A torta úmida foi então
25 ressuspensa em etanol (945 ml) e aquecida a 74-80°C. Enquanto se mantendo a 74-80°C, a água (472 ml) foi adicionada. A solução foi então resfriada até 45-50°C, mantida por 0,5 hora, então resfriada até 0-8°C, e mantida por 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com uma solução pré-resfriada de

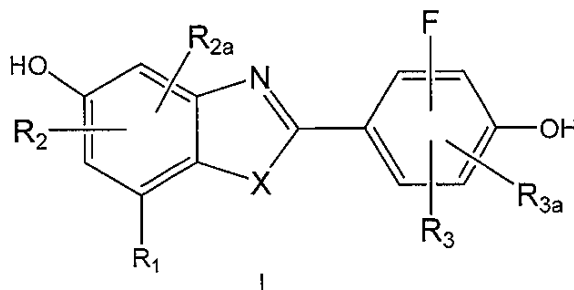
etanol:água (2:1) (2 x 200 ml). O produto foi seco em um forno a vácuo a 55-65°C e 0,6 a 1,3 kPa por 24 horas para produzir 146 g de 2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-7-vinilbenzoxazol-5-ol (rendimento de 58%).

5 Como aqueles versados na técnica vão apreciar, várias mudanças e modificações podem ser feitas nas formas de realização preferidas da presente invenção sem se afastar do espírito da presente invenção. Pretende-se que tais variações fiquem dentro do escopo da presente invenção.

10 Pretende-se que cada uma das patentes, pedidos de patente, e publicações, incluindo livros, mencionados aqui sejam incorporados como referência por completo.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula I:



em que:

R_1 é alquenil de 2-7 átomos de carbono; em que a parte alquenil é opcionalmente substituída com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_2 e R_{2a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, hidroxila, halogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil ou alquinil são opcionalmente substituídas com hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_3 , e R_{3a} são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, alquenil de 2-7 átomos de carbono, alquinil de 2-7 átomos de carbono, halogênio, alcóxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquil de 1-6 átomos de carbono, ou trifluoroalcóxi de 1-6 átomos de carbono; em que as partes alquil, alquenil, ou alquinil são opcionalmente substituídas com um hidroxila, -CN, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ e N(R₅)COR₆;

R_5 , R_6 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono;

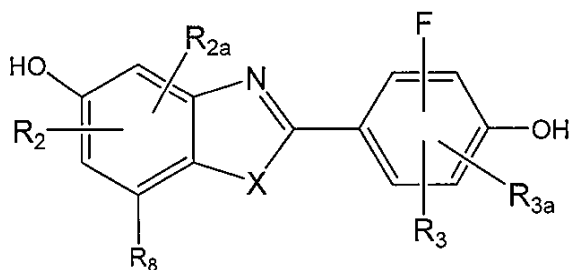
X é O, S, ou NR₇; e

R_7 é hidrogênio, alquil de 1-6 átomos de carbono, aril de 6-10 átomos de carbono, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ ou $-SO_2R_5$;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

caracterizado pelo fato de que inclui as etapas de:

5 reagir um composto da Fórmula II:



II

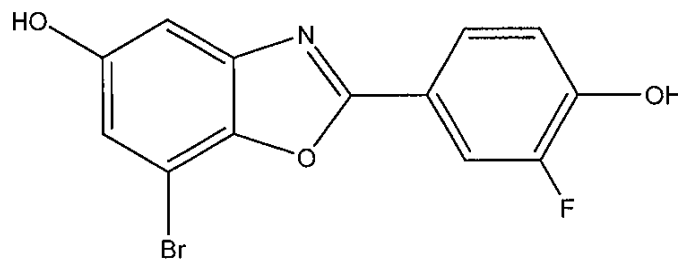
em que

R_8 é cloreto, brometo, iodeto, mesilato, tosilato, triflato, nonaflato ou um sal de diazônio;

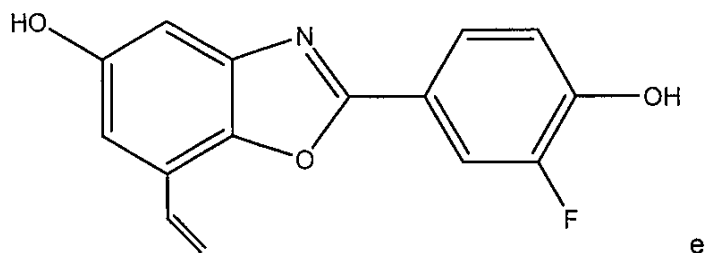
10 com um alqueno tendo de 2 a cerca de 7 átomos de carbono, e que é opcionalmente substituído com hidroxila, $-CN$, halogênio, trifluoroalquil, trifluoroalcóxi, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $-CONR_5R_6$, $-NR_5R_6$ ou $-NR_5COR_6$;

15 na presença de um catalisador de paládio adequado e uma base adequada, por um tempo e sob as condições efetivas para formar o composto da Fórmula I.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto da Fórmula I tem a estrutura:



o composto da Fórmula II tem a estrutura:



e

o alqueno é etileno.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o catalisador de paládio compreende um sal de paládio (II) e um ou mais ligandos de fosfina adequados.

5 4. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o catalisador de paládio compreende diacetato de paládio e tri-*o*-tolilfosfina.

10 5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a relação molar de tri-*o*-tolilfosfina para diacetato de paládio é de cerca de 2 a cerca de 4.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a relação molar de tri-*o*-tolilfosfina para diacetato de paládio é de cerca de 3,3.

15 7. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 6, caracterizado pelo fato de que o diacetato de paládio está presente em uma quantidade de até cerca de 3 por cento em moles em relação ao composto da Fórmula II.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a base compreende uma base de nitrogênio.

20 9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a base compreende uma triálquil amina.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a base compreende uma trietilamina.

25 11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a relação molar da base para o composto

da Fórmula II é de cerca de 4 a cerca de 8.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a base compreende trietilamina, e a relação molar da base para o composto da Fórmula II é cerca de 4.

5 13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em um solvente compreendendo um composto orgânico polar.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende acetonitrila.

10 15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura menor que cerca de 100°C.

15 16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 50 a cerca de 100°C.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 70 a cerca de 80°C.

20 18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada sob uma pressão maior que a pressão atmosférica.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada sob uma pressão de cerca de 344,7 kPa.

25 20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada por um tempo de até cerca de 24 horas.

21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada por um tempo de até

cerca de 16 horas.

22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que também compreende:

- 5 a) separar a porção líquida da mistura de reação resultante da porção sólida;
- b) opcionalmente lavar a porção sólida com um solvente orgânico e combinar a água de lavagem com a porção líquida separada;
- c) concentrar a porção líquida;
- 10 d) extrair o composto da Fórmula I em uma solução de base aquosa;
- e) acidificar a solução de base aquosa; e
- f) coletar o composto da fórmula I.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a etapa (d) compreende:

- 15 i) adicionar água e um solvente orgânico à solução concentrada;
- ii) ajustar o pH da mistura resultante da etapa (i) para um pH de cerca de 11 a cerca de 12;
- iii) separar as fases da solução ajustada em pH, fornecendo
- 20 uma fase orgânica e uma fase aquosa;
- iv) extrair a fase orgânica com uma base aquosa;
- v) combinar a fase aquosa e os extratos aquosos da etapa (iv) para formar uma fase aquosa combinada; e
- vi) opcionalmente lavar a fase orgânica combinada com um
- 25 solvente orgânico.

24. Processo de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que, na etapa (a), a separação é feita por filtração.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que, na etapa (b), o solvente orgânico

compreende 1,2-dietoxietano.

26. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato de que, na etapa (c), a porção líquida é concentrada até cerca de 20 a cerca de 30% de seu volume inicial.

5 27. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de que, na etapa (i), o solvente orgânico é 1,2-dietoxietano.

10 28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 27, caracterizado pelo fato de que, na etapa (i), uma quantidade de água é adicionada, que é de cerca de 100% a cerca de 125% do volume da porção líquida concentrada.

15 29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que, na etapa (i), uma quantidade de solvente orgânico é adicionada, que é de cerca de 90% a cerca de 110% do volume da porção líquida concentrada.

30. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 29, caracterizado pelo fato de que, na etapa (ii), o pH é ajustado pela adição de uma solução aquosa de um hidróxido de metal.

20 31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 30, caracterizado pelo fato de que, na etapa (iv), a base aquosa é uma solução aquosa de um hidróxido de metal.

32. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 31, caracterizado pelo fato de que, na etapa (vi), o solvente orgânico pe 1,2-dietoxietano.

25 33. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 32, caracterizado pelo fato de que, na etapa (e), a solução de base aquosa é acidificada pela adição de uma solução aquosa de um ácido prótico.

34. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o ácido prótico é HCl.

35. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 34, caracterizado pelo fato de que também compreende recristalizar o composto coletado da Fórmula I pelo menos uma vez a partir de uma solução compreendendo etanol e água.

5 36. Processo de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que também compreende recristalizar o composto coletado da Fórmula I pelo menos uma vez a partir de uma solução compreendendo etanol e água (2:1, v/v).

10 37. Produto, caracterizado pelo fato de ser do processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36.

38. Produto, caracterizado pelo fato de ser obtível do processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 36.

RESUMO

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, E, PRODUTO”

5 A invenção refere-se a processos para a preparação de compostos de bezoxazol substituídos e, em particular, 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-benzoxazol-5-ol. Os processos incluem a vinilação de um composto de benzoxazol substituído tendo uma parte substituível apropriada.