



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0714571-3 B1



(22) Data do Depósito: 02/08/2007

(45) Data de Concessão: 11/08/2020

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE 2-ARIL CICLOPROPANO CARBOXAMIDA OPTICAMENTE ATIVO

(51) Int.Cl.: C07C 209/56; C07C 211/35; C07C 231/02; C07C 233/58; C07C 51/09; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/08/2006 GB 0615620.2.

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB.

(72) Inventor(es): MASARU MITSUDA; TADASHI MOROSHIMA; KENTARO TSUKUYA; KAZUHIKO WATABE; MASAHIKO YAMADA.

(86) Pedido PCT: PCT SE2007000707 de 02/08/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/018823 de 14/02/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/01/2009

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSTO. Esta invenção diz respeito a um processo para a produção de derivados de 2-(aril dissustituído) ciclopropilamina opticamente ativos e derivado de 2-(arila dissustituído) ciclopropano carboxamida opticamente ativo que são intermediários úteis para a preparação de agentes farmacêuticos, e em particular o composto [1S-(1244>, 2244>, 3225> (1S*,2R*), 5225>)]-3-[7-[2-(3,4-pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-ciclopentano-1,2-diol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COM-POSTO DERIVADO DE 2-ARIL CICLOPROPANO CARBOXAMIDA OPTICAMENTE ATIVO"**.

O Campo da Técnica

[001] Esta invenção diz respeito a um processo para a produção de derivados de 2-(arila dissustituído) ciclopropilamina opticamente ativos e derivado de 2-(arila dissustituído) ciclopropano carboxamida opticamente ativo que são intermediários úteis para a preparação de agentes farmacêuticos, e em particular o composto [1S-(1 α , 2 α , 3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5-(propil-tio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d] pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-ciclo-pentano-1,2-diol. Este composto, e tais compostos similares, são divulgados na WO 00/34283 e WO 99/05143. Estes compostos são divulgados como P_{2T} (que é agora usualmente aludido como P_{2Y12}) antagonistas do receptor. Tais antagonistas podem ser usados como, *inter alia*, inibidores de ativação, agregação ou desgranulação de plaquetas.

Fundamentos da Técnica

[002] Alguns processos são conhecidos para a produção de derivados de 2-ciclopropano carboxamida opticamente ativos, derivados de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativos e derivados de éster de 2-aril-ciclopropano-1-carboxilato opticamente ativos.

Os exemplos de processos para a produção de derivados de 2-arilciclopropano carboxamida opticamente ativos, são

(i) Um processo em que cloreto de tionila em excesso é reagido com ácido 2-fenilciclopropano carboxílico opticamente ativo em solvente de benzeno para formar cloreto ácido correspondente, e depois concentrar o cloreto de tionila em excesso e benzeno sob pressão reduzida, o cloreto ácido é isolado e purificado pela destilação e, fazendo com que a água amoniacal atue sobre este, a 2-fenilciclopropano carboxamida é obtida (J. Am. Chem. Soc. Vol,109,

p,2311 (1987), Journal of Medicinal Chemistry Vol, 20, p, 771 (1977));

(ii) Um processo para obter a 3-aril-2-dimetilciclopropano-1-carboxamida opticamente ativo fazendo com que a água amoniacal atue sobre o cloreto ácido correspondente formando pela reação do cloreto de tionila com ácido de 3-aril-2-dimetilciclopropano-1-carboxílico opticamente ativo (J. Org. Chem. Vol , 68, p, 621 (2003));

[003] Os exemplos de processos para a produção de derivados de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativos, são:

(iii) Um processo em que éster etílico do ácido clorocarbônico é reagido com ácido 2-aril ciclopropano carboxílico para formar anidrido ácido misto, e fazendo com que atue a azida de sódio sobre este, azida ácida correspondente é formada, e 2-aril ciclopropilamina é obtida pelo rearranjo de Curtius como este (Journal of Medicinal Chemistry Vol, 20, p, 771 (1977), WO 01/92263);

(iv) Um processo para obter 2,2-dimetilciclopropilamina correspondente fazendo com que cloro, bromo ou hipoclorito de sódio atue sobre a 2,2-dimetilciclopropano-1-carboxamida opticamente ativo na presença da base (Kokoku 5-3865);

[004] Os exemplos de um processo para a produção de derivados do éster de 2-arilciclopropano carboxilato, por exemplo:

(v) Um processo para obter o derivado do ácido ciclopropano-carboxílico opticamente ativo pela ciclopropanação depois da derivação em éster ou amida opticamente ativos por intermédio de algumas etapas usando derivado de benzaldeído como material de partida (WO 01 /92263);

(vi) Um processo para obter derivado ciclopropano-carboxilato de 2-diidrofuranil opticamente ativo pela reação derivado do éster do ácido fosfonoacético com derivado de oxido de diidrobenzofuranil etileno opticamente ativo na presença da base (Organic Processo Research & Development, vol 6, p, 618 (2002));

[005] Os exemplos de um processo para produzir 2-aril ciclopropilamina opticamente ativo do ácido 2-aril ciclopropano carboxílico opticamente ativo, são:

(vii) Um processo em que os benzaldeídos são usados como material de partida e derivado em éster ou amida opticamente ativos por intermédio de algumas etapas, e depois disso éster de 2-aril ciclopropano carboxilato opticamente ativo é obtido pela ciclopropanação. Este derivado do ácido carboxílico opticamente ativo é formado em azida ácida, e derivado de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativo é produzido pelo rearranjo de Curtius (WO 01/92263).

Divulgação da invenção

[006] No processo para a produção de 2-arilciclopropano carboxamidas opticamente ativos aludidas em (i) acima, apenas o processo para produzir 2-fenilciclopropano carboxamida a partir do ácido 2-fenilciclopropano carboxílico é descrito e um processo para a produção do derivado de 2-(arila dissustituída) ciclopropano carboxamida não é divulgado. Além disso, no processo (ii), é mencionado o processo para a produção de apenas de 2,2-dimetil-3-fenilciclopropano carboxamida e 2,2-dimetil-3-isopropilideno ciclopropano carboxamida, e um processo para a produção de derivado de 2-(arila dissustituída) ciclopropano carboxamida não é divulgado.

[007] Em segundo lugar, em um processo para a produção do derivado de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativo, derivado de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativo é produzido pelo rearranjo de Curtius a partir do ácido 2-arilciclopropano carboxílico opticamente ativo no processo supra citado (iii), entretanto, o mesmo não é adequado para um método de preparação comercial do ponto de vista de segurança por que é por intermédio de um intermediário de azida ácida tendo propriedades explosivas. Além disso, no processo (iv), amina opticamente ativa é produzida a partir da carboxamida opticamente ativa por um rearranjo

de Hofmann. Entretanto, o mesmo não é adequado para um método de preparação comercial do ponto de vista de economia por que o rendimento é baixo quando a reação é realizada usando o hipoclorito de sódio. Além disso, como para o processo supra citado (iv), apenas o processo para produzir 2,2-dimetil ciclopropilamina opticamente ativo a partir de 2,2-dimetilciclopropano carboxamida opticamente ativo é mencionado, e um processo para a produção de derivado de 2-(arila dissustituída) ciclopropano carboxamida não é divulgado.

[008] Em terceiro lugar, em um processo para a produção de derivado de éster de carboxilato de 2-arilciclopropano opticamente ativo, no processo supra citado (v), derivado de 3,4-difluorofenil ciclopropano-carboxílico opticamente ativo é obtido pela ciclopropanação depois convertendo o material de partida de 3,4-difluorobenzaldeído em éster ou amida opticamente ativos por intermédio de algumas etapas. Entretanto, o mesmo não é comercialmente substituído do ponto de vista da produtividade e economia. Por exemplo, material de partida é dispendioso, a estereosseletividade é insuficiente na ciclopropanação e também existem muitos números de etapas. Além disso, no processo (vi), apenas um exemplo de preparação do éster de ciclopropano-carboxilato de diidrofuranila opticamente ativo a partir do óxido de diidrobenzofuranil etileno opticamente ativo é mencionado. Este não é um processo para a produção do éster de carboxilato de 2-arilciclopropano opticamente ativo geral.

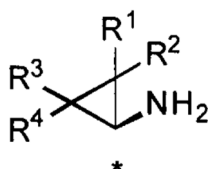
[009] Em quarto lugar, um processo para produzir derivado de 2-aril ciclopropilamina opticamente ativo a partir do derivado de éster de carboxilato de 2-arilciclopropano opticamente ativo usando (vii) não é comercialmente viável de um ponto de vista de segurança por que o intermediário de azida ácida tem atividades de expulsão. Também, purificação é essencial devido a estereosseletividade insuficiente durante

a ciclopropanação, tornando este processo inadequado para preparação comercial por causa de produtividade deficiente.

[010] Assim, os processos esboçados são inadequados para a produção comercial. Existe uma necessidade quanto a um processo comercial que trata de áreas tais como segurança, economia, produtividade e outros.

[011] Um processo eficiente foi agora verificado para a produção de 2-aryl ciclopropilamina opticamente ativo ou sais destes. O processo produziu pureza opticamente alta por uso de um derivado de óxido de estireno opticamente ativo facilmente disponível como material de partida. Um processo eficiente para a produção do derivado de ciclopropilamina opticamente ativo por um rearranjo de Hofmann usando hipoclorito de sódio foi verificado. Este processo pode ser usado de modo seguro e barato como um método de preparação comercial.

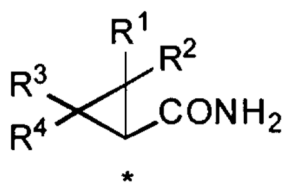
[012] Assim, de acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a produção do derivado de ciclopropilamina opticamente ativo representado pela fórmula geral (2) ou sais destes



(2)

(em que R¹, R², R³ ou R⁴ denotam um átomo de hidrogênio, grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e * denota um centro de carbono assimétrico)

caracterizada pela reação derivado de ciclopropano carboxamida opticamente ativo representado pela fórmula geral (1)

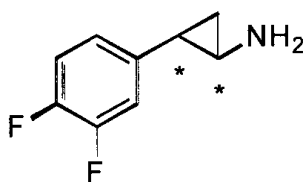


(1)

(em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e * têm as mesmas ditas definições) com hipoclorito em água na presença de hidróxido de metal alcalino de 5 a 30 equivalentes.

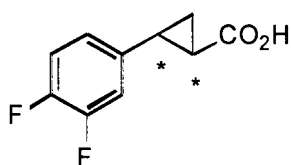
[013] Adequadamente, o hipoclorito é hipoclorito de sódio; e em particular a quantidade usada de hipoclorito é de 1 a 5 mol equivalentes com respeito ao composto da fórmula (1). Em uma forma de realização particular é fornecido um processo para a produção do derivado de ciclopropilamina opticamente ativo ou sais destes em que R^1 , R^2 , R^3 são átomos de hidrogênio e R^4 é grupo 3,4-difluorofenila .

[014] Em uma outra forma de realização, é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aryl ciclopropilamina opticamente ativo representado pela fórmula geral (9) ou um sal do mesmo,



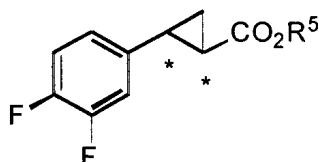
(9)

(em que * denota um centro de carbono assimétrico), em que um derivado do ácido 2-aryl ciclopropano carboxílico opticamente ativo representado pela fórmula geral (7)



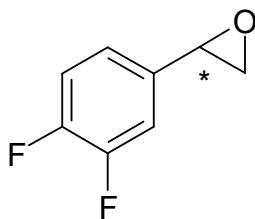
(7)

em que * denota um centro de carbono assimétrico) é obtido pela de-
sesterificação do derivado de éster de carboxilato de 2-arilciclopropano
opticamente ativo representado pela fórmula geral (6)



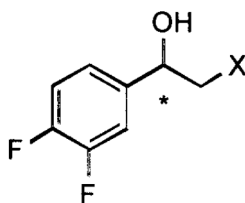
(6)

(em que, R⁵ denota grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcional-
mente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou
grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e * denota um centro
de carbono assimétrico) que é obtido pela reação do derivado de óxido
de estireno opticamente ativo representado pela fórmula geral (3)



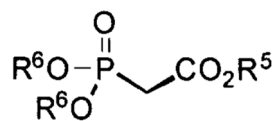
(3)

(em que * denota um centro de carbono assimétrico) ou derivado de
haloidrina opticamente ativo representado por ou fórmula geral (4)



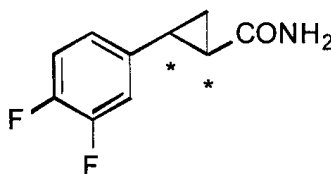
(4)

(em que X denota um átomo de halogênio, e * denota um centro de
carbono assimétrico) com derivado do éster do ácido fosfonoacético re-
presentado pela fórmula geral (5)



(5)

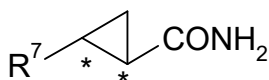
(em que R⁵ ou R⁶ denotam grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído) na presença da base, e derivado 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo representado pela fórmula geral obtida (8)



(8)

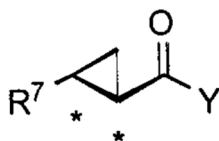
(em que * denota um centro de carbono assimétrico) que é obtido pela reação do derivado do ácido 2-aril ciclopropanocarboxílico supra citado obtido com amônia depois de ser ativado com ativador de ácido carboxílico é reagido com oxidante.

[015] Também é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo representado pela fórmula geral (12)



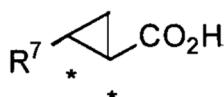
(12)

(em que R⁷ denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, e * denota um centro de carbono assimétrico) caracterizado pela reação com amônia, derivado do ácido 2-aril ciclopropano carboxílico opticamente ativo representado pela fórmula geral (11)



(1 1)

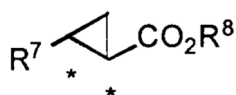
(em que, R^7 denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, Y denota grupo carbonila grupo ativado, e * denota um centro de carbono assimétrico) que é obtido a partir de um derivado do ácido 2-aril ciclopropano carboxílico opticamente ativo representado pela fórmula geral (10)



(1 0)

(em que R^7 denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, e * denota um centro de carbono assimétrico) pela reação com um ativador de ácido carboxílico.

[016] Também é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo, em que a reação é realizada por uso do composto da fórmula (10) obtido pela desesterificação de um derivado de éster 2-aril ciclopropano carboxilato opticamente ativo representado pela fórmula geral (13)

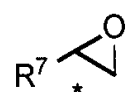


(1 3)

(em que R^8 denota grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou

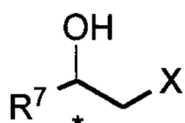
grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e R^7 e * têm as mesmas ditas definições).

[017] Também é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo, em que a reação é realizada por uso do composto da fórmula (13) obtido pela reação do derivado de óxido de estireno opticamente ativo representado pela fórmula geral (14)



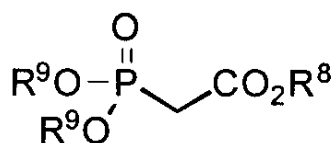
(1 4)

(em que R^7 e * têm as mesmas ditas definições) ou derivado de haloaldrina opticamente ativo representado pela fórmula geral (15)



(1 5)

(em que R^7 e * têm as mesmas ditas definições) com derivado do éster do ácido fosfonoacético representado pela fórmula geral (16)



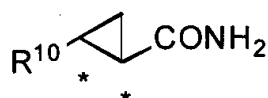
(1 6)

(em que R^9 denota grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e R^8 e * têm as mesmas ditas definições) na presença da base. Também é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carbo-

xamida opticamente ativo para obter o derivado (1R,2R)-2-aril ciclopropano carboxamida da fórmula (12) usando um derivado do ácido (1R,2R)-2-aril ciclopropanocarboxílico da fórmula (10). A presente invenção também fornece um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo para obter um derivado do ácido (1R,2R)-2-aril ciclopropano carboxílico da fórmula (10) usando um derivado do éster (1R,2R)-2-aril ciclopropano carboxilato da fórmula (13).

[019] Também é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo para obter um derivado do éster (1R,2R)-2-aril ciclopropano carboxilato da fórmula (13) usando derivado de óxido de (S)-estireno da fórmula (14) e derivado de (S)-haloidrina da fórmula (15). Em particular é fornecido um processo para a produção de um derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo, em que R^7 é grupo 3,4-difluorofenila .

[020] A presente invenção também fornece um derivado 2-arilciclopropano carboxamida opticamente ativo representado pela fórmula geral (17)



(1 7)

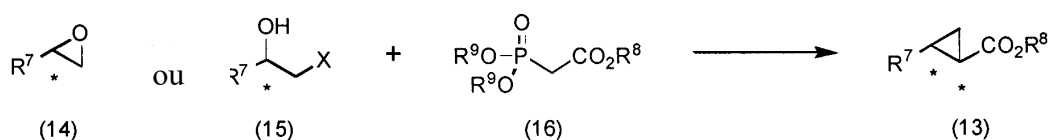
(em que R^{10} denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomos de halogênio, e * denota um centro de carbono assimétrico).

[021] Em particular, no derivado de 2-arilciclopropano carboxamida opticamente ativo da fórmula (17), R^{10} é um grupo 3,4-difluorofenila .

[022] Mais particularmente, o composto da fórmula (17) é um derivado de (1R,2R)-2-aril ciclopropano carboxamida.

[023] A presente invenção fornece um processo para preparar um

[025] Em primeiro lugar, será descrito 1) processo de ciclopropa-
nação.



[026] Nos compostos representados pela fórmula (14), R⁷ denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios. Valores adequados para R⁷ incluem por exemplo, um grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentabromo fenila. grupo 3,4-difluorofenila é preferido. Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, um derivado de óxido de estireno da fórmula (14) contém um centro de carbono assimétrico. Esta invenção

inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (14). Preferivelmente é substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (S).

[027] No composto da fórmula (15), R^7 denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, e X denota um átomo de halogênio. Os valores adequados para R^7 incluem por exemplo, um grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentabromofenila. Um grupo 3,4-difluorofenila é preferido.

[028] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, o derivado de halodrina representado pela fórmula geral (15) contém centro de carbono assimétrico. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (15). Preferivelmente é substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (S).

[029] No composto da fórmula (16), R^8 denota um grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e R^9 denota um grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído. Os valores adequados para um grupo alquila C1-10C cíclico ou acíclico incluem por exemplo,

um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo ciclopropila, grupo n-butila, grupo s-butila, grupo i-butila, grupo t-butila, grupo ciclobutila, grupo n-pentila, grupo neopentila, grupo ciclopentila, grupo n-hexila, grupo cicloexila, grupo n-heptila, grupo cicloexilmetila, grupo n-octila, grupo n-decila. Os valores adequados para um grupo arila 6-10C opcionalmente substituído incluem por exemplo grupo fenila, grupo o-metoxifenila, grupo m-metoxifenila, grupo p-metóxi fenila, grupo o-nitrofenila, grupo m-nitrofenila, grupo p-nitrofenila, grupo o-clorofenila, grupo m-clorofenila, grupo p-cloro-fenila, grupo o-metilfenila, grupo m-metilfenila, grupo p-metilfenila. Os valores adequados para um grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído incluem por exemplo um, grupo benzila, grupo o-metoxibenzila, grupo m-metoxibenzila, grupo p-metoxibenzila, o-nitrobenzila, m-nitrobenzila, p-nitrobenzila, grupo o-cloro benzila, grupo m-clorobenzila, grupo p-clorobenzila, grupo o-metilbenzila, grupo m-metilbenzila, grupo p-metilbenzila.

[030] Em particular um ou ambos de R^8 e R^9 são grupo metila ou grupo etila, e preferivelmente ambos de R^8 e R^9 são grupo metila ou grupo etila.

[031] No composto da fórmula (13), Os valores de substituintes R^7 , R^8 originam-se de valores respectivos no derivado de óxido de estireno da fórmula (14) ou um derivado de haloidrina representado pela fórmula (15) e derivado de éster de carboxilato representado pela fórmula geral (16). Em outras palavras, R^7 denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, e R^8 denota grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído, e R^9 denota grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído. O valor adequado para um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios, inclui, por exemplo, um

grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-di-bromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila ou grupo 2,3,4,5,6-pentabromofenila. Os valores adequados para um grupo alquila C1-10C cíclico ou acíclico, incluem, por exemplo, um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo ciclopropila, grupo n-butila, grupo s-butila, grupo i-butila, grupo t-butila, grupo ciclobutila, grupo n-pentila, grupo neopentila, grupo ciclopentila, grupo n-hexila, grupo cicloexila, grupo n-heptila, grupo cicloexilmetila, grupo n-octila ou grupo n-decila. Os valores adequados para um grupo arila 6-10C opcionalmente substituído incluem, por exemplo, um grupo fenila, grupo o-metoxifenila, grupo m-metoxifenila, grupo p-metóxi fenila, grupo o-nitrofenila, grupo m-nitrofenila, grupo p-nitrofenila, grupo o-clorofenila, grupo m-clorofenila, grupo p-clorofenila, grupo o-metilfenila, grupo m-metilfenila ou grupo p-metilfenila. Os valores adequados para um grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído incluem, por exemplo, um grupo benzila, grupo o-metoxibenzila, grupo m-metoxibenzila, grupo p-metoxibenzila, o-nitrobenzila, m-nitrobenzila, p-nitrobenzila, grupo o-clorobenzila, grupo m-clorobenzila, grupo p-clorobenzila, grupo o-metilbenzila, grupo m-metilbenzila ou grupo p-metilbenzila. É no geral preferido que R^7 é um grupo 3,4-difluorofenila e R^8 é um grupo etila.

[032] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, um éster derivado representado pela fórmula (13) contém centro de carbono assimétricos. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula

(13). Preferivelmente é uma substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[033] O derivado de haloidrina opticamente ativo representado pela fórmula (15) que é um material de partida desta invenção pode ser prontamente obtido, por exemplo, reagindo-se enancioseletivamente um derivado de α -halometil arilcetona obtido pela reação de um derivado de benzeno com cloreto do ácido α -halo acético na presença de cloreto de alumínio. O derivado de óxido de estireno opticamente ativo da fórmula (14) pode ser prontamente obtido pela epoxidação de um α -derivado opticamente ativo de haloidrina da fórmula (15).

[034] Um composto da fórmula (14) ou da fórmula (15) é reagido com um composto da fórmula (16) na presença da base e deste modo convertido ao composto da fórmula (13). Os exemplos destas ases adequadas incluem, por exemplo, um composto de organolítio tal como metil-lítio, n-butil-lítio, t-butil-lítio, fenil lítio ou semelhante, um reagente de Grignard tal como cloreto de n-butilmagnésio, brometo de metil magnésio ou semelhante; uma amida de metal alcalino terroso ou amida de metal alcalino tal como amida de lítio, amida de sódio, diisopropil amida de lítio, diisopropil amida de magnésio, hexametil desilazida de lítio, hexametil desilazida de sódio, hexametil desilazida de potássio ou semelhante; um alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de sódio, metóxido de lítio, etóxido de lítio, t-butóxido de lítio, t-butóxido de potássio ou semelhante; um hidreto de metal alcalino terroso ou hidreto de metal alcalino tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio ou semelhante.

[035] Uma base de um t-butóxido de metal alcalino, hidreto de metal alcalino ou semelhante é no geral preferido.

[036] A quantidade da base usada difere dependendo da espécie

da base usada, espécie de solvente e condições de reação. Uma quantidade particular é uma razão molar de 1 a 5, preferivelmente razão molar de 1 a 3 vezes com respeito ao composto da fórmula (14) ou (15).

[037] A quantidade do composto da fórmula (16) usada difere dependendo da espécie do solvente e condições de reação. Uma quantidade particular é uma razão molar de 1 a 5, preferivelmente razão molar de 1 a 3 vezes com respeito ao composto da fórmula (14) ou (15).

[038] No geral um solvente é habitualmente usado na reação. Os exemplos incluem, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, benzeno, tolueno, éter dietílico, éter dimetílico de etileno glicol, éter metil-t-butilico, éter diisopropílico, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidinona, sulfóxido de dimetila, acetona, acetonitrila, acetato de etila, éster de acetato de isopropila, ácido acético-t-butila, t-butanol e outros. O solvente pode ser usado sozinho ou como uma mistura destes, e neste caso, as proporções misturadas destes não são restritas.

[039] Um solvente de tolueno, éter dimetílico de etileno glicol, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano é no geral preferido.

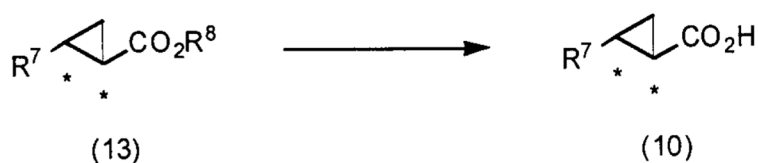
[040] Os valores adequados da temperatura de reação incluem valores selecionados da faixa de -30 °C até o ponto de ebulição do solvente usado, e uma temperatura na faixa de 20 °C-90 °C. No geral, o tempo de reação requerido é usualmente de 30 minutos a 24 horas.

[041] Na conclusão de reação, o solvente pode ser removido pela destilação. A mistura de reação pode ser depois adicionada a água ou a água é adicionada a ela, e depois disso, a mesma pode ser neutralizada pela adição de uma quantidade apropriada de ácido. O composto da fórmula (13) pode ser obtido por uso de tais procedimentos como extração com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante, lavagem com água e concentração. O composto obtido pode ser

ainda purificado pela cromatografia de coluna ou destilação.

[042] Os exemplos do ácido usado para neutralização depois da conclusão da reação incluem ácido carboxílico orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido mandélico ou semelhante; um ácido carboxílico orgânico opticamente ativo tal como ácido tartárico, ácido láctico, ácido ascórbico, aminoácido ou semelhante; um ácido sulfônico orgânico tal como ácido metano-sulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico ou semelhante; um ácido inorgânico tal como de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbônico ou semelhante. Ácido clorídrico ou ácido sulfúrico são no geral preferidos.

[043] Em seguida, será descrito 2) processo de desesterificação.



Etapa 2. Processo de desesterificação

[044] Os valores de R^7 , R^8 e $*$ no composto da fórmula (13), incluindo os valores adequados e preferidos, são os mesmos como aqueles mencionado acima em 1) processo de ciclopropanação. No composto da fórmula (10), os valores de substituinte R^7 incluindo os valores adequados e preferidos, originam-se do éster derivado da fórmula (13). Em outras palavras, R^7 denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios. Os valores adequados de um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios incluem, por exemplo, um grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-

tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila ou grupo 2,3,4,5,6-pentabromofenila. Um grupo 3,4-difluorofenila é no geral preferido.

[045] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras o derivado do ácido carboxílico das fórmulas (10) contém centros de carbono assimétricos. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (10). Preferivelmente é uma substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[046] Nesta etapa, o composto da fórmula (13) é convertido ao composto da fórmula (10) pela desesterificação, e condições de reação de desesterificação do Composto (13) não são restritas. A reação pode ser realizada usando condições desesterificação gerais. Os exemplos de condições para desesterificação incluem um processo da eliminação oxidativa do éster p-metoxibenzílico usando DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) e PODE (nitrato de cério), um processo para eliminar éster benzílico, éster t-butilico usando iodotrimetilsilano, um processo de eliminação redutiva de éster benzílico usando catalisador de paládio sob uma atmosfera de hidrogênio, um processo para eliminar éster t-butilico usando TFA (ácido trifluoroacético), um processo para eliminar grupo éster pela hidrólise ácida ou alcalina, ou semelhante. Do ponto de indispensabilidade e do ponto que o processo pode ser aplicado para maioria dos tipos de grupo éster, o processo para eliminar o grupo éster pela hidrólise ácida ou alcalina é preferido, e o processo para eliminar o grupo éster pela hidrólise alcalina é mais preferido.

[047] Os álcalis adequados incluem um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cézio ou semelhante; um hidróxido de metal alcalino terroso tal como hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de bário ou semelhante; um carbonato de metal alcalino tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio ou semelhante. Um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico ou semelhante são no geral preferidos.

[048] Os solventes de reação adequada para desesterificação incluem, por exemplo, água, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter metil-t-butílico, tolueno, benzeno, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, butanol, propanol, etanol, metanol, água e outros. O solvente pode ser usado sozinho ou como uma mistura destes, e neste caso, as proporções misturadas não são limitadas em particular.

[049] No geral um solvente de tolueno, tetraidrofurano, etanol ou metanol é preferido.

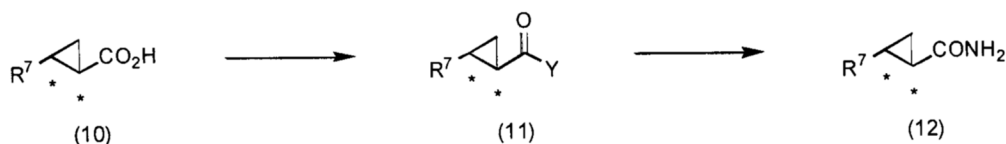
[050] As temperaturas de reação adequadas, incluem aquelas selecionadas da faixa de -30 °C até o ponto de ebulição do solvente usado, e preferivelmente a mesma é de 0 °C a 80 °C. O tempo de reação é requerido usualmente ser de 30 minutos a 27 horas.

[051] Na conclusão de reação, o solvente pode ser removido pela destilação, e depois disso a mistura adicionada a água ou a água é adicionada a ela como requerido. A mistura é neutralizada pela adição de ácido. O composto da fórmula (10) pode ser obtido pelos procedimentos tais como extração com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante; lavagem com água, concentração e outros. O composto

obtido pode ser ainda purificado pela cromatografia de coluna ou cristalização, ou ele pode ser usado na etapa seguinte sem tratamento.

[052] Os ácidos adequados usados para neutralização depois da conclusão da reação incluem, por exemplo, um ácido carboxílico orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido mandélico ou semelhante; um ácido carboxílico orgânico opticamente ativo tal como ácido tartárico, ácido láctico, ácido ascórbico, aminoácido ou semelhante; um ácido sulfônico orgânico tal como ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico ou semelhante; um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbônico ou semelhante. Ácido clorídrico e ácido sulfúrico são no geral preferidos.

[053] Em seguida, uma descrição será dada de 3) processo de amidação.



Etapa 3. Processo de amidação

[054] No composto da fórmula (10), os valores de substituinte R⁷ e * (incluindo os valores adequados e preferidos) são os mesmos como aqueles mencionado acima me 2) processo de desesterificação.

[055] No composto da fórmula (11), os valores de substituinte R⁷ originam-se do éster derivado da fórmula (10). Em outras palavras, R⁷ pode representar um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios. Os valores adequados para um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios incluem um grupo 2,3-difluorofenila,

grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentabromofenila ou semelhante. Um grupo 3,4-difluorofenila é no geral preferido. Além disso, Y denota um grupo ativado carbonila grupo ativado, e o mesmo é derivado do ativador de ácido carboxílico descrito mais tarde.

[056] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras o derivado do ácido carboxílico da fórmula (11) contém centros de carbono assimétricos. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (11). Preferivelmente é uma substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[057] No composto da fórmula (12), os valores de substituinte R^7 originam-se do éster derivado da fórmula (10). Em outras palavras, R^7 pode denotar um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios. Os valores adequados para um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios incluem um grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo

2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentabromo fenila ou semelhante. Um grupo 3,4-difluorofenila é no geral preferido.

[058] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, o derivado do ácido carboxílico da fórmula (12) contém centros de carbono assimétricos. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmicas opticamente ativas do composto da fórmula (12). Preferivelmente é uma substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[059] O composto da fórmula (10) pode ser formado no composto da fórmula (11) pela reação com um ativador de ácido carboxílico para ativar a porção carbonila. O composto ativado é convertido ao composto da fórmula (12) pela reação com amônia. Os ativadores do ácido carboxílico incluem, por exemplo, um agente de hidrocondensação tal como dicicloexilcarbodiimida (DCC) e carbonildiimidazol; ésteres do ácido clorocarbônico tais como ésteres de clorocarbonato de metila, ésteres de clorocarbonato de etila, éster de clorocarbonato de propila, isoéster de clorocarbonato de propila, éster de clorocarbonato de butila, clorocarbonato de t-butila, benzila clorocarbonato ou semelhante; um anidreto ácido tal como anidreto acético, ácido trifluoroacético anidro, ácido metanossulfônico anidro, ácido trifluorometanossulfônico anidro ou semelhante; um espécies do éster do ácido carboxílico tais como ácido carbônico di-t-butila, carbonato de dimetila, carbonato de dietila ou semelhante, cloreto ácido tal como cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, oxicloreto de fósforo, cloreto de acetila, cloreto de propionila, cloreto de pivaloíla, cloreto de benzoíla, cloreto de tionila, ácido clorossulfúrico, cloreto de oxalila; fosgênio ou semelhante, e um cloreto metálico tal como cloreto de titânio, cloreto de alumínio, cloreto férrico ou semelhante podem ser propostos.

[060] Os ativadores do ácido carboxílico particulares são éster do clorocarbonato, ácido anidreto, éster do ácido carboxílico, cloreto ácido exceto fosgênio. No geral cloreto de tionila é preferido particularmente visto que o mesmo oferece vantagens do ponto de manuseio e pós tratamento depois da reação.

[061] A quantidade usada do ativador de ácido carboxílico difere dependendo da espécie da base usada e espécie de solvente e de condições de reação. Em particular uma razão molar de 1 a 3 vezes pode ser usada, e preferivelmente uma razão molar de 1 a 1,5 vezes com respeito ao composto representado pela fórmula supra citada (10).

[062] Quando da reação do composto da fórmula (10) com o ativador de ácido carboxílico, de uma base pode ser usado de acordo com os requerimentos. As bases adequadas incluem, por exemplo, um composto de organolítio tal como metil-lítio, n-butil-lítio, t-butil-lítio, fenil lítio ou semelhante, um reagente de Grignard tal como cloreto de n-butil magnésio, brometo de metil magnésio ou semelhante, amida de metal alcalino terroso ou amida de metal alcalino tal como amida de lítio, amida de sódio, diisopropil amida de lítio, diidopropil amida de magnésio, hexametil desilazida de lítio, hexametil desilazida de sódio, hexametil desilazida de potássio ou semelhante, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de sódio, metóxido de lítio, etóxido de lítio, t-butóxido de lítio, t-butóxido de potássio ou semelhante, um hidreto de metal alcalino terroso ou hidreto de metal alcalino tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio ou semelhante, hidróxido de metal alcalino terroso ou hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cério, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio ou semelhante, carbonato de metal alcalino tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou seme-

lhante, bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de lítio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio ou semelhante, amina orgânica terciária tal como trietilamina, diisopropila etilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno) ou semelhante, solvente orgânico básico tal como N,N-dimetilformamida ou semelhante.

[063] Em particular a pode ser um alcóxido de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino terroso ou hidreto de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino terroso ou hidróxido de metal alcalino, carbonato alcalino terroso ou carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, ou amina orgânica terciária. No geral um hidróxido de metal alcalino terroso ou hidróxido de metal alcalino, carbonato alcalino terroso ou carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, amina orgânica terciária ou semelhante é preferido.

[064] A quantidade usada da base difere dependendo da espécie de base usada e espécie de solvente e condições de reação. Em particular uma razão molar de 1 a 3 vezes pode ser usada, e preferivelmente uma razão molar de 1 a 1,5 vezes com respeito ao composto representado pela fórmula supra citada (10).

[065] As formas adequadas de amônia usadas incluem, por exemplo, amônia líquida, gás de amônia, solução de amônia em solvente orgânico e a água amoniacal. Particular exemplos são gás amônia, amônia em solvente orgânico, a água amoniacal, e a água amoniacal é no geral preferida.

[066] Quando a forma de amônia é a água amoniacal a concentração da água amoniacal usada não é limitada. Em particular de 5 a 30 % em peso podem ser usadas, e de 20 a 28 % em peso é no geral preferido.

[067] A quantidade de amônia usada difere dependendo da forma da amônia usada, espécie de solvente e condições de reação. Em par-

ticular uma razão molar de 1 a 5 vezes pode ser usada, e preferivelmente uma razão molar de 3 a 5 vezes com respeito ao composto representado pela fórmula supra citada (10).

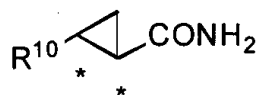
[068] No geral um solvente é habitualmente usado na reação. Solventes adequados incluem por exemplo diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, benzeno, tolueno, éter dietílico, éter metil-t-butílico, éter diisopropílico, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidinona, sulfóxido de dimetila, acetona, acetonitrila, acetato de etila, éster de acetato de isopropila e ácido acético-t-butila e outros.

[069] O solvente pode ser usado sozinho ou misturando-se, e neste caso, a proporção da mistura não é limitada. No geral um solvente de tolueno, acetato de etila e acetato de isopropila são preferidos.

[070] As temperaturas de reação adequadas, incluem aquelas selecionadas da faixa de -30 °C até o ponto de ebulição do solvente usado e preferivelmente é selecionada da faixa de 0 °C a 60 °C. O tempo de reação requerido é usualmente de 10 minutos a 24 horas.

[071] Na conclusão de reação, o solvente é removido pela destilação de acordo com os requerimentos, e depois disso a mistura de a reação é adicionada a água ou a água é adicionada a ela. O composto da fórmula (12) é obtida usando procedimentos tais como extração com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, éster de acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante, lavagem com água, e concentração. O composto obtido pode ser ainda purificado pela cromatografia de coluna ou cristalização, ou ele pode ser usado na etapa seguinte sem tratamento.

[072] O composto da fórmula (17)

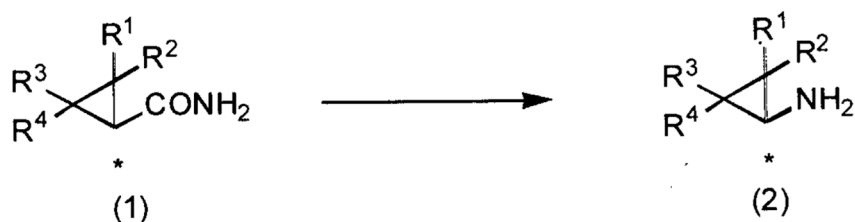


(1 7)

produzido pelo processo supra citado é um novo composto, e é portanto fornecido como uma outra característica da presente invenção. Na fórmula (17), R^{10} denota um grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios. Os valores adequados para o grupo arila substituído por 2 ou mais átomo de halogênios incluem um grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-penta-bromo fenila ou semelhante. Um grupo 3,4-difluorofenila é no geral preferido.

[073] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, o derivado de carboxamida das fórmulas (17) contém centros de carbono assimétricos. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (17). Preferivelmente é substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[074] Em seguida, uma descrição será dada de 4) Processo de rearranjo de Hofmann.



Etapa 4. Etapa de rearranjo de Hofmann

[075] No composto da fórmula (1), R^1 , R^2 , R^3 e R^4 cada um independentemente denota átomo de hidrogênio, grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo aralquila 7-10C opcionalmente substituído, e podem ser os mesmos ou diferentes entre si. Os valores adequados de um grupo alquila cíclico ou acíclico opcionalmente substituído de número de carbono de 1 a 10 incluem um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo ciclopropila, grupo n-butila, grupo s-butila, grupo i-butila, grupo t-butila, grupo ciclobutila, grupo n-pentila, grupo neopentila, grupo ciclopentila, grupo n-hexila, grupo cicloexila, grupo n-heptila, grupo cicloexilmetila, grupo n-octila, grupo n-decila e outros. Os valores adequados de um grupo arila 6-10C opcionalmente substituído incluem um grupo fenila, grupo o-metóxi-fenila, grupo m-metoxifenila, grupo p-metóxi fenila, grupo o-nitrofenila, grupo m-nitrofenila, grupo p-nitrofenila, grupo o-fluorofenila, grupo m-fluorofenila, grupo p-fluorofenila, grupo o-clorofenila, grupo m-clorofenila, grupo p-clorofenila, grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-dicloro-fenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetraclorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-penta-

bromo fenila, grupo o-metilfenila, grupo m-metilfenila, grupo p-metilfenila e outros. Os valores adequados de um grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído incluem um grupo benzila, grupo o-metoxibenzila, grupo m-metoxibenzila, grupo p-metoxibenzila, grupo o-nitrobenzila, grupo m-nitrobenzila, grupo p-nitrobenzila, grupo o-clorobenzila, grupo m-cloro-benzila, grupo p-clorobenzila, grupo o-metilbenzila, grupo m-metil-benzila, grupo p-metilbenzila e outros. Preferivelmente qualquer um de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 é um grupo 3,4-difluorofenila, e mais preferivelmente o substituinte, exceto o grupo 3,4-difluorofenila é, um átomo de hidrogênio.

[076] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, o composto da fórmula (1) tem centro de carbono assimétrico. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (1). Preferivelmente é substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2R).

[077] No composto da fórmula (2), os valores (incluindo adequado e preferido) para R^1 , R^2 , R^3 e R^4 originam-se do composto da fórmula (1). Em outras palavras, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 cada um independentemente denota um átomo de hidrogênio, um grupo alquila 1-10C cíclico ou acíclico opcionalmente substituído, grupo arila 6-10C opcionalmente substituído ou grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído, e podem ser os mesmos ou diferentes entre si. Os valores adequados para um grupo alquila 1-10C, cíclico ou acíclico opcionalmente substituído incluem um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo ciclopropila, grupo n-butila, grupo s-butila, grupo i-butila, grupo t-butila, grupo ciclobutila, grupo n-pentila, grupo neopentila, grupo ciclopentila, grupo n-hexila, grupo cicloexila, grupo n-heptila, grupo cicloexilmetila, grupo n-octila, grupo n-decila e outros. Os valores adequados para um grupo arila 6-10C opcionalmente substituído incluem um grupo fenila, grupo o-

metoxifenila, grupo m-metoxifenila, grupo p-metóxi fenila, grupo o-nitrofenila, grupo m-nitro-fenila, grupo p-nitrofenila, grupo o-fluorofenila, grupo m-fluoro fenila, grupo p-fluorofenila, grupo o-clorofenila, grupo m-clorofenila, grupo p-clorofenila, grupo 2,3-difluorofenila, grupo 3,4-difluorofenila, grupo 2,4-difluorofenila, grupo 2,3,4-trifluorofenila, grupo 3,4,5-trifluorofenila, grupo 2,3,4,5-tetrafluorofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentafluorofenila, grupo 2,3-diclorofenila, grupo 3,4-diclorofenila, grupo 2,4-diclorofenila, grupo 2,3,4-triclorofenila, grupo 3,4,5-triclorofenila, grupo 2,3,4,5-tetracloro-fenila, grupo 2,3,4,5,6-pentaclorofenila, grupo 2,3-dibromofenila, grupo 3,4-dibromofenila, grupo 2,4-dibromofenila, grupo 2,3,4-tribromofenila, grupo 3,4,5-tribromofenila, grupo 2,3,4,5-tetrabromofenila, grupo 2,3,4,5,6-pentabromofenila, grupo o-metilfenila, grupo m-metilfenila, grupo p-metilfenila e outros. Os valores adequados para um grupo araquila 7-10C opcionalmente substituído incluem um grupo benzila, grupo o-metoxibenzila, grupo m-metoxibenzila, grupo p-metoxibenzila, grupo o-nitrobenzila, grupo m-nitrobenzila, grupo p-nitrobenzila, grupo o-clorobenzila, grupo m-clorobenzila, grupo p-clorobenzila, grupo o-metilbenzila, grupo m-metilbenzila, grupo p-metilbenzila e outros. Em que preferivelmente qualquer um de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 é um grupo 3,4-difluorofenila, e mais preferivelmente, o substituinte outro que não o grupo 3,4-difluorofenila é átomo de hidrogênio.

[078] Além disso, * denota um centro de carbono assimétrico. Em outras palavras, o composto representado pela fórmula (2) tem centro de carbono assimétrico. A invenção inclui qualquer substância ou mistura racêmica opticamente ativas do composto da fórmula (2). Preferivelmente é substância opticamente ativa, e o mais preferivelmente é um composto cuja configuração absoluta de centro de carbono assimétrico é (1R, 2S).

[079] Quando o oxidante atua, procede um chamado rearranjo de Hofmann, e o composto da fórmula (1) é convertido ao composto da

fórmula (2) enquanto se mantém a estereoquímica do centro de carbono assimétrico representado por *. Por exemplo, oxidantes adequados incluem um reagente de iodo de valência alta exemplificado pelo iodeto de bis (trifluoroacetóxi) fenila, agente de haleto tal como cloro, bromo, iodo, N-clorossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-iodossuccinimida, cloreto de sulfurila, brometo de sulfurila ou semelhante, espécies de hipoclorito tais como hipoclorito de lítio, hipoclorito de sódio, hipoclorito de potássio, hipoclorito de magnésio, hipoclorito de cálcio ou semelhante podem ser propostos, e cloro, N-cloro succinimida, espécies de hipoclorito ou semelhante. No geral hipoclorito de sódio é preferido.

[080] A quantidade de oxidante usado difere dependendo da espécie de oxidante usado, espécies de solvente de reação e condições de reação. Em particular uma razão molar de 1 a 5 pode ser usada e preferivelmente um uma razão molar de 2 a 4 vezes com respeito ao composto da fórmula (1). Além disso, com respeito a quantidade usada do oxidante supra citado, quando uma espécie de hipoclorito é usada como o oxidante, a quantidade usada é determinada conversão de cloro eficaz.

[081] Na reação do composto da fórmula (1) e oxidante, de uma base pode estar co-presente de acordo com os requerimentos. A base pode ser adicionada depois de misturar o composto das fórmulas (1) e oxidante. As bases adequadas incluem, por exemplo, um composto de organolítio tal como metil-lítio, n-butil-lítio, t-butil-lítio, fenil lítio ou semelhante, reagente de Grignard tal como n-butilmagnésio cloreto, brometo de metil magnésio ou semelhante, amida de metal alcalino terroso ou amida de metal alcalino tal como amida de lítio, amida de sódio, diisopropil amida de lítio, diisopropil amida de magnésio, hexametil desilazida de lítio, hexametil desilazida de sódio, hexametil desilazida de potássio ou semelhante, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butóxido de sódio, metóxido de lítio, etóxido

de lítio, t-butóxido de lítio, t-butóxido de potássio ou semelhante, um hidreto de metal alcalino terroso ou hidreto de metal alcalino tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio ou semelhante, hidróxido de metal alcalino terroso ou hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cério, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio ou semelhante, carbonato de metal alcalino tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou semelhante, bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de lítio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio ou semelhante, amina orgânica terciária tal como trietilamina, diisopropila etilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno) ou semelhante.

[082] No geral um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio é o preferido.

[083] A quantidade da base usada difere dependendo da espécie da base usada, espécie de solvente e condições de reação. Em particular a reação pode ser causada processar em rendimento alto por uso de uma razão molar de 5 a 30 vezes, preferivelmente razão molar de 5 a 20 vezes com respeito ao composto representado pela fórmula geral (2).

[084] Em particular a concentração da base na reação pode ser na faixa de 5 a 30 % em peso, mais particularmente na faixa de 15 a 25 % em peso.

[085] No geral um solvente é habitualmente usado na reação. Os solventes adequados incluem, por exemplo, água, diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, benzeno, tolueno, éter dietílico, éter metil-t-butilico, tetraidrofurano, 1,4,-dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidinona, sulfóxido de dimetila, acetona, acetonitrila, acetato de etila, ácido acético-t-butila, t-butanol e outros.

[086] O solvente pode ser usado sozinho ou como uma mistura. No caso de uma mistura a proporção não é limitada. No geral, água é

preferida.

[087] As temperaturas de reação adequadas incluem aquelas selecionadas da faixa de -30 °C até o ponto de ebulição do solvente usado e preferivelmente é selecionada da faixa de 20 °C a 60 °C. O tempo de reação requerido é usualmente de 30 minutos a 24 horas.

[088] Na conclusão de reação o solvente pode ser removido pela destilação. A mistura de reação pode ser adicionada a água ou água a ela, e depois a mistura é acidificada pela adição de ácido. O composto (2) é transferido à camada aquosa, e depois ter sido causada passar pela separação líquida e lavagem com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante, a camada aquosa é feita básica usando uma base. O composto da fórmula (2) é obtido usando procedimentos tais como extração com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante, lavagem com água e concentração. Usualmente, na conclusão de reação, o solvente é removido pela destilação, e o composto da fórmula (2) pode ser obtido por intermédio de procedimentos tais como extração com solvente orgânico tal como tolueno, acetato de etila, acetato de isopropila, éter dietílico, diclorometano, clorofórmio ou semelhante, lavagem com água e concentração sem a etapa de transformar à camada aquosa. O composto (2) pode ser obtido na forma de um sal de um ácido. O composto pode ser ainda purificado pela cromatografia de coluna, destilação ou cristalização, ou o mesmo pode ser separado e purificado na forma de um sal de um ácido.

[089] Os ácidos adequados usados depois da conclusão da reação incluem, por exemplo, um ácido carboxílico orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido oxálico, ácido benzóico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido mandélico ou semelhante,

ácido carboxílico orgânico opticamente ativo tal como ácido tartárico, ácido láctico, ácido ascórbico, aminoácido ou semelhante, ácido sulfônico orgânico tal como ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanosulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido canforsulfônico ou semelhante, ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbônico. Ácido clorídrico ou ácido sulfúrico são no geral preferidos.

[090] As bases adequadas usadas depois da conclusão da reação incluem, por exemplo, um composto de organolítio tal como metil-lítio, n-butil-lítio, t-butil-lítio, fenil lítio ou semelhante, reagente de Grignard tal como n-butilmagnésio cloreto, brometo de metil magnésio ou semelhante, amida de metal alcalino terroso ou amida de metal alcalino tal como amida de lítio, amida de sódio, diisopropil amida de lítio, diidopropil amida de magnésio, hexametil desilazida de lítio, hexametil desilazida de sódio, hexametil desilazida de potássio ou semelhante, alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, t-butoxido de sódio, metóxido de lítio, etóxido de lítio, t-butoxido de lítio, t-butoxido de potássio ou semelhante, um hidreto de metal alcalino terroso ou hidreto de metal alcalino tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio ou semelhante, hidróxido de metal alcalino terroso ou hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cério, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio ou semelhante, sal de carbonato de metal alcalino tal como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou semelhante, bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de lítio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio ou semelhante, amina orgânica terciária ou semelhante tal como trietilamina, diisopropil etilamina, DBU (1,8-diazabicyclo- [5,4,0]undeceno).

[091] No geral um hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino terroso, sal de carbonato de metal alcalino, carbonato de metal

alcalino terroso, bicarbonato de metal alcalino carbonato de metal alcalino terroso, amina orgânica terciária são preferidos.

Exemplos

[092] Abaixo esta invenção será descrita em maiores detalhes por referência aos Exemplos. Entretanto, esta invenção não é restrita apenas a estes Exemplos.

Exemplo 1

Preparação de (2S)-2-(3,4-difluorofenil)oxirano

[093] Uma mistura de (1S)-2-cloro-1-(3,4-difluorofenil)-1-etanol (11,47 g líquido, 59,5 mmol), tolueno (25,23 g), hidróxido de sódio (2,53 g, 1,06 equivalentes molares) e água (24,25 g) foi agitada e aquecida a 40° C por 1 hora. A camada orgânica foi separada, lavada com água, e concentrada sob pressão reduzida. (2S)-2-(3,4-difluorofenil)oxirano foi obtido como concentrado resultante (8,94 líquido g, rendimento: 96%).

¹H-RMN em (400 MHz, CDCl₃)

δ 2,71 - 2,73 (1H, dd, J = 2,44 Hz, 5,37 Hz), 3,13 - 3,15 (1H, m), 3,82 - 3,83 (1H, m), 7,01 - 7,27 (4H, m).

Exemplo 2

Preparação de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etila

[094] T-butóxido de sódio (32,22 g, 1,25 equivalentes molares) e tolueno (243,0 g) foram carregados em um vaso de reação. Fosfonoacetato de trietila (78,06 g, 1,04 equivalentes molares em t-butóxido de sódio) foi adicionado à mistura com agitação. Uma solução de tolueno de (2S)-2-(3,4-difluorofenil) oxirano (32,8 % de solução em peso, 41,83 g líquido, 267,9 mmol) foi adicionada às gotas à mistura mantendo na temperatura interna entre 60 a 80° C. Depois da conclusão da adição, a agitação continuada por 11 horas a 80° C. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi lavada com água, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-

ciclopropanocarboxilato de etila foi obtido como concentrado resultante (49,11 g líquido, rendimento: 81 %).

¹H-RMN em (400 MHz, CDCl₃)

δ 1,22 - 1,26 (1H, m), 1,26 - 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57 - 1,62 (1H, m), 1,82 - 1,87 (1H, m), 2,45 - 2,50 (1H, m), 4,14 - 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m)

Exemplo 3

Preparação de ácido (1R,2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropano carboxílico

[095] Metanol (322,2 g) e 30 % de solução aquosa de hidróxido de sódio (65,5 g, 1,8 equivalentes molares) foram adicionados a um solução de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxilato de etila (48,2 % em peso da solução de tolueno, 61,22 g líquido, 270,6 mmol). A mistura foi aquecida a 65° C com agitação por 2 horas. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida, depois tolueno e água foram adicionados ao concentrado. A mistura foi acidificada com 35 % de ácido clorídrico. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. Ácido (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropano carboxílico foi obtido como concentrado resultante (52,55 g líquido, rendimento: 98 %).

¹H-RMN em (400 MHz, CDCl₃)

δ 1,33 - 1,38 (1H, m), 1,64 - 1,69 (1H, m), 1,83 - 1,88 (1H, m), 2,54 - 2,59 (1H, m), 6,83 - 6,93 (2H, m), 7,04 - 7,10 (1H, m).

Exemplo 4

Preparação de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropano-carboxamida

[096] Cloreto de tionila (72,65 g, 1,21 equivalentes molares) foi adicionado à solução em tolueno agitada de ácido (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropano carboxílico (18 % em peso, 100,00 líquido g,

504,62 mmol). A mistura foi agitada a 35° C por 6 horas, depois concentrada sob pressão reduzida para dar uma solução de cloreto de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarbonila. A uma mistura de 28 % de solução aquosa de amônia (122,55g, 4,00 equivalentes molares), água (300,4 g) e acetato de etila (700,2 g), a solução de cloreto de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarbonila obtida acima foi gradualmente adicionada com agitação abaixo c 10° C. A mistura de reação foi deixada agitar abaixo a 10° C por 1 hora. A mistura foi neutralizada com 35 % de ácido clorídrico, depois a camada orgânica foi separada e lavada com água. A solução resultante foi concentrada azeotropicamente sob pressão reduzida para dar uma pasta fluida de (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxamida. A pasta fluida resultante foi aquecida para obter uma solução clara, e esfriada para cristalização. Hexano foi adicionado à pasta fluida, depois os precipitados foram coletados pela filtração e secados para dar (1R, 2R)- 2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxamida (91,12 g líquido, Rendimento: 92 %).

¹H-RMN em (400 MHz, CDCl₃)

δ 1,21 - 1,27 (1H, m), 1,56 - 1,64 (3H, m), 2,47 - 2,49 (1H, m), 5,45 (1H, br), 5,63 (1H, br), 6,83 - 6,90 (2H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m).

Exemplo 5

Preparação de (1R, 2S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanamina

[097] (1R, 2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanocarboxamida (9,00 g líquido, 45,64 mmol) e 30 % de solução aquosa de hidróxido de sódio (54,77 g, 9,00 equivalentes molares) foram carregados em um vaso de reação e a mistura foi agitada. A solução aquosa a 12 % de hipoclorito de sódio (29,53 g, 2,25 equivalentes em mol) foi adicionada à pasta fluida agitada mantendo a temperatura interna a 30° C. A mistura resultante foi agitada a 30° C por 14 horas, depois a 40° C por 2 horas. Depois da conclusão da reação, acetato de isopropila foi vertido à mistura resultante, depois a camada orgânica foi separada, lavada

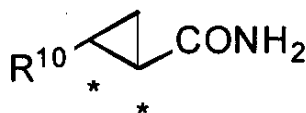
com água, e concentrada sob pressão reduzida. (1R, 2S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropanamina foi obtida como concentrado resultante (6,89 g líquido, rendimento: 89 %).

¹H-RMN em (400 MHz, CDCl₃)

δ 0,88 - 0,93 (1H, m), 1,03 - 1,08 (1H, m), 1,70 (2H, s), 1,79 - 1,84 (1H, m), 2,47 - 2,51 (1H, m), 6,72 - 6,79 (2H, m), 7,00 - 7,02 (1H, m).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser derivado de 2-aril ciclopropano carboxamida opticamente ativo representado pela fórmula geral (17)



(1 7)

em que, R¹⁰ é 3,4- difluorofenila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula supra citada (17) é (1R,2R)-2-(3,4-difluorofenil)-1-ciclopropano carboxamida.