

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

(21) **PI0608970-4 A2**



(22) Data de Depósito: 11/05/2006
(43) Data da Publicação: 17/02/2010
(RPI 2041)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/04 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE 4-BIFENILILAZETIDIN-2-ONAS FENÓLICAS**

(57) Resumo: PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE 4-BIFENILILAZETIDIN-2-ONAS FENÓLICAS. A presente invenção refere-se a processos para a produção de derivados de 4-bifenililazetidin-2-onas fenólicas de fórmula

(30) Prioridade Unionista: 11/05/2005 US 60/679,785

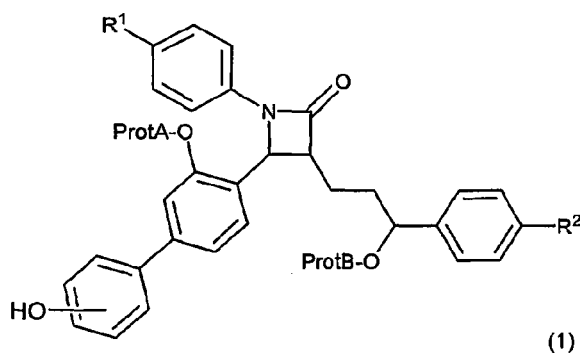
(73) Titular(es): MICROBIA, INC

(72) Inventor(es): Eduardo J. Martinez, John J. Talley, Peter Lee, Timothy C. Barden, Wayne C. Schairer

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

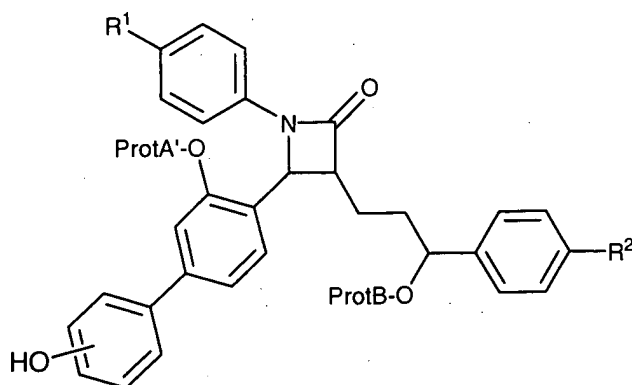
(86) Pedido Internacional: PCT US2006018153 de 11/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/122216 de 16/11/2006



A presente invenção refere-se a processos para preparação de

compostos de fórmula Ia relacionados com DFPA



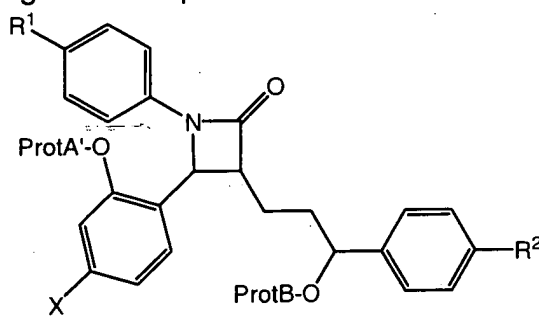
Ia

em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

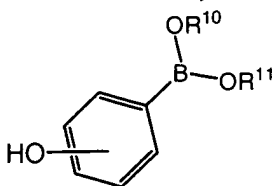
- 5 ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster.

- 10 Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a um processo que compreende reagir um composto de fórmula IIa



IIa

em que X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila, com um composto de fórmula III



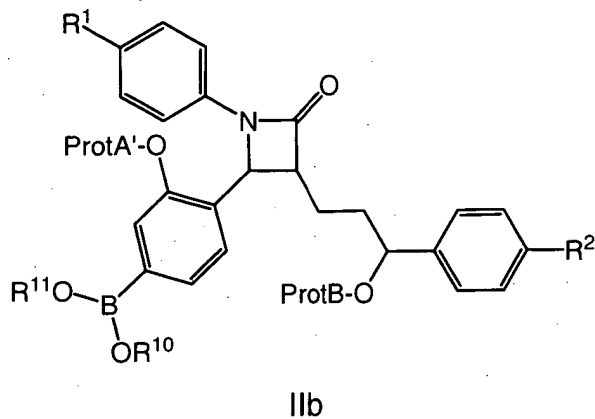
III

15

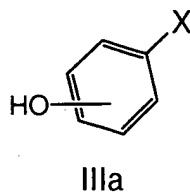
em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_6)

alquila, ou R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros.

Inversamente, poder-se-á reagir um composto de fórmula IIb

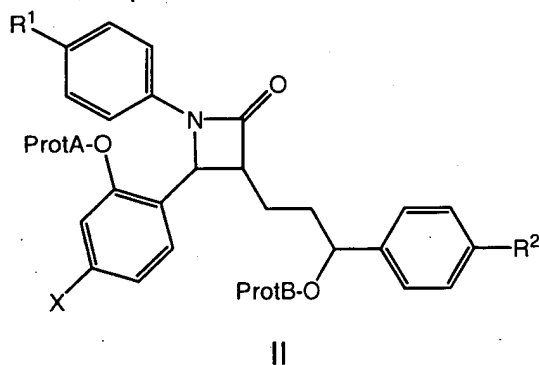


com um composto de fórmula IIIa

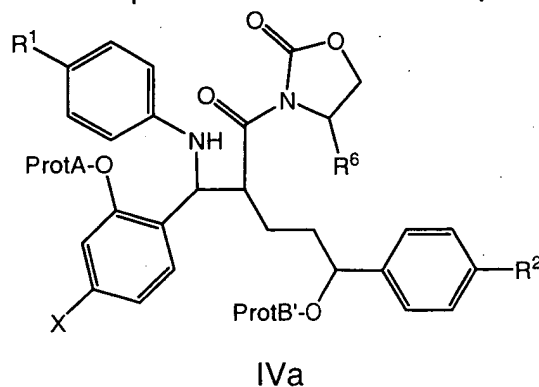


5

Em um segundo aspecto, a invenção refere-se a um processo para preparação de um composto de estrutura II



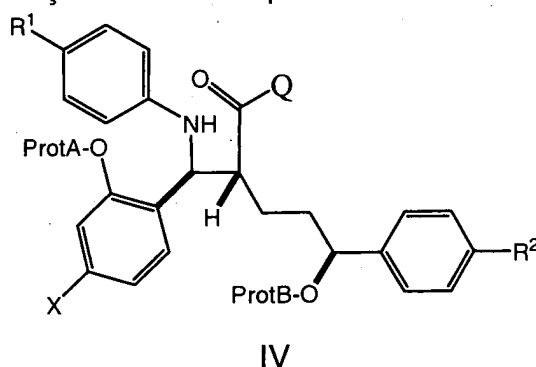
em que ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico. O processo compreende ciclar um composto de fórmula IVa



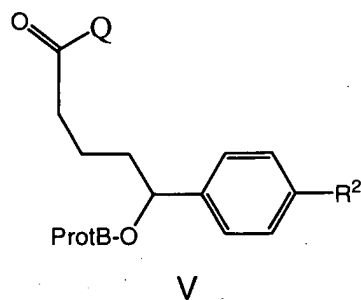
10

em que R^6 é fenila ou benzila e $\text{ProtB}'\text{-O-}$ é um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster.

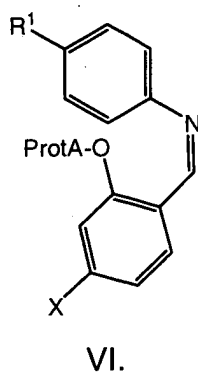
- 5 Em um terceiro aspecto de processo, a invenção refere-se a um processo para preparação de um composto de estrutura IV



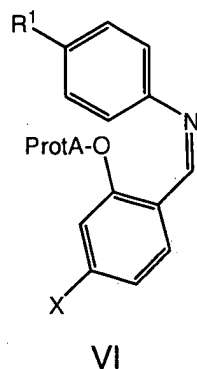
- em que Q é um auxiliar quiral. O auxiliar quiral é escolhido de enantiômeros simples de trifetil glicol e porções cíclicas e ramificadas que contêm
- 10 nitrogênio possuindo pelo menos um centro quiral. O processo compreende reagir um composto de fórmula V

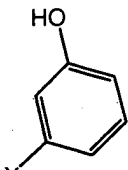


com um composto de fórmula VI

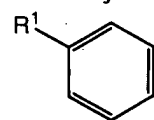


- 15 Em um quarto aspecto de processo, a invenção refere-se a um processo para preparação de uma imina de fórmula VI



O processo compreende (1) reagir um fenol de fórmula  com uma fonte de formaldeído, seguido de (2) formação de base de Schiff

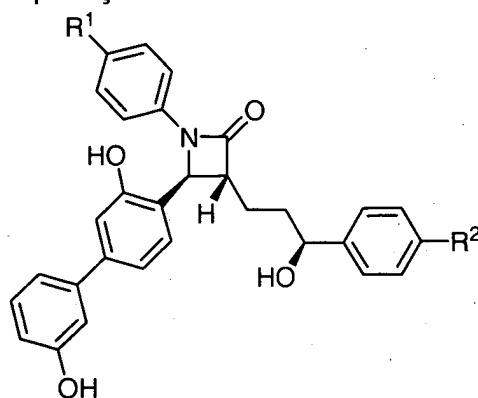
mediante reação com uma anilina de fórmula



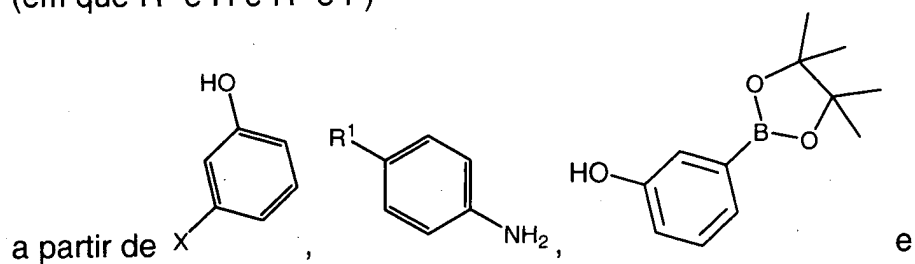
, seguido de

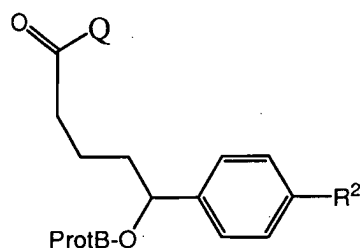
(3) proteção com ProtA.

Em combinação, os processos da invenção proporcionam um processo geral para preparação de DFPA:

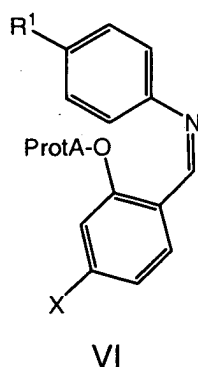


(em que R¹ é H e R² é F)





Em um aspecto de produto, a invenção refere-se a compostos de fórmula VI



Quando R¹ é H, X é Br e ProtA é benzila, o composto tem de estar sob forma sólida e ser mais de 95% puro.

Descrição Detalhada da Invenção

Através deste pedido, várias referências são citadas. As descrições de cada uma dessas publicações em sua totalidade são incorporadas aqui como referência como se escritas aqui.

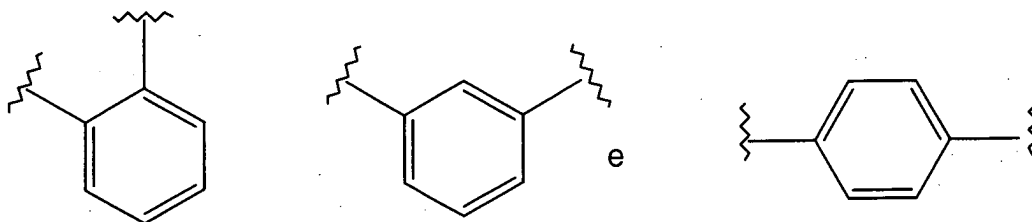
Definições

Neste relatório descritivo, os termos e substituintes são definidos quando introduzidos e retêm suas definições em todo o relatório. As representações estruturais de espécies e gêneros da invenção são numeradas para auxiliar o leitor. Em geral, compostos que compartilham um núcleo comum compartilham uma designação numérica romana comum. O numeral romano sem extensão adicional geralmente representa o gênero "mãe" em sua largura total; uma extensão com letra indica um subgênero em que pelo menos um substituinte apresenta uma faixa mais limitada.

Pretende-se que alquila inclua estruturas de hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico e combinações das mesmas. Quando não restringido de outra maneira, o termo refere-se a alquila de 20 ou menos carbonos. Alquila inferior refere-se a grupos alquila de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 átomos

de carbono. Exemplos de grupos alquila inferior incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, s- e t-butila e similares. Grupos alquila e alquilenos preferidos são aqueles de C₂₀ ou abaixo deste (por exemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀). Cicloalquila é um subconjunto de alquila e inclui grupos hidrocarboneto cíclico de 3, 4, 5, 6, 7, e 8 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila, adamantila e similares.

Hidrocarboneto de C₁ a C₂₀ (por exemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀) inclui alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila e combinações destas. Exemplos incluem benzila, fenetila, cicloexilmetila, canforila e naftiletila. O termo "fenileno" refere-se a resíduos orto, meta ou para de fórmulas:



Alcóxi ou alcoxila refere-se a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono de uma configuração normal, ramificada ou cíclica e combinações destas ligados à estrutura-mãe por meio de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, cycloexilóxi e similares. Alcóxi inferior refere-se a grupos que contêm um a quatro carbonos.

Oxalquila refere-se a resíduos alquila em que um ou mais carbonos (e seus hidrogênios associados) foram substituídos por oxigênio. Exemplos incluem metoxipropóxi, 3,6,9-trioxadecila e similares. Pretende-se que o termo oxalquila seja como é entendido na técnica [ver *Naming e Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts*, publicado pela Sociedade Americana de Química, ¶196, mas sem a restrição de ¶127(a)], isto é, refere-se a compostos em que o oxigênio liga-se via uma ligação simples a seus átomos adjacentes (formando ligações éter). Similarmente, tialquila e azalquila referem-se a resíduos alquila em que um ou mais carbonos foram substituídos por enxofre ou nitrogênio, respectivamente.

Exemplos incluem etilaminoetila e metiltiopropila.

5 Acila refere-se a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 átomos de carbono de uma configuração normal, ramificada ou cíclica, saturada, insaturada e aromática, e combinações destas, ligados à estrutura-mãe por meio de uma funcionalidade carbonila. Um ou mais carbonos no resíduo acila poderão ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre, contanto que o ponto de ligação à estrutura-mãe permaneça na carbonila. Exemplos incluem formila, acetila, propionila, isobutirila, *t*-butoxicarbonila, benzoíla, benziloxicarbonila e similares. Acila inferior refere-se a grupos que contêm
10 um a quatro carbonos.

Arila e heteroarila referem-se a anéis aromáticos ou heteroaromáticos, respectivamente, como substituintes. Heteroarila contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de O, N, ou S. Ambos referem-se a anéis aromáticos ou heteroaromáticos monocíclicos de 5 ou 6
15 membros, anéis aromáticos ou heteroaromáticos bicíclicos de 9 ou 10 membros e anéis aromáticos ou heteroaromáticos tricíclicos de 13 ou 14 membros. Anéis aromáticos carbocíclicos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 membros incluem, por exemplo, benzeno, naftaleno, indano, tetralina e fluoreno, e os anéis aromáticos heterocíclicos de 5, 6, 7, 8, 9 e 10 membros
20 incluem, por exemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol e pirazol.

Arilalquila significa um resíduo alquila ligado a um anel arila. Exemplos são benzila, fenetila e similares.

25 Alquila, arila, cicloalquila, heterociclila, etc. substituídas referem-se a alquila, arila, cicloalquila ou heterociclila em que até três átomos de H em cada resíduo são substituídos por halogênio, haloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, carbóxi, carboalcóxi (também referido como alcoxicarbonila), carboxamido (também referido como alquilaminocarbonila), ciano, carbonila, nitro, amina, alquilamina, dialquilamina, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona,
30 acilamina, amidino, fenila, benzila, heteroarila, fenóxi, benzilóxi ou heteroarilóxi.

O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

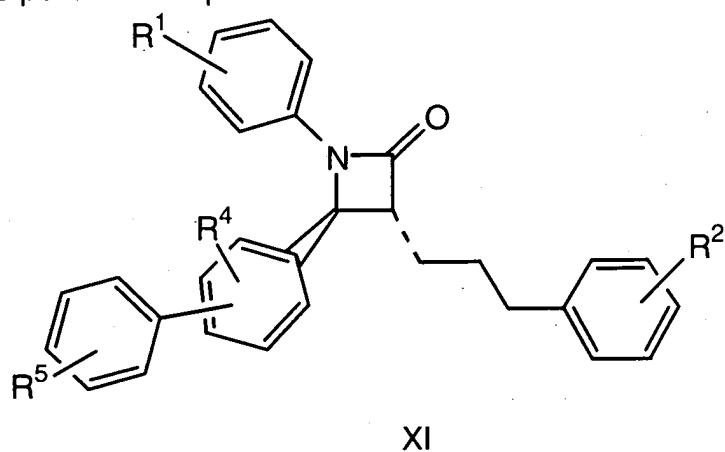
Terminologia relacionada com funcionalidades "proteger", "desproteger" e "protegido" ocorre através de todo este pedido. Tal terminologia é bem entendida por aqueles versados na técnica e é usada no contexto de processos que envolvem tratamento seqüencial com uma série de reagentes. Nesse contexto, um grupo protetor refere-se a um grupo que é usado para mascarar uma funcionalidade durante uma etapa de processo em que ela também reagiria, mas em que reação é indesejável. O grupo protetor impede reação nessa etapa, mas poderá ser subsequenteemente removido para expor a funcionalidade original. A remoção ou "desproteção" ocorre após a conclusão da reação ou reações em que a funcionalidade interferiria. Assim, quando uma seqüência de reagentes é especificada, como o é nos processos da invenção, aquele versado na técnica pode imediatamente prefigurar aqueles grupos que seriam adequados como "grupos protetores". Grupos adequados para esse fim são discutidos em livros-textos padrões na campo da química [ver, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos Protetores em Síntese Orgânica) de T. W. Greene e P.G.M. Wuts, 2ª Edição; *John Wiley & Sons*, Nova Iorque (1991)].

As abreviações Me, Et, Ph, Tf, Ts e Ms representam metila, etila, fenila, trifluormetanossulfonila, toluenossulfonila e metanossulfonila, respectivamente. Uma lista completa de abreviações utilizadas por químicos orgânicos (isto é, aqueles versados na técnica) aparece na primeira edição de cada volume de *Journal of Organic Chemistry* (Revista de Química Orgânica). A lista, que é tipicamente apresentada em uma tabela intitulada "Lista Padrão de Abreviações" é incorporada aqui como referência. Como entendido por aquele versado na técnica, os termos "isopropanol", "álcool isopropílico" e "2-propanol" são equivalentes e representados por Registro CAS No: 67-63-0.

As representações gráficas de compostos racêmicos, ambisclêmicos e esclêmicos ou enantiomericamente puros usados nesta invenção são tomadas de Maehr *J. Chem. Ed.* 62, 114-120 (1985): cunhas sólidas e cunhas interrompidas são usadas para denotar a configuração

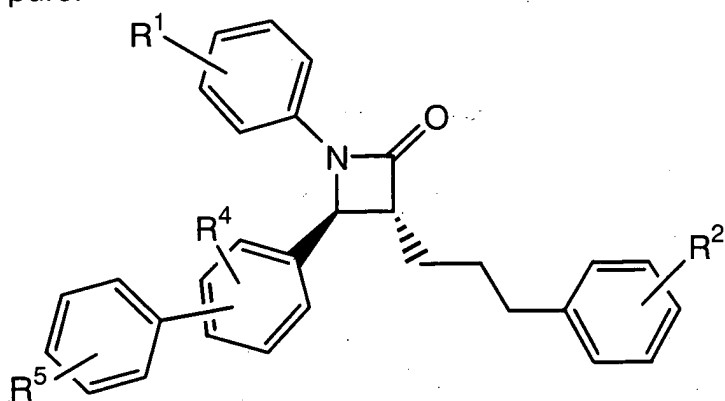
absoluta de um elemento quiral; linhas onduladas e linhas finas simples indicam rejeição de qualquer implicação estereoquímica que a ligação que elas representam pudesse gerar; linhas sólidas e interrompidas são descritores geométricos que indicam a configuração relativa mostrada, mas
 5 denotando caráter racêmico; e planos em forma de cunha e linhas pontilhadas ou interrompidas denotam compostos enantiomericamente puros de configuração absoluta indeterminada.

Assim, pretende-se que a fórmula XI abranja ambos os enantiômeros puros desse par:

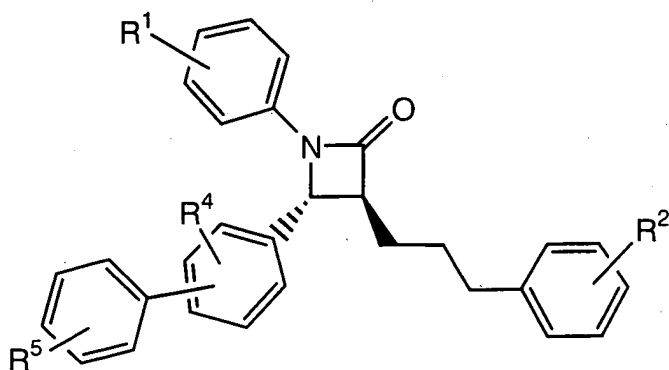


10

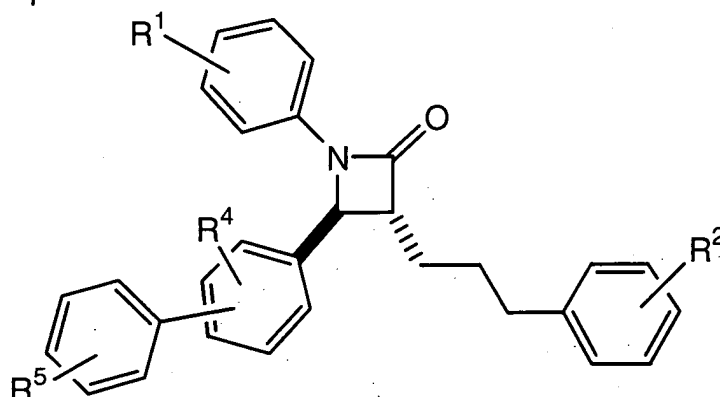
isto é, 3R,4S puro:



ou 3S,4R puro:



considerando que



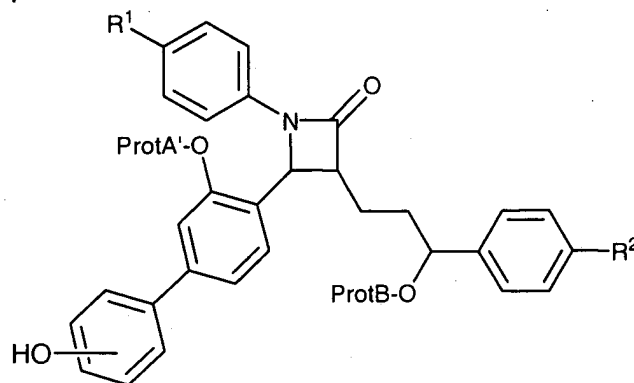
refere-se a uma mistura racêmica de R,S e S,R, isto é, que apresenta uma configuração relativa *trans* no anel lactama beta.

- O termo "excesso enantiomérico" é bem conhecido na técnica e é definido em relação a uma separação de ab em a + b como

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

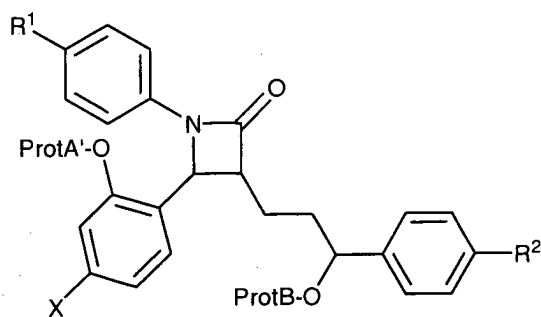
- O termo "excesso enantiomérico" relaciona-se com o termo mais antigo "pureza óptica" pelo fato de que ambos são medidas do mesmo fenômeno. O valor de ee será um número de 0 a 100, zero sendo um enantiômero racêmico e 100 sendo enantiômero simples puro. Um composto que no passado podia ser chamado 98% opticamente puro é agora mais precisamente descrito como 96% ee; em outras palavras, 90% ee reflete a presença de 95% de um enantiômero e 5% do outro no material em questão.

Compostos relacionados com DFPA de fórmula Ia



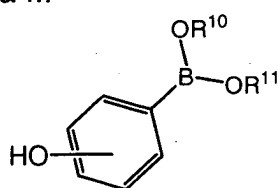
Ia

- são preparados reagindo um composto de fórmula IIa



IIa

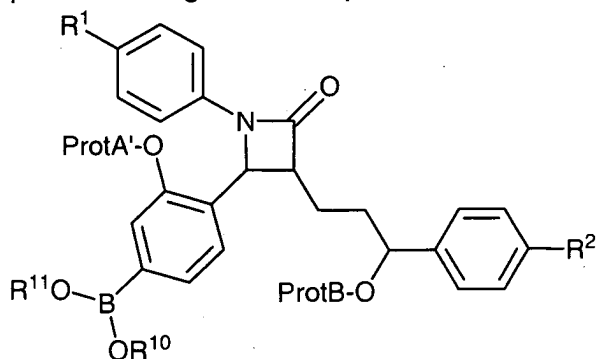
com um composto de fórmula III



III

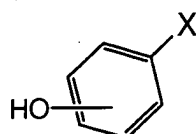
em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1 - C_6)
5 alquila, ou R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros.

Alternativamente, pode-se reagir um composto de fórmula IIb



IIb

com um composto de fórmula IIIa



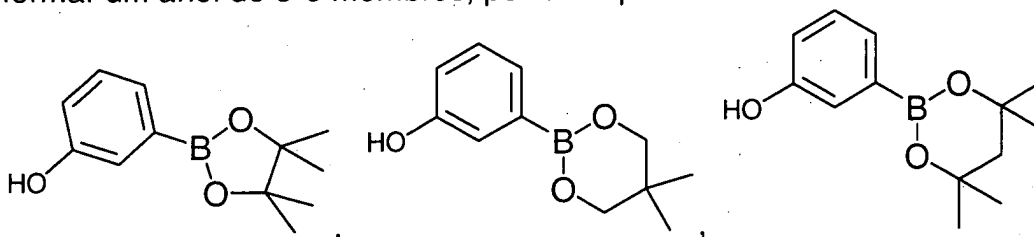
IIIa

10

Os componentes III e IIIa são mostrados como fenóis livres, e a
reação corre perfeitamente bem quando os fenóis não são protegidos.
Entretanto, como será evidente ao artesão, poderá haver ocasiões em que
seria vantajoso proteger o fenol. Exemplos de grupos protetores são aqueles
descritos para ProtA. Processos que empregam fenóis protegidos III e IIIa

incluiriam, naturalmente, uma etapa de desproteção, que poderia ser simultânea a ou separada de desproteção do outro fenol e álcool benzílico. Esses processos estão dentro do escopo da invenção.

Nesses processos e compostos, R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi. R^{10} e R^{11} são ambos H ou juntamente poderão formar um anel de 5-6 membros, por exemplo:



Em certas modalidades, R^1 é hidrogênio e R^2 é flúor e R^{10} e R^{11} são H. O processo para DFPA é um exemplo dessa modalidade.

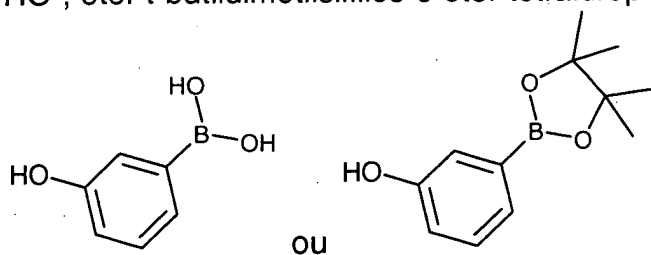
ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de grupos protetores *in* Greene e Wuts, Capítulo 3, que não exige remoção com ácido forte. Exemplos de tais grupos incluem éteres oximetílicos [por exemplo, MOM e 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEM)], éteres alílicos [por exemplo, éter alílico e éter 2-metilalílico], éteres de alquila terciária [por exemplo, éter *t*-butílico], éteres benzílicos [por exemplo, éter benzílico e vários derivados de éter benzílico que apresentam substituição no anel fenila] e éteres silílicos [por exemplo, trimetilsilila, *t*-butildimetilsilila e *t*-butildifenilsilila].

ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico. Para muitas reações, incluindo algumas ilustradas abaixo, é desnecessário proteger a hidroxila e, nesses casos, ProtB-O- é HO-. Quando um grupo protetor é desejado, ele é escolhido de grupos protetores *in* Greene e Wuts, Capítulo 1, páginas 17-86, cuja remoção não exige ácido forte. Exemplos incluem um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster [por exemplo, acetila ou benzoíla].

X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila.

Em certas modalidades, ProtA-O- e ProtA'-O- são escolhidos de éter metoximetílico, éter *t*-butílico e éter benzílico; ProtB-O- é escolhido de

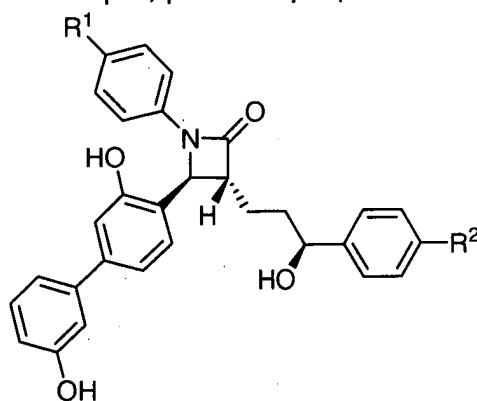
HO-, éter t-butildimetilsilílico e éter tetraidropiranílico; e III é



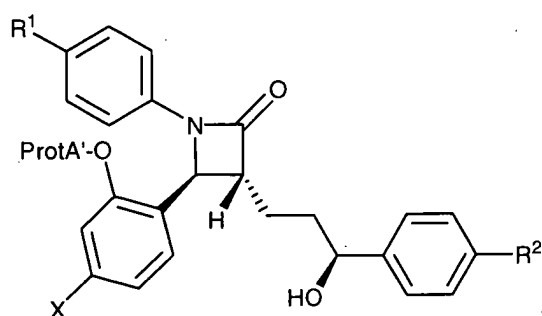
- A reação é realizada na presença de uma fosfina, um sal de paládio e uma base, por exemplo trifenilfosfina, PdCl_2 e uma solução aquosa de um hidróxido ou carbonato de metal alcalino. Em uma modalidade, R^1 é
- 5 hidrogênio; R^2 é flúor; X é bromo; ProtA-O- é éter benzílico; e ProtB-O- é HO-.

- Após o composto de fórmula I ser sintetizado, os grupos protetores são clivados sob condições apropriadas para produzir os compostos correspondentes que apresentam fenol livre e/ou álcool livre.
- 10 Quando o grupo protetor é, por exemplo, benzila, hidrogenólise poderá ser empregada para desproteção; quando o grupo protetor é, por exemplo, t-butildimetilsilila, fluoreto de tetrabutilamônio poderá ser empregado para desproteção; quando o grupo protetor é, por exemplo, acetato, hidrólise com base aquosa poderá ser empregado para desproteção.

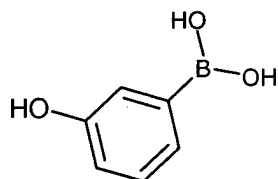
- 15 Assim, por exemplo, pode-se preparar



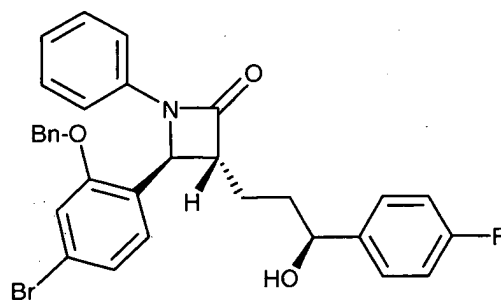
reagindo uma azetidinona de fórmula



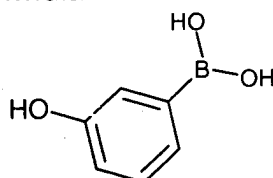
com um ácido borônico de fórmula



e desprotegendo. Em uma modalidade particular, pode-se reagir uma azetidinona de fórmula

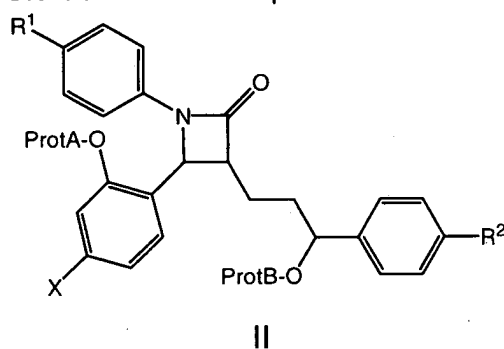


com um ácido borônico de fórmula

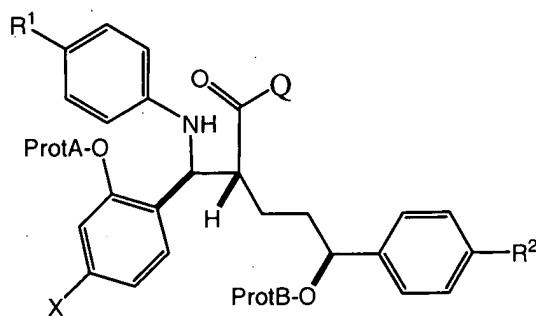


- 5 e desproteger. Desproteção de ProtA' (benzila) é realizada por hidrogenólise catalítica.

O composto de estrutura II poderá ser sintetizado

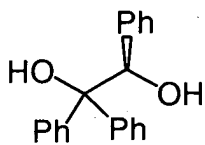


ciclizando um composto de fórmula IV

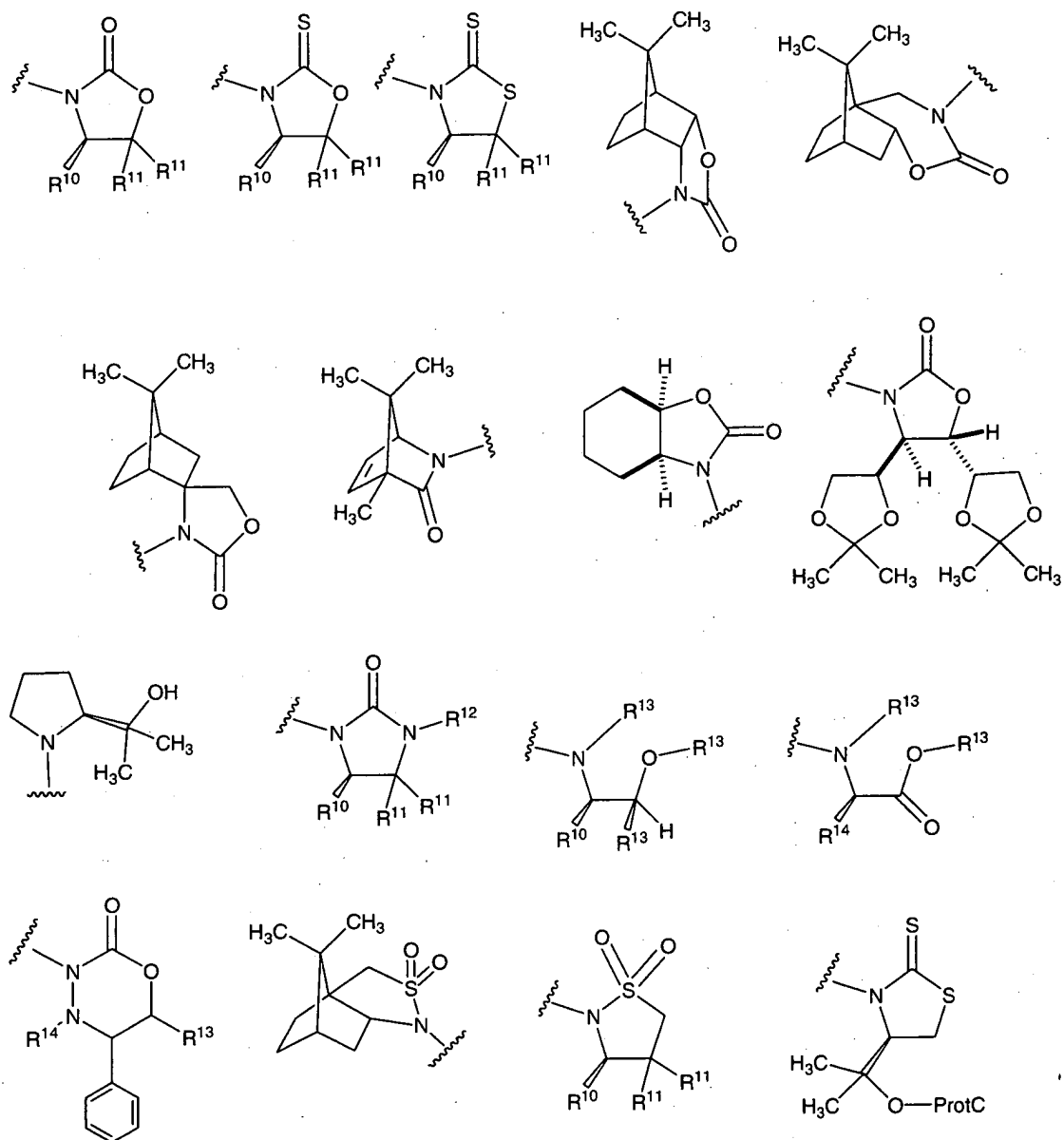


IV

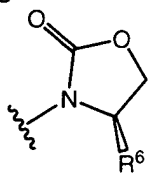
- em que Q é um auxiliar quiral. O auxiliar quiral é escolhido de enantiômeros simples de trifenil glicol e porções cíclicas e ramificadas que contêm nitrogênio possuindo pelo menos um centro quiral. O auxiliar quiral poderá ser escolhido de enantiômeros simples de porções cíclicas e ramificadas que contêm nitrogênio ligadas a nitrogênio. Exemplos de tais auxiliares quirais incluem trifenil glicol:

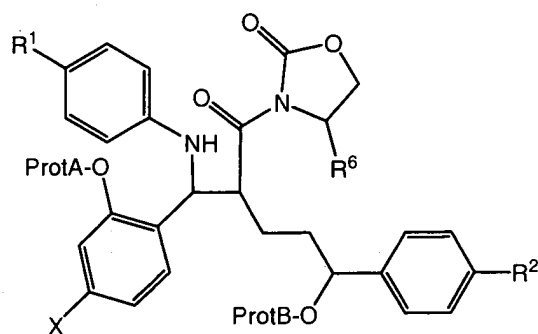


[ver Braun e Galle, *Synthesis* 1996, 819-820], bem como a classe de heterociclos de nitrogênio quiral:



Nesses compostos, R^{10} é fenila, benzila, isopropila, isobutila ou t-butila; R^{11} é hidrogênio, metila ou etila; ou R^{10} e R^{11} juntamente podem formar um ciclo; R^{12} é hidrogênio, metila ou etila; R^{13} é hidrogênio ou metila; R^{14} é metila, benzila, isopropila, isobutila ou t-butila; ProtC é metoxioximetila (MOM), 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEM), alila ou silila [por exemplo, trimetilsilila, t-butildimetilsilila, fenildimetilsilila]; e a linha ondulada indica a ligação pela qual o auxiliar liga-se à carbonila da estrutura-mãe. Em uma

modalidade, o auxiliar quiral é  e R^6 é fenila ou benzila.



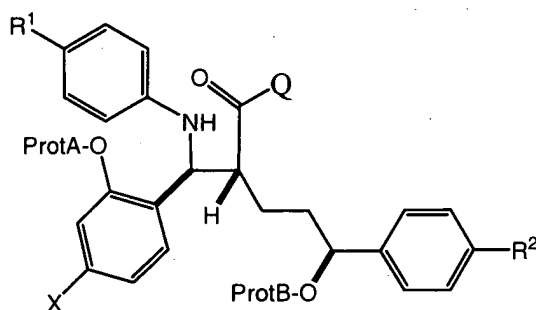
IVa

em que R⁶ é fenila ou benzila.

- Em uma modalidade, em que ProtA-O- é éter metoximetílico, éter alílico, éter *t*-butílico, éter silílico ou éter benzílico e ProtB-O- é um éter silílico ou éter tetraidropiranílico, a ciclização é realizada com N,O-bis(trimetilsilil)acetamida e uma fonte de íons fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio. A ciclização poderá também ser realizada usando uma base forte, tal como um hidreto de metal (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de lítio).

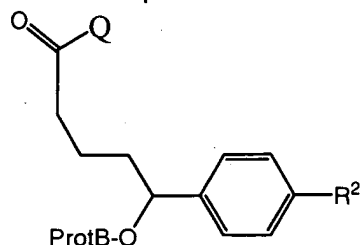
10

O composto de fórmula IV



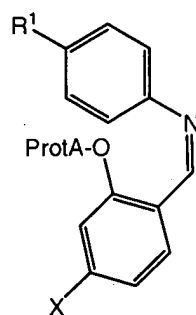
IV

podrá ser obtido reagindo um composto de fórmula V



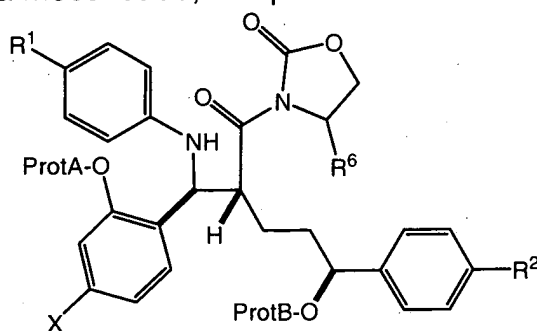
V

com um composto de fórmula VI



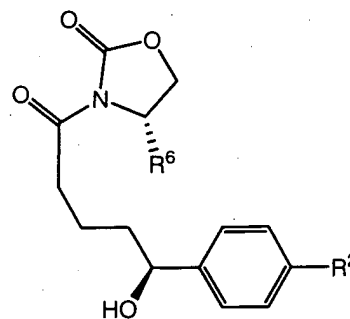
VI.

Em uma modalidade, composto de estrutura IVa



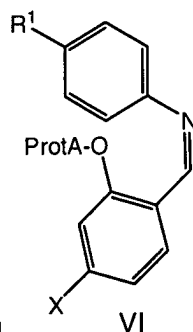
IVa

é produzido pelas etapas seqüenciais de



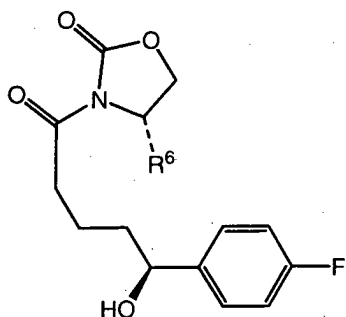
Va

- a. reagir um composto de fórmula Va
- 5 com um trialquil-halossilano na presença de uma base, tal como uma amina orgânica terciária, seguido de
- b. um ácido Lewis, particularmente um haleto de um metal do Grupo 3, 4, 13 ou 14, tal como tetracloreto de titânio; seguido de

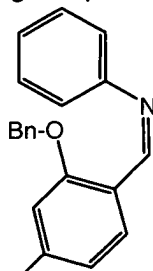


c. um composto de fórmula VI . Se o componente β -aminoaciloxazolinona é protegido (isto é, um composto de fórmula V em que ProtB-O é diferente de OH), a "etapa a" pode ser omitida.

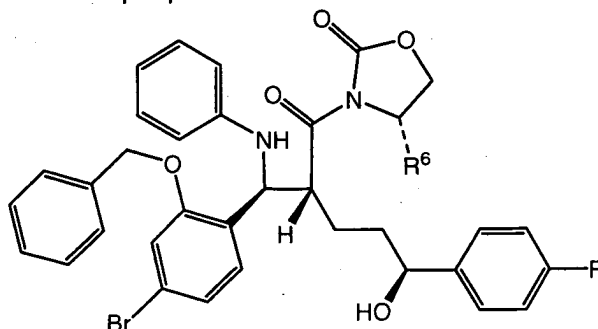
Em uma outra modalidade, um composto de fórmula



é reagido com trimetilclorossilano na presença de uma amina terciária para proporcionar um álcool benzílico protegido por silila, e o álcool benzílico protegido por silila é reagido com tetracloreto de



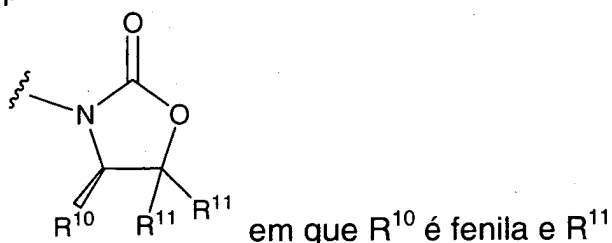
titânio e uma imina de fórmula para proporcionar um composto de



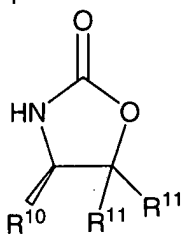
fórmula . Após a reação do álcool benzílico protegido por silila com tetracloreto de titânio e uma imina, o produto é isolado como uma mistura em que o álcool benzílico permanece parcialmente protegido como éter trimetilsilílico e parcialmente desprotegido

na hidroxila. A mistura pode ser convertida inteiramente no álcool benzílico mostrado na estrutura acima mediante hidrólise ácida do grupo trimetilsilila e usada na etapa seguinte, ou alternativamente a mistura pode ser usada depois na ciclização porque a primeira parte da etapa seguinte envolve sililação do álcool benzílico com N,O-bis(trimetilsilil)amida. Hidrólise ácida é preferida quando a β -aminoaciloxazolinona será purificada por cromatografia.

Os compostos de fórmula V poderão ser preparados pelo processo descrito *in* Patente Estados Unidos 6.627.757, em que Q é

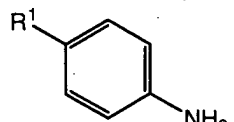


é hidrogênio. Outros auxiliares quirais poderão ser empregados do mesmo



modo substituindo o componente N-H por qualquer dos outros grupos Q apropriados descritos acima.

Os compostos de fórmula VI poderão ser obtidos reagindo um fenol meta-substituído por uma fonte de formaldeído seguido de formação de



base de Schiff com uma anilina de fórmula para produzir um precursor de imina fenólica em VI. O fenol é então protegido sob condições padrão apropriadas para o ProtA escolhido. Por exemplo, no caso em que ProtA é benzila, as condições são brometo de benzila e base. Fontes de formaldeído incluem paraformaldeído, formaldeído, trioxano e similares, todos bem conhecidos na técnica. Na primeira etapa, o fenol reage com formaldeído na presença de um sal de magnésio, tal como cloreto de magnésio, brometo de magnésio ou iodeto de magnésio, e a base. Na segunda etapa, o fenol formilado reage com a anilina para proporcionar a

base de Schiff VI.

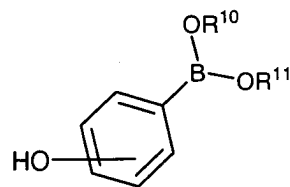
Outras vias para salicaldeídos poderão também ser empregadas. Reação de um fenol apropriadamente substituído em meio básico com formaldeído (ou equivalente químico) fornecerá o salicilaldeído correspondente. O intermediário, orto-hidroximetilfenol, será oxidado ao salicilaldeído *in situ*. A reação comumente emprega brometo de etil magnésio ou metóxido de magnésio (um equivalente) como base, tolueno como solvente, paraformaldeído (dois ou mais equivalentes) como fonte de formaldeído, e emprega hexametilforamida (HMPA) ou N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (TMEDA). [Ver Casiraghi, G. e outros, *J.C.S. Perkin I*, 1978, 318-321.] Alternativamente, o fenol apropriadamente substituído poderá reagir com formaldeído sob condições básicas aquosas para formar o álcool orto-hidroxibenzílico substituído [ver: a) J. Leroy e C. Wakselman, *J. Fluorine Chem.*, 40, 23-32 (1988); b) A. A. Moshfegh e outros, *Helv. Chim. Acta.*, 65, 1229-1232 (1982)], e o álcool orto-hidroxibenzílico resultante pode ser convertido no salicilaldeído por meio de um agente oxidante tal como dióxido de manganês (IV) em um solvente tal como cloreto de metileno, clorofórmio ou dicloroetano [ver R-G. Xie e outros, *Synthetic Commun.* 24, 53-58 (1994)].

Um fenol apropriadamente substituído pode ser tratado sob condições ácidas com hexametenotetramina (HMTA) para preparar o salicilaldeído. Isso é bem conhecido como Reação de Duff. [Ver Y. Suzuki e H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1751-1753 (1983)]. A reação de Duff comumente emprega ácidos tais como ácido acético, ácido bórico, ácido metanossulfônico ou ácido trifluormetanossulfônico. A fonte de formaldeído comumente usada é hexametenotetramina.

Pode-se também empregar a reação de Reimer-Tiemann, em que um fenol apropriadamente substituído reagirá sob condições básicas com clorofórmio para fornecer um salicilaldeído substituído. [Ver Cragoe, E. J., Schultz, E.M., Pat. Estados Unidos Nº 3.794.734 (1974)].

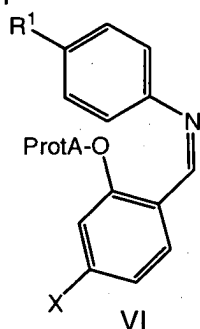
A formulação do sal de dilítio de um fenol com uma formamida [ver Talley e Evans, *J.Org.Chem.* 49, 5267-5269 (1984)] também

proporciona salicaldeídos. As descrições de todas as sínteses de salicaldeídos precedentes são incorporadas aqui como referência.



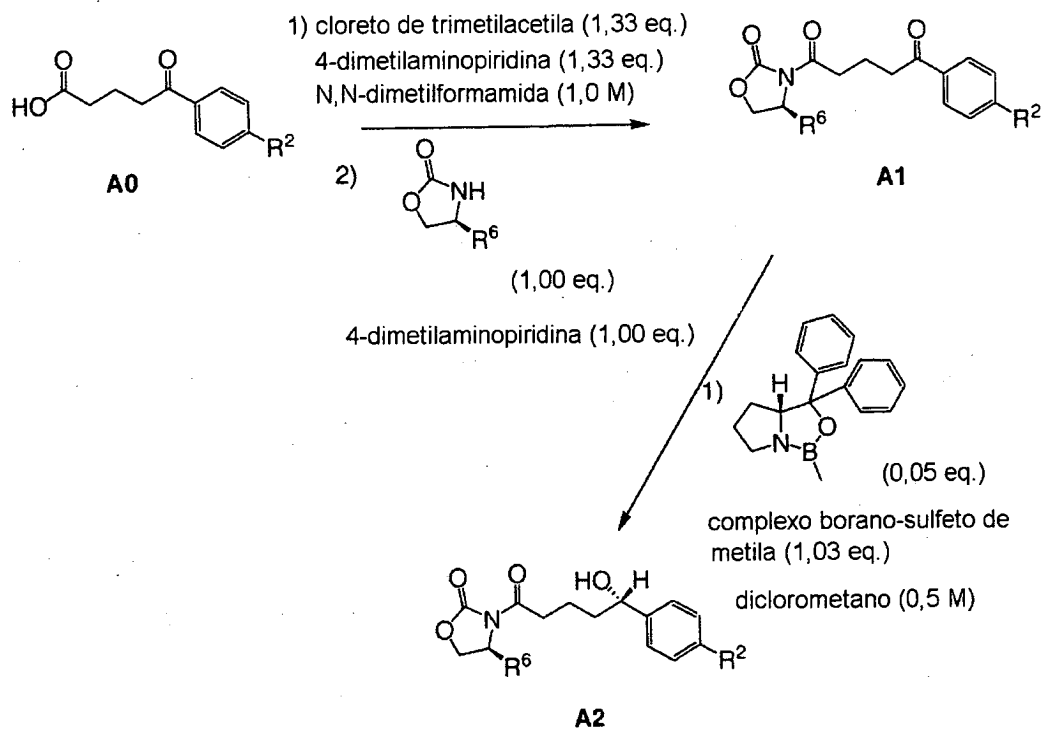
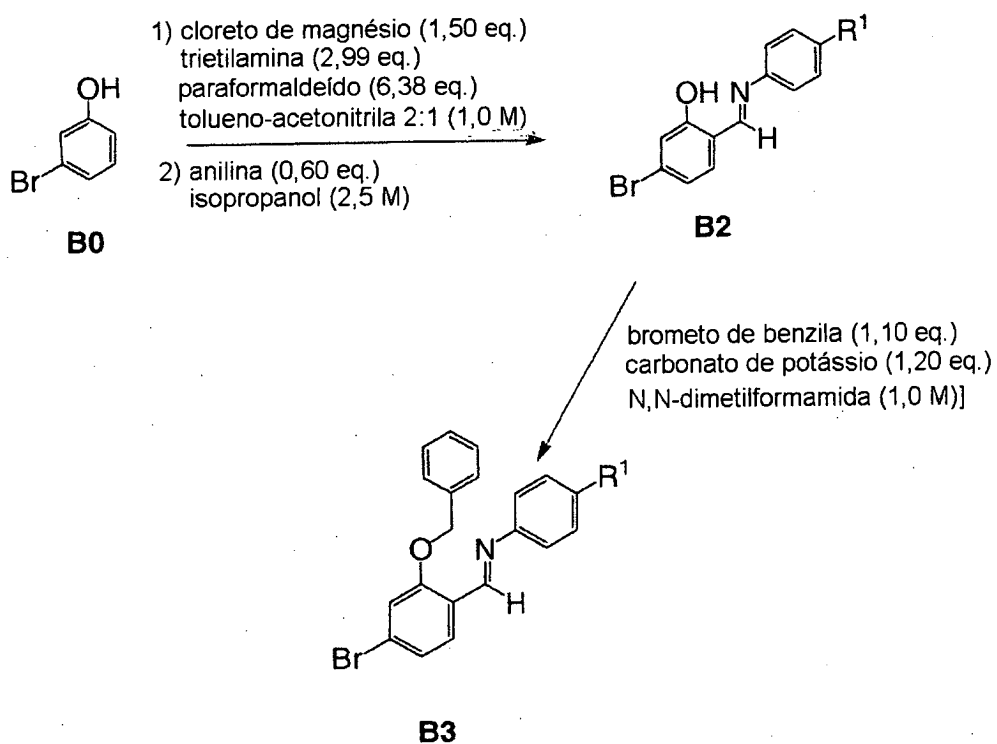
Os compostos de fórmula III são comercialmente disponíveis ou poderão ser preparados de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

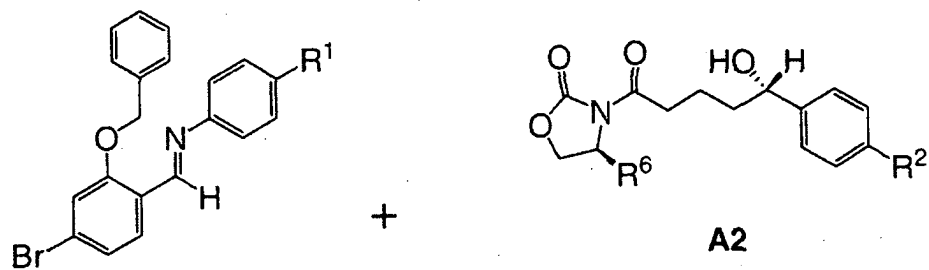
Uma nova classe de compostos úteis como intermediários nos processos descritos aqui é a classe de iminas de fórmula VI



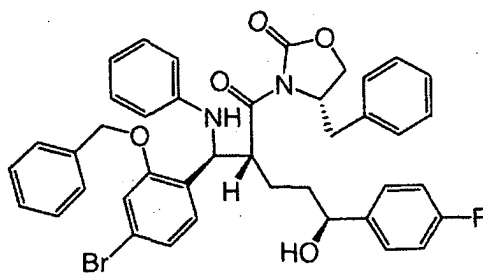
- 5 Quando ProtA- é benzila, X é bromo e R¹ é H, o composto é sólido e mais de 95% puro.

Processos exemplares que se enquadram no escopo da invenção são ilustrados nos esquemas abaixo. Esses esquemas também ilustram a inter-relação dos processos e intermediários.

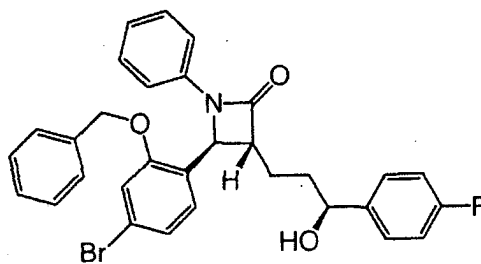
Esquema 1Esquema 2

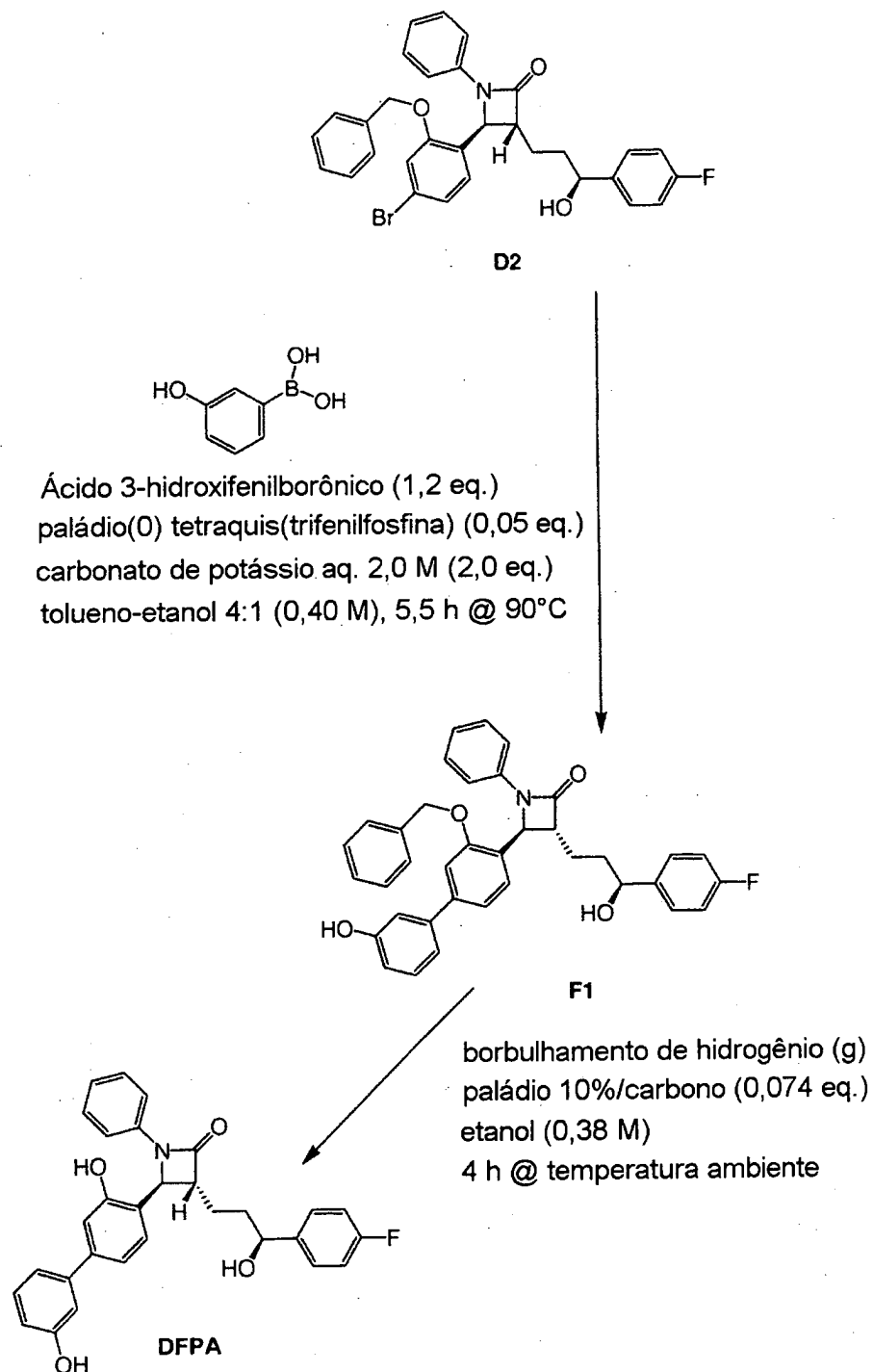
Esquema 3

- 1) A2, trimetilclorossilano (1,05 eq.)
diisopropiletilamina (2,10 eq.)
 CH_2Cl_2 (1,0 M), 1 h @ -15°C
- 2) tetracloreto de titânio (1,05 eq.)
1,25 h @ -20°C
- 3) B3 (em que R^6 é benzila)
 CH_2Cl_2 (2,0 M), 2,5 h @ -40°C
- 4) 3,5 h @ -40°C ; em seguida extinção com AcOH

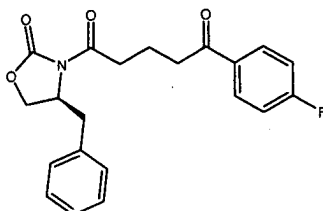


- 1) N,O-bis(trimetilsilil)acetamida
(1,9 eq.) metil éter terc-butilico
(0,50 M) 15 h @ 55°C
- 2) N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,37 eq.)
fluoreto de tetrabutilamônio hidratado
(0,03 M) 6 h @ temperatura ambiente



Esquema 4

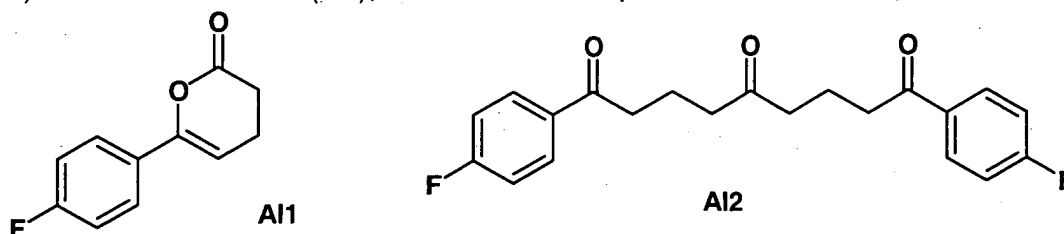
Etapa 1. Preparação de (4S)-4-benzil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A1)



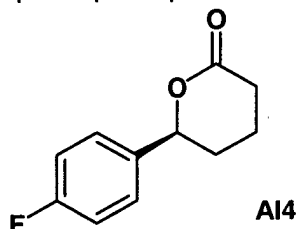
Ácido 5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanóico (372,0 g, 1,77 mol) e 4-dimetilamino-piridina (286,9 g, 2,35 mols) foram dissolvidos em *N,N*-dimetilformamida (1770 mL, 1,0 M) para fornecer um precipitado branco abundante suspenso em solução. A reação foi resfriada a 6°C (banho de gelo/água), cloreto de trimetilacetila (290 mL, 2,35 mols) foi adicionado gota a gota rapidamente durante 17 min para fornecer uma mistura amarelo-pálido. A taxa de adição foi controlada a fim de manter a temperatura abaixo de 8,5°C. A mistura foi agitada por uma hora a 9°C (banho de gelo/água), em seguida por duas horas a 20°C (solução incolor com precipitado branco espesso abundante). A mistura foi carregada com (*S*)-benzil-2-oxazolidinona (313,5 g, 1,77 mol) e 4-dimetilaminopiridina (216,4 g, 1,77 mol), ambos como sólidos, para fornecer uma suspensão de cor amarela brilhante. A reação foi agitada a 27°C por 3,3 h. A solução de cor oliva-pálido foi derramada em água (4.300 mL) enquanto sob agitação vigorosa (uma exoterma foi detectada a 39°C), transferida com água (1.000 mL) e agitada a temperatura ambiente por 2 h para fornecer uma solução marrom-laranja pálido com um precipitado esbranquiçado. O composto foi filtrado, transferido com água (2 x 300 mL), lavado com água (400 mL) e seco ao ar por 1,5 h para fornecer um pó grumoso úmido esbranquiçado. O material foi cristalizado a partir de isopropanol (2.600 mL, 4,0 mL/g, rendimento teórico) mediante aquecimento até próximo de refluxo para fornecer uma solução de cor amarelo-ouro escuro. A mistura foi resfriada lentamente de 81°C a 74°C em 20 minutos, uma semente de cristal foi adicionada e cristais começaram a precipitar. A mistura foi resfriada lentamente a temperatura ambiente durante 11 horas, resfriada a 2°C em um banho de gelo/água e agitada por 3 horas. Os cristais foram filtrados, transferidos com licor-mãe frio (350 mL), lavados com isopropanol frio (2 x 350 mL), seco ao ar e a vácuo até peso constante para fornecer (4*S*)-4-benzil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A1) (510,6 g, 78% de rendimento) como um sólido cristalino branco; p.f. de 113,4 ± 1,2°C; *R_f* de 0,37 (acetato de etil-hexano 1:2); pureza de 99,7 A% por HPLC (96,4 A% por RMN); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03-7,98 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,25-4,15

(m, 2H), 3,32 (dd, $J = 13,3; 3,4$ Hz, 1H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,78 (dd, $J = 13,3; 9,6$ Hz, 1H), 2,15 (quint., $J = 7,2$ Hz, 2H) ppm.

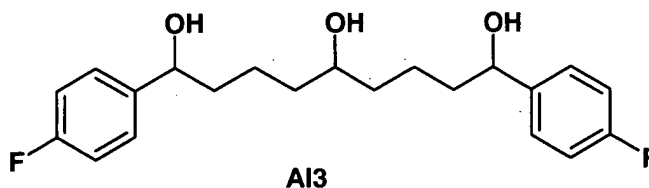
Na síntese de (4*S*)-4-benzil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A1), formam-se dois produtos secundários:



5 O primeiro destes, Al1, pode ser reduzido com hidrogênio na presença de um catalisador quiral para produzir Al4



que pode ser utilizado na síntese de D2 usando o procedimento descrito *in* PCT WO2004 099132. Embora Al1 e Al2 sejam isolados por cromatografia a partir da reação descrita acima, se se deseja produzir Al1 diretamente, pode-se reagir ácido 5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanóico com cloreto de oxalila. O segundo subproduto, Al2, se não removido, é subsequentelemente reduzido a Al3



na etapa seguinte. Ele, então, co-cristaliza-se com A2 a partir de solventes tolueno/alcano e permanece como uma impureza em A2. Ele pode ser removido de A2 por cristalização a partir de isopropanol/alcano. A avaliação analítica dos produtos é por TLC ou HPLC com os seguintes resultados:

A0 – R_f de 0,08 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R 3,7 min por HPLC;
 A1 – R_f de 0,37 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R 7,4 min por HPLC;
 A2 – R_f de 0,14 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R 6,5 min por HPLC;
 20 Al1 – R_f de 0,50 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R 5,5 min por HPLC;

Al2 – R_f de 0,38 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R 7,6 min por HPLC;

Al3 – R_f de 0,43 (acetato de etil-hexano 2:1); T_R 5,4 min por HPLC.

HPLC em *Waters Xterra® MS C₁₈* (3,0 x 150 mm), 5 μ m a 35°C

Fase Móvel (A): Ácido Fórmico a 0,1% em Água (grau HPLC)

5 Fase Móvel (B): Acetonitrila (grau HPLC)

Programa de Gradiente: 25% de B – condições iniciais

25% a 100% de B – 11 min

100% a 25% de B – 0,4 min

25% de B – 3,6 min (aumento de fluxo para 1,75 mL/min)

10 Detecção: 254 nm

Vazão: 1,0 mL/min

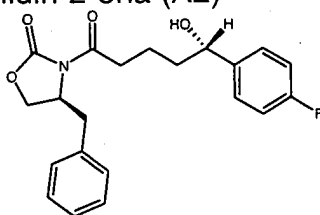
Tempo de Corrida: 15 min

Al1 6-(4-fluorofenil)-3,4-diidro-2H-piran-2-ona. RMN de ^1H (CDCl₃/300 MHz) 7,54 (dd, 2H, J = 5,1; 9,0 Hz), 7,01 (dd, 2H, J = 9,0; 9,0 Hz), 5,72 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H). Espectro de massa, $M+H$ = 193.

Al2 1,9-bis(4-fluorofenil)nonano-1,5,9-triona, pf de $97,1 \pm 0,7$ °C. RMN de ^1H (CDCl₃/300 MHz) 7,92 (dd, 4H, J = 5,4; 9,0 Hz), 7,06 (dd, 4H, J = 9,0; 9,0 Hz), 2,92 (t, 4H, J = 6,9 Hz), 2,49 (t, 4H, J = 6,9 Hz), 1,95 (set., 4H, J = 6,9 Hz). Espectro de massa, $M+H$ = 359.

Al3 (1*S*,9*S*)-1,9-bis(4-fluorofenil)nonano-1,5,9-triol. RMN de ^1H (CDCl₃/300 MHz) 7,24 (dd, 4H, J = 5,4; 8,4 Hz), 6,98 (dd, 4H, J = 8,4; 8,4 Hz), 4,60 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,20-2,60 (m, 2H), 1,80-1,20 (m, 10H). Espectro de massa, $M+H$ = 365.

25 Etapa 2. Preparação de (4*S*)-4-benzil-3-[(5*S*)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A2)



(4*S*)-4-Benzil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A1) (500,0 g, 1,35 mol) foi dissolvida em diclorometano (2.700 mL,

0,5 M). A mistura foi resfriada a -4°C (banho de gelo/salmoura), agitada por 40 min e carregada com 1,0 M (*R*)-1-metil-3,3-difeniltetraidro-3*H*-pirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol em tolueno (68 mL, 0,068 mol). Após 10 min, complexo borano-sulfeto de metila (132 mL, 1,39 mol) foi adicionado gota a gota via

5 funil de adição durante 25 min (uma exoterma foi detectada a $-2,7^{\circ}\text{C}$). A reação foi mantida entre 0 e -6°C com agitação por 3,0 h. A reação foi resfriada bruscamente mediante adição lenta de metanol (275 mL, 6,79 mols) por 15 minutos (uma exoterma foi detectada a 10°C), peróxido de hidrogênio aquoso a 6% (1.150 mL, 2,02 mols) por 5 minutos e ácido

10 sulfúrico aquoso 1,0 M (810 mL, 0,81 mol) por 15 min (uma exoterma foi detectada a 17°C), respectivamente, via funil de adição. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 60 minutos, derramada em um funil de separação, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com diclorometano (2.000 mL). A primeira camada orgânica foi lavada com

15 água (1.500 mL) e salmoura (1.500 mL). Essas camadas aquosas foram reextraída com a segunda camada orgânica. As fases orgânicas combinadas foram parcialmente concentradas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas através de *Celite*[®], concentradas e cristalizadas a partir de isopropanol-heptano (2.000 mL, isopropanol-heptano 1:1; 4,0 mL/g, rendimento teórico).

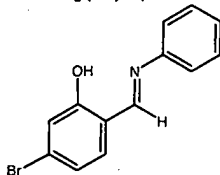
20 O resíduo viscoso transparente foi aquecido a 42°C (para produzir uma solução homogênea), resfriado lentamente a 35°C , mantido nessa temperatura por 12 horas, resfriado lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas, resfriado a 0 a -5°C (banho de gelo/salmoura) e agitado por duas horas. Os cristais foram filtrados, transferidos com solução água mãe

25 fria (250 mL), lavados com isopropanol-heptano frio 1:2 (2 x 400 mL), secos ao ar e a vácuo até peso constante para fornecer (4*S*)-4-benzil-3-[(5*S*)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A2) (445,8 g, 89% de rendimento) como um sólido cristalino branco; p.f. de $75,4 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$; R_f de 0,12 (acetato de etil-hexano 1:2); pureza de 98,9 A% por HPLC; RMN de ^1H

30 (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,24 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,02 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,72-4,61 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 13,2$; 3,0 Hz, 1H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,74 (dd, $J = 13,2$; 9,6 Hz, 1H), 2,27 (br s, 1H), 1,88-

1,66 (m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23} +72,9^\circ$ (c 7,0, metanol).

Etapa 3. Preparação de 5-bromo-2-[(E)-(fenilimino)metil]fenol (B2)



3-Bromofenol (498,5 g, 2,88 mols) foi dissolvido em uma mistura de tolueno-acetonitrila 2:1 (3.000 mL, 0,96 M). A essa solução foi adicionado

5 trietilamina (1.200 mL, 8,61 mols) via funil. Cloreto de magnésio (412,7 g, 4,33 mols) foi adicionado sob uma porção como um sólido (uma exoterma foi detectada a 55°C) para fornecer uma solução amarela brilhante com precipitado branco abundante. Paraformaldeído (345 g, 11,5 mols) foi adicionado como uma suspensão em acetonitrila (300 mL) enquanto a

10 temperatura da solução era de 45°C (uma exoterma foi detectada a 78,6°C). A temperatura da lama amarelo-laranja foi mantida a $80 \pm 3^\circ\text{C}$ por 1,5 h enquanto o subproduto (metanol) era destilado (precipitado branco foi observado depositando-se no aparelho de destilação e condensadores de refluxo). Uma segunda porção de paraformaldeído (100 g, 3,33 mols) foi

15 adicionada como uma suspensão em acetonitrila (200 mL). A mistura foi aquecida por duas horas e uma outra porção de paraformaldeído (107 g, 3,56 mols) foi adicionada como uma suspensão em acetonitrila (200 mL). A mistura foi agitada por 2,5 h a $80 \pm 4^\circ\text{C}$. Após um total de 6 horas e um total de 6,4 equivalentes de paraformaldeído ter sido adicionado, a mistura

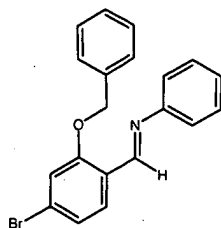
20 foi resfriada bruscamente com ácido clorídrico aquoso 2,5 N frio (6.000 mL, 15 mols) adicionado durante 5 minutos. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 60 minutos para fornecer uma solução bifásica com uma camada superior amarelo fosco e uma camada inferior laranja-escuro. A solução foi diluída com heptano-acetato de etila 4:1 (1.000 mL), agitada e

25 as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com heptano-acetato de etila 4:1 (2 x 1.500 mL). Cada camada orgânica foi lavada com a mesma porção de água (1.800 mL) e salmoura (1.800 mL). Todas as camadas orgânicas foram combinadas, parcialmente concentradas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas através de *Celite*[®] e concentradas para fornecer

2-hidróxi-4-bromobenzaldeído como um óleo viscoso laranja-ouro escuro; R_f de 0,54 (1:4 acetato de etil-hexano 1:4); pureza de 60 A% por HPLC.

2-Hidróxi-4-bromobenzaldeído bruto foi dissolvido em isopropanol (1.000 mL, 1,26 mL/g, rendimento teórico, 2,5 M) e a mistura foi aquecida a 75°C. Anilina (157 mL, 1,72 mol) foi adicionada para fornecer uma solução laranja brilhante e a mistura foi deixada resfriar lentamente a temperatura ambiente (uma exoterma foi detectada a 83°C à medida que imina cristalizava da solução). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Os cristais foram filtrados, transferidos com isopropanol (500 mL), lavados com isopropanol (500 mL), secos ao ar sob uma corrente intensa de gás nitrogênio seco e a vácuo até peso constante para fornecer 5-bromo-2-[(*E*)-(fenilimino)metil]fenol (B2) (347,4 g, rendimento de 44% por duas etapas) como um sólido cristalino amarelo brilhante; p.f. de $129,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$; R_f de 0,65 (acetato de etil-hexano 1:4); pureza > 99 A% por RMN; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,08 (dd, $J = 8,2; 1,8$ Hz, 1H), 1,57 (s largo, 1H) ppm.

Etapla 4. Preparação de *N*-{[(1*E*)-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metileno]}-*N*-fenilamina (B3)



5-Bromo-2-[(*E*)-(fenilimino)metil]fenol (B2) (310,9 g, 1,13 mol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida anidra (1.100 mL, 1,0 M). Carbonato de potássio sólido (186,7 g, 1,35 mol) foi adicionado seguido de brometo de benzila (147,1 mL, 211,5 g, 1,24 mol) via seringa. A reação foi agitada sob nitrogênio por 4 horas a temperatura ambiente e resfriada bruscamente com água (2.000 mL) (uma exoterma foi detectada a 40°C). Um precipitado amarelo formou-se e a mistura foi agitada por uma hora a temperatura ambiente. A solução foi filtrada e transferida com água (500 mL) e secos ao ar sob uma corrente intensa de gás nitrogênio seco por 15 minutos. Sólido

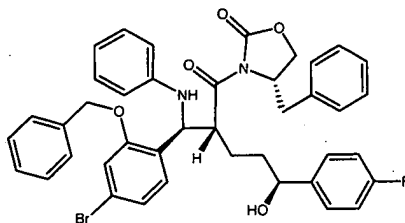
bruto foi dissolvido em isopropanol (1.250 mL, 3,0 mL/g, rendimento teórico, 0,9 M) e a mistura foi aquecida a 83°C para fornecer uma solução transparente amarelo-escuro que foi resfriada lentamente a temperatura ambiente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Os

5 cristais foram filtrados, transferidos com isopropanol frio (250 mL), lavados com isopropanol frio (250 mL), secos ao ar sob uma corrente intensa de gás nitrogênio seco e a vácuo até peso constante para fornecer *N*-{(1*E*)-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metileno}-*N*-fenilamina (B3) (375,2g , rendimento de 91%) como um sólido cristalino amarelo-pálido; p.f. de 100,2 ± 0,2°C; *R*_f de

10 0,59 (acetato de etil-hexano 1:4); pureza > 99 A% por RMN; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 7H), 7,28-7,17 (m, 5H), 5,14 (s, 2H) ppm.

Etapa 5. Preparação de (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-anilino[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-

15 2-ona (D1).



Um balão de fundo chato com três juntas de 5 L foi carregado com (4*S*)-4-benzil-3-[(5*S*)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (203,2 g, 0,547 mol) seguido de adição de diclorometano anidro (550 mL, 1,0 M) e *N*-etil-diisopropilamina (200 mL, 148,4 g, 1,148 mol) via funil. A

20 reação foi resfriada a -15°C e trimetilclorossilano (73,0 mL, 62,5 g, 0,575 mol) foi adicionado via cânula por 10 min (uma exoterma foi detectada a -8°C). A reação foi agitada por 1 h entre -25°C e -15°C. Tetracloreto de titânio (63,0 mL, 109,0 g, 0,575 mol) foi adicionado gota a gota via funil de adição durante 35 min para fornecer uma solução púrpura avermelhada escura

25 (uma exoterma foi detectada a -10°C). A mistura foi agitada a -20 ± 4°C por 40 min, resfriada a -40°C e *N*-{(1*E*)-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metileno}-*N*-fenilamina (375,2 g, 1,024 mol) foi adicionado em diclorometano (510 mL, 2,0 M) gota a gota lentamente via funil de adição por 2,5 h. A temperatura de

reação foi mantida entre -45°C e -31°C . A mistura foi agitada por 3,5 h adicionais, resfriada bruscamente por adição lenta de ácido acético glacial (125 mL, 2,19 mols) durante 15 min (a temperatura de reação foi mantida entre -33°C e -31°C) e diluída com solução aquosa a 15% de ácido *dl*-tartárico fria (10°C) (2.200 mL) (uma exoterma foi detectada a 0°C). Essa

5 mistura foi agitada a 17°C por duas horas, diluída com diclorometano (1000 mL), derramada em um funil de separação e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura saturada a 10% (2.000 mL) e salmoura (1.000 mL). As camadas aquosas foram reextraídas

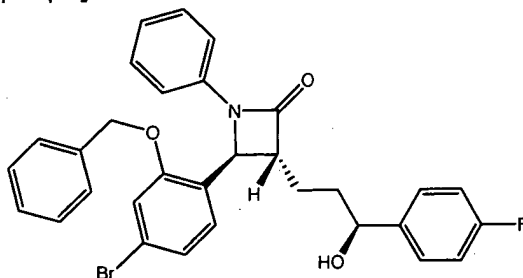
10 seqüencialmente com acetato de etil-heptano 1:1 (2 x 1.500 mL) e as camadas orgânicas combinadas concentradas para fornecer um resíduo viscoso avermelhado e precipitado amarelo abundante. A mistura foi diluída com diclorometano-heptano 1:4 (1.000 mL), filtrada e o sólido lavado com diclorometano-heptano 1:4 (3 x 500 mL). O filtrado foi concentrado e o

15 resíduo diluído com diclorometano (600 mL) e carregado sobre sílica-gel (700 mL). A mistura foi purificada por filtração em almofada (300 mL de sílica-gel, diclorometano (300 mL) e acetato de etila 15%-diclorometano (4.000 mL)) para fornecer (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-anilino[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-

20 2-ona (D1) como um óleo viscoso amarelo-escuro, que foi usado como tal na Etapa 4. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (dd, $J = 8,2; 1,5$ Hz, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,26-6,98 (m, 12H), 6,94 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 13,8; 6,7$ Hz, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,49 (dd, $J = 7,3; 5,2$ Hz, 1H), 4,12-

25 4,04 (m, 2H), 3,01 (dd, $J = 13,4; 3,0$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J = 13,4; 9,5$ Hz, 1H), 1,84-1,51 (m, 6H) ppm.

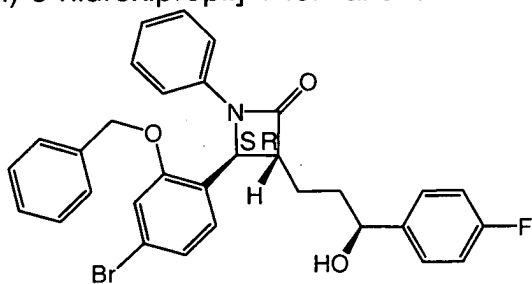
Etapa 6. Preparação de (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (D2).



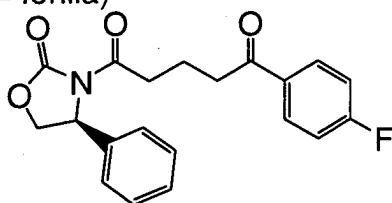
Um balão de fundo chato de três juntas de 3 L foi carregado com (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-anilino[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona semipura (0,547 mol) 5 éter *terc*-butil metílico anidro (1.100 mL, 0,5 M) e *N,O*-bistrimetilsililacetamida (250 mL, 1,012 mol, livre de clorotrimetilsilano) foi adicionada. A mistura foi agitada a 55°C por 15 horas e, em seguida, *N,O*-bistrimetilsililacetamida (320 mL, 1,294 mol) foi adicionada seguida de uma quantidade catalítica de 10 fluoreto de tetrabutilamônio triidratado (4,62 g, 0,0177 mol) para proporcionar uma mudança de cor de amarelo brilhante para amarelo-ouro pálido. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas e resfriada bruscamente com ácido acético glacial (1,0 mL, 0,018 mol). Hidrólise dos 15 protetores de grupos silila é realizada com ácido clorídrico aquoso 1,0 N (1.100 mL) que foi adicionado gota a gota para impedir uma exoterma (decomposição da *N,O*-bistrimetilsililacetamida com ácido aquoso pode ser reativa). A mistura bifásica amarela brilhante foi agitada por 1,5 h, 20 derramada em um funil de separação, diluída com acetato de etil-heptano 1:1 (1.000 mL) e água (1.000 mL), agitada e as camadas separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (500 mL) e salmoura (500 mL). A camada orgânica pode alternativamente ser lavada com bissulfito de sódio a 5-25%, água (500 mL) e salmoura (500 mL). As camadas aquosas foram reextraídas seqüencialmente com uma porção de acetato de etil-heptano 1:1 (1.000 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. 25 O resíduo foi diluído com heptano-diclorometano 1:1 (1.000 mL), convertido em uma lama com sílica-gel (1.000 mL) e purificado por filtração em almofada (2.000 mL de sílica-gel, 10% (8.000 mL), 20% (8.000 mL), 30%

- (6.000 mL) e 40% (4.000 mL) de acetato de etil-hexano) para fornecer (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-
 pil]-1-fenilazetidin-2-ona (D2) (251,2 g, 82%) como uma espuma amarelo-
 pálido fosco; pureza de 89 A% por HPLC; pureza de 85 A% por RMN. Uma
 5 porção do resíduo (124,2 g) foi purificada por cristalização a partir de 8% de
 água-metanol quente (500 mL, 4,0 mL/g, rendimento teórico). Os cristais
 foram filtrados, lavados com 10% de água-metanol frio (200 mL), secos a ar
 e a vácuo até peso constante para fornecer (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-
 bromo-fenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-
 10 pil]-1-fenilazetidin-2-ona (D2) (85,9 g, 77% de recuperação com base na quantidade de composto
 desejado no material de partida bruto) como agulhas cristalinas brancas; p.f.
 de $113 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; R_f de 0,32 (acetato de etil-hexano 1:2); pureza > 99% por
 HPLC; pureza > 99% por RMN; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41 (s
 largo, 5H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,96 (t, J
 15 = 8,7 Hz, 2H), 5,10 (dd, J = 15,2; 11,2 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57-
 4,52 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,25 (d, J = 3,8, 1H), 1,97-1,74 (m, 4H) ppm;
 $[\alpha]_D^{23} -12,3^{\circ}$ (c 6,5, acetato de etila).

Via alternativa para (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-
 [(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-
 pil]-1-fenilazetidin-2-ona (D2).



- 20 Etapa 1A. Preparação de (4*S*)-4-fenil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-
 oxazolidin-2-ona (A1 R^6 = fenila)



Ácido 5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanóico (21,02 g, 100,0 mmols) e
 4-dimetilamino-piridina (16,25 g, 133,0 mmols) foram dissolvidos em *N,N*-
 dimetilformamida (100 mL, 1,0 M) para fornecer um precipitado branco

abundante suspenso em solução. A reação foi resfriada a 2°C (banho de gelo/água) e cloreto de trimetilacetila (16,40 mL, 16,04 g, 133,0 mmols) foi adicionado gota a gota para fornecer uma mistura amarelo-pálido. A taxa de adição foi controlada a fim de manter a temperatura em ou abaixo de 5°C.

5 Um precipitado branco denso formou-se e a mistura foi deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada por 1,5 h. A mistura foi carregada com (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (16,32 g, 100,0 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (12,22 g, 100,0 mmols), ambos sólidos; para fornecer uma suspensão de cor amarela. A reação foi agitada a 30°C - 35°C por duas horas. Uma alíquota

10 foi removida para análise por TLC e HPLC. A suspensão de cor oliva-pálido foi derramada em água (400 mL) enquanto sob agitação vigorosa e resfriamento da mistura em um banho de gelo-salmoura, transferida com água (150 mL) e agitada sob resfriamento com gelo por 1,5 h para fornecer uma solução com um precipitado esbranquiçado. O composto foi filtrado,

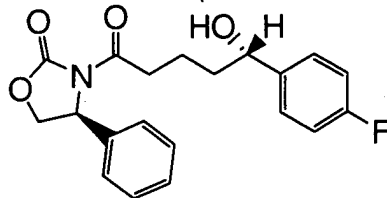
15 transferido com água (2 x 25 mL), lavado com água (50 mL) e seco ao ar por 15 minutos para fornecer um pó grumoso úmido esbranquiçado. O material foi cristalizado a partir de isopropanol (58,0 mL; 1,6 mL/g, rendimento teórico) aquecendo até próximo de refluxo para fornecer uma solução de cor amarelo-ouro. A solução foi resfriada lentamente a temperatura ambiente por

20 12 horas, uma semente de cristal foi adicionada e cristais começaram a precipitar. A mistura foi resfriada em um banho de gelo/água e agitada por uma hora. Os cristais foram filtrados, transferidos com isopropanol frio (2 x 10 mL), lavados com isopropanol frio (25 mL), secos ao ar e a vácuo até peso constante para fornecer (4S)-4-fenil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-

25 1,3-oxazolidin-2-ona (30,46 g, rendimento de 85,7%) como um sólido cristalino branco; p.f. de 91,0°C; R_f de 0,40 (acetato de etil-hexano 1:2); T_R de 7,02 min por HPLC; pureza de 94% por HPLC. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (dd, $J = 5,4$; 9,0 Hz, 2H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,10 (dd, $J = 8,5$; 9,0 Hz, 2H), 5,43 (dd, $J = 3,7$; 8,7 Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 3,7$; 8,7 Hz, 1H), 3,05 (dt, $J = 1,2$; 7,3 Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 7,3$, 2H), 2,05

30 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), ppm.

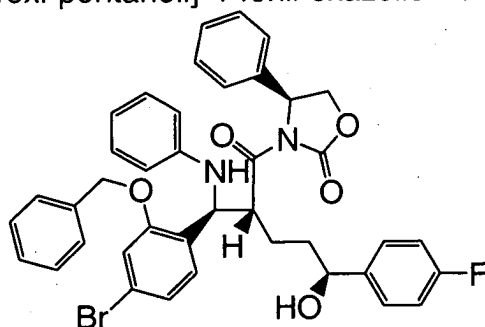
Etapa 2A. Preparação de (4S)-4-fenil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A2 R⁶ = fenila)



- (4S)-4-Fenil-3-[5-(4-fluorofenil)-5-oxopentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A1 R⁶ = fenila) (28,43 g, 80,0 mmols) foi dissolvida em diclorometano (160,0 mL; 0,5 M). A mistura foi resfriada a -10°C (banho de gelo/salmoura), agitada por 10 minutos e carregada com (*R*)-1-metil-3,3-difeniltetraidro-3*H*-pirrol[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol 1,0 M em tolueno (4,0 mL, 4,0 mmols), seguido de adição gota a gota de complexo borano-sulfeto de metila (7,80 mL, 6,26 g, 82,4 mmols). A taxa de adição foi ajustada a fim de manter a temperatura a -8°C. A temperatura de reação foi mantida entre -5 e -8°C com agitação por 3,0 horas. A reação foi resfriada bruscamente mediante adição lenta de metanol (16,3 mL, 402,4 mmols), peróxido de hidrogênio aquoso a 6% (68,2 mL, 120,0 mmols) e ácido sulfúrico aquoso 1,0 M (48,0 mL, 48 mmols), respectivamente, sob resfriamento com banho de gelo. O banho de resfriamento foi então removido e a reação agitada a temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente por 45 min, a mistura foi derramada em um funil de separação, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com diclorometano (200 mL). A primeira camada orgânica foi lavada com água (125 mL) e salmoura (125 mL). As camadas aquosas foram reextraídas com a segunda camada orgânica. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas através de *Celite*[®] e concentradas para fornecer 31,9 g de um filme viscoso transparente como produto bruto. Esse filme foi dissolvido em 60 ml de tolueno a 50°C, resfriado a temperatura ambiente e cristalizado por 12 horas a -15°C. O sólido cristalino branco foi filtrado, transferido e lavado com tolueno frio (100 mL), seco ao ar e a vácuo para fornecer 24,45 g de um sólido branco. Análise de RMN indicou conter o produto 6% de tolueno. O sólido foi novamente dissolvido em tolueno (50 mL) a 50°C e hexano (50 mL) foi adicionado. A solução foi resfriada a temperatura ambiente com

agitação e em seguida agitada em um banho de gelo por uma hora. O sólido branco foi filtrado, transferido e lavado com hexano (200 mL), seco ao ar e a vácuo até peso constante para fornecer (4S)-4-fenil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (22,56 g, rendimento de 79%) como um sólido cristalino branco; p.f. de 39,7°C; R_f de 0,21 (acetato de etil-hexano 2:3); T_R de 6,09 min por HPLC; pureza de 96,5% por HPLC; RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,42 (m, 7H), 7,00 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,40 (dd, $J = 3,7$; 8,7 Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,27 (dd, $J = 3,7$; 9,1 Hz, 1H), 2,93 (dt, $J = 1,1$; 6,2 Hz, 2H), 1,58-1,80 (m, 4H) ppm.

- 10 Etapa 5A. Preparação de 3-[2-[(2-benzilóxi-4-bromo-fenil)-fenilamino-metil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-pentanoil]-4-fenil-oxazolidin-2-ona (D1 fenila).



- (4S)-4-Fenil-3-[(5S)-5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (A2 fenila) (21,4 g, 58,6 mmols) foi dissolvida em diclorometano anidro (100 mL, 0,6 M) e resfriada a -45°C. *N*-etil-diisopropilamina (21,9 mL, 16,3 g, 125,8 mmols) foi adicionada lentamente, seguida de clorotrimetilsilano (8,0 mL, 6,83 g, 62,9 mmols). A reação foi agitada por uma hora e a temperatura mantida entre -20 e -30°C. Tetracloreto de titânio (6,90 mL, 11,9 g, 62,9 mmols) foi adicionado gota a gota por 20 minutos para fornecer uma solução púrpura avermelhada intensa. A temperatura foi mantida entre -30 e -35°C e agitação continuada por 45 minutos. A mistura foi por conseguinte resfriada a -45°C e a solução de *N*-[(1*E*)-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]metileno]-*N*-fenilamina (B3) (37,3 g, 101,8 mmols) em diclorometano (100 mL, 1,0 M) foi adicionada gota a gota por 30 min. A temperatura de reação foi mantida entre -40 °C e -45°C durante adição. A mistura foi agitada por 1,5 h entre -40°C e -45°C. Uma alíquota foi removida para análise por TLC e HPLC. A reação foi resfriada bruscamente mediante

adição lenta de ácido acético glacial (13,7 mL, 14,4 g, 240,0 mmols) por 10 min, seguido de adição de solução aquosa a 15% de ácido *dl*-tartárico fria (10°C) (240,0 mL, 36,0 g, 240,0 mmols). A reação misturada foi aquecida a -5°C e deixada adicionalmente aquecer a temperatura ambiente após a

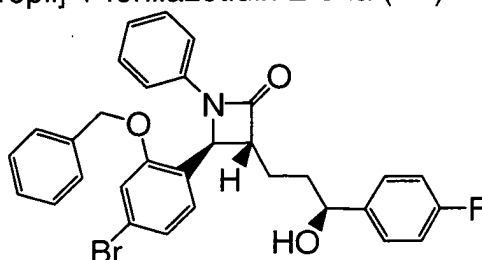
5 adição de ácido tartárico ser completada. A mistura foi agitada a temperatura ambiente pela seguinte 1,5 h, diluída com diclorometano (200 mL), derramada em um funil de separação e as camadas separadas. A camada orgânica foi lavada com solução diluída de salmoura (água/salmoura 9:1, 250 mL), em seguida com salmoura (100 mL). A camada aquosa foi

10 reextraída seqüencialmente com acetato de etil-hexano 1:1 (200 mL, 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para fornecer 59,4 g de um óleo viscoso laranja-vermelho. O produto bruto foi dissolvido em metanol (250 mL) e armazenado a -15°C por 12 horas. A lama resultante foi filtrada para fornecer um sólido branco

15 (27,7g), suspensão em metanol (150 mL) a 55°C, resfriada em um banho de gelo com agitação por 30 minutos para fornecer um sólido branco, filtrada, transferida e lavada com metanol frio (150 mL), seca ao ar e a alto vácuo para fornecer 3-[2-[(2-benzilóxi-4-bromo-fenil)-fenilaminometil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-pentanoil]-4-fenil-oxazolidin-2-ona D1 fenila (22,1 g, rendimento

20 de 51%) como um pó branco; *R*_f de 0,32 (acetato de etil-hexano 1:1); *T*_R de 10,24 min por HPLC; pureza ≥ 99% por HPLC; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, *J*=1,6; 8,3 Hz, 2H), 6,67-7,40 (m, 17H), 6,59 (tt, *J* = 1,0; 7,4 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,1; 8,6 Hz, 2H), 5,31-5,42 (m, 2H), 5,04-5,25 (m, 2H), 4,92 (dd, *J* = 6,0; 9,5 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,9; 13,3 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,45-4,54 (m, 1H), 4,13 (dd, *J* = 3,5; 8,8 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 1,58-1,84 (m, 3H) ppm.

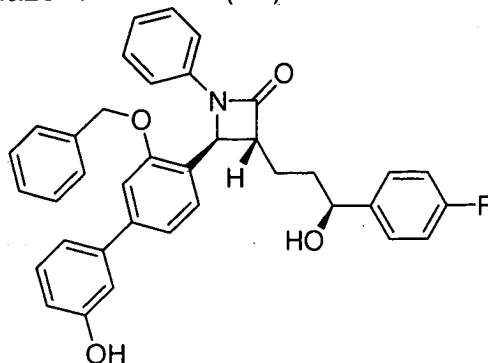
Etapa 6A. Preparação de (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (D2).



Um balão de 100 mL foi carregado com 3-[2-[(2-benzilóxi-4-bromo-fenil)-fenilamino-metil]-5-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-pentanoil]-4-fenil-oxazolidin-2-ona (D1 fenila) (1,45 g, 2,00 mmols) em éter *terc*-butil metílico anidro (10 mL, 0,2 M) e *N,O*-bistrimetilsililacetamida (1,0 mL, 4,00 mmols) foi adicionada. A solução límpida foi aquecido sob refluxo por duas horas com agitação. O banho de aquecimento foi removido e uma quantidade catalítica de fluoreto de tetrabutylamônio hidratado (0,050 g, 0,20 mmol) foi adicionada para fornecer uma mudança de cor de incolor para amarelo pálido. *N,O*-bistrimetilsililacetamida adicional (0,5 mL, 2,00 mmols) foi adicionada e a solução agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi então resfriada sobre gelo e ácido acético glacial (0,01 mL, 0,20 mmol) foi adicionado, seguido de ácido clorídrico aquoso 1,0 N (3,5 mL), que foi adicionado gota a gota para impedir uma exoterma (decomposição da *N,O*-bistrimetilsililacetamida com ácido aquoso pode ser reativa). A mistura bifásica amarela brilhante foi agitada por 0,5 h, derramada em um funil de separação, diluída com acetato de etil-hexano 1:1 (50 mL) e água (50 mL), agitada e as camadas separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). As duas camadas aquosas foram reextraídas seqüencialmente com duas porções de acetato de etil-hexano 1:1 (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer 1,60 g de óleo amarelo. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (gradiente acetato de etila/hexano 1:9 a 1:1) para fornecer (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidín-2-ona D2 (0,687 g, 61%) como um sólido branco (pureza $\geq 99\%$ por LC-MS, $R_f = 0,30$ [hexano/acetato de etila 2:1], $M(-OH^-): 542.4$ m/z); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (br s, 5H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,96 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,10 (dd, $J = 15,2; 11,2$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,57-4,52 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 3,8$, 1H), 1,97-1,74 (m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23} -12,3^\circ$ (c 6,5, acetato de etila).

Um procedimento alternativo usado para cristalizar D2 foi como segue:

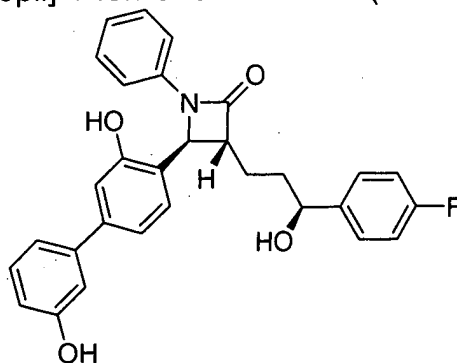
- A razão de material de partida D1 para diastereoisômero foi de 79:21 [*trans*(total):*cis*(total)]. O D2 bruto após processamento da reação de ciclização, que totalizou 135 g (teoria: 117 g de diastereoisômero D2 mais até 37 g de benziloxazolidinona clivada) foi aquecido em metanol (700 mL) a 65°C. Água (90 mL) foi adicionada gota a gota à solução agitada por 10 minutos. Sementes de D2 diastereoisomericamente puro foram ocasionalmente adicionadas à solução à medida que ela era resfriada lentamente a 47°C, mantidas a 47°C da noite para o dia, em seguida finalmente resfriadas a temperatura ambiente por 5 horas. O sólido foi coletado por filtração, em seguida lavado com metanol/água gelada (89:11) e seco sob vácuo para fornecer um sólido esbranquiçado (D2, 54,0 g). Nenhum diastereoisômero *cis* pôde ser detectado por RMN de ¹H. O sólido foi aquecido a 50°C em uma mistura de metanol e álcool isopropílico e carvão vegetal foi adicionado. A solução foi filtrada e concentrada até secura para fornecer 43,9 g de sólido branco. Esse material foi aquecido a 73°C em álcool isopropílico (228 mL) e uma mistura álcool isopropílico/água (27:73, 104 mL) foi adicionada por 45 minutos. A solução foi resfriada a 65°C, cristais de sementes de D2 diastereoisomericamente puro foram adicionadas e a solução foi deixada resfriar lentamente a temperatura ambiente. O sólido foi coletado por filtração, lavados com álcool isopropílico/água (75:25, 80 mL) e seco sob vácuo para fornecer (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona pura (D2, 40,7 g, rendimento de 44% a partir de D1) como agulhas brancas, pf de 113,9°C. A pureza diastereoisomérica foi determinada como sendo de 99,9% por análise de HPLC quiral.
- 25 Etapa 7. (3*R*,4*S*)-4-[3-(benzilóxi)-3'-hidroxibifenil-4-il]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (F1)



Um balão de fundo redondo de três gargalos de 500 mL foi carregado com (3*R*,4*S*)-4-[2-(benzilóxi)-4-bromofenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-fenilazetidin-2-ona (21,7 g, 38,7 mmols) e ácido 3-hidroxifenilborônico (6,4 g, 46,4 mmols) seguidos de adição de tolueno-etanol 4:1 desgaseificado (97,5 mL, 0,4 M). A mistura foi agitada usando um agitador mecânico a temperatura ambiente enquanto nitrogênio era borbulhado diretamente na solução por 25 minutos para deslocar oxigênio. Os materiais de partida dissolveram-se completamente após 17 minutos e à solução castanha foi adicionado carbonato de potássio aquoso desgaseificado 2,0 M (39,0 mL, 78,0 mmols) seguido de adição de paládio (0) tetraquis(trifenil-fosfina) sólida (2,23 g, 1,93 mmol). Gás nitrogênio foi borbulhado diretamente na solução por 10 minutos adicionais para deslocar oxigênio. A solução tornou-se de uma cor amarela e a mistura foi aquecida a 90°C (durante aquecimento a reação permanece amarela). A reação foi agitada por 5,5 h a 90°C, resfriada a temperatura ambiente, derramada em água gelada (300 mL), extraída com acetato de etil-heptano 1:1 (250 mL) e lavada com salmoura (100 mL). As camadas aquosas foram reextraídas seqüencialmente com acetato de etil-heptano 1:1 (250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram carregadas com sílica-gel (2,25 g) e carbono ativado (2,25 g) e agitadas da noite para o dia. A solução foi filtrada através de *Celite*®, lavada com acetato de etil-heptano 1:1 (200 mL) e concentrada para fornecer um óleo laranja (26,8 g). O óleo foi dissolvido em diclorometano (65 mL), carregado com sílica-gel (25 g) e transferido para uma almofada de sílica-gel (125 g) recheada com diclorometano. A almofada foi primeiro eluída com diclorometano (200 mL), acetato de etila a 20%-hexano (1.000 mL) para remover impurezas e acetato de etila a 40%-hexano (1.500 mL) para eluir o material desejado. O solvente foi concentrado a vácuo para fornecer (3*R*,4*S*)-4-[3-(benzilóxi)-3'-hidroxibifenil-4-il]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (F1) (20,1 g, rendimento de 91%) como uma espuma de cor castanho-clara; *R*_f de 0,31 (acetato de etil-hexano 1:1); pureza de 97,5 A% por HPLC; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,26 (m, 9H), 7,23-7,15 (m, 5H), 7,11-7,02 (m, 4H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86-6,82

(m, 1H), 5,20 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,20 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,98-1,80 (m, 4H) ppm.

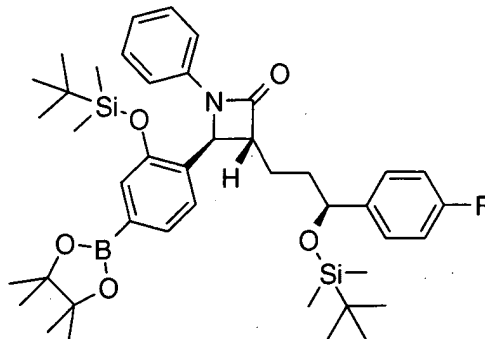
Etapa 8. Preparação de (3*R*,4*S*)-4-(3,3'-diidroxibifenil-4-il)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (DFPA)



Um balão de 400 mL sob pressão de hidrogenação foi carregado com (3*R*,4*S*)-4-[3-(benzilóxi)-3'-hidroxibifenil-4-il]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (20,1 g, 35,0 mmols) como uma solução em etanol anidro desgaseificado (73 mL) sob nitrogênio. Paládio 10% sobre carbono (9,84 g, 2,59 mmols) foi adicionado como sólido seguido de etanol anidro desgaseificado (20 mL). O balão foi selado com um septo de borracha e a solução negra agitada vigorosamente. Gás hidrogênio foi então borbulhado diretamente na solução via uma seringa de agulha longa com o borbulhamento de exaustão em um balão grande de água. Após 4 horas de borbulhamento a temperatura ambiente, a reação estava completa e a solução foi purgada com gás nitrogênio por 20 minutos. A mistura foi filtrada através de *Celite*® sob uma manta de gás nitrogênio, lavada com etanol anidro desgaseificado (50 mL) e metanol (210 mL), concentrada e purificada por cromatografia instantânea (330 g de sílica-gel, acetato de etila a 40% a 70%-hexano) para fornecer (3*R*,4*S*)-4-(3,3'-diidroxibifenil-4-il)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-1-fenilazetidin-2-ona (DFPA) (12,7 g, rendimento de 75%); R_f de 0,13 (acetato de etil-hexanos 1:1, UV a 254 nm); pureza de 98,1 A% por HPLC; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,14 (m, 8H), 7,07-6,97 (m, 7H), 6,75 (ddd, $J = 8,1; 2,4; 0,9$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,18 (dt, $J = 5,7; 2,1$ Hz, 1H), 2,05-1,89 (m, 4H) ppm.

Preparação de (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-3-(4-

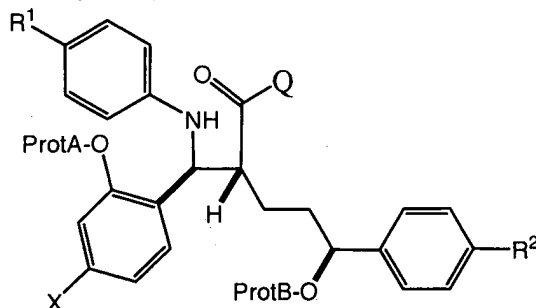
fluorofenil)propil]-4-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-fenilazetidin-2-ona



(3*R*,4*S*)-4-(4-Bromo-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]fenil)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-1-fenilazetidin-2-ona (0,42 g, 0,60 mmol) foi dissolvida em dioxano (15 mL) em um tubo selado. Bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,66 mmol), acetato de potássio (0,18 g, 1,83 mmol) e aducto dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II)-diclorometano (14,6 mg, 0,018 mmol) foram adicionados e a reação desgaseificada com argônio e aquecida a 85°C por 24 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com 50 mL de acetato de etil-hexano 1:1, lavada com 100 mL de ácido clorídrico 0,1 N e 2 x 100 mL de salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, parcialmente concentradas até metade do volume, filtradas através de 10 g de sílica-gel, lavadas com 50 mL de acetato de etila e concentradas a vácuo para fornecer (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-4-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-fenilazetidin-2-ona; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,18 (m, 9H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,06 (dt, *J* = 7,4; 2,3 Hz, 1H), 1,96-1,79 (m, 4H), 1,31 (s largo, 12H), 1,05 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,35 (s, 3H), 0,32 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), -0,20 (s, 3H) ppm.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de um composto de estrutura



em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

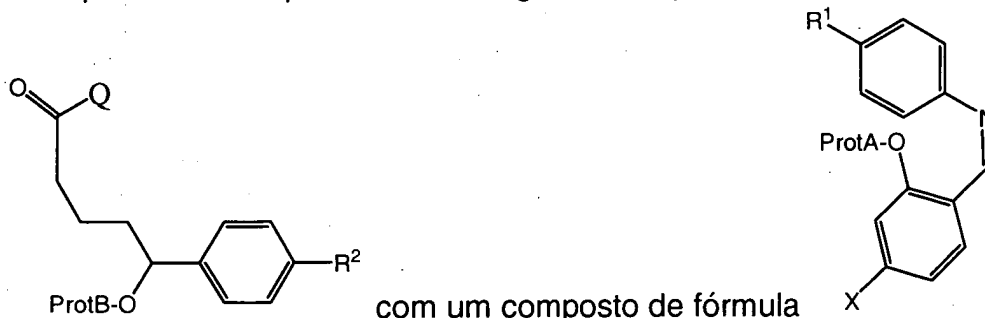
- 5 X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;

- 10 ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; e

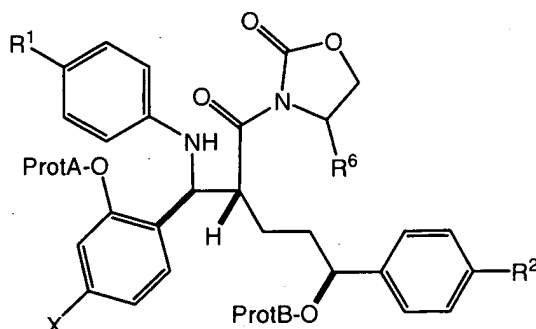
Q é um auxiliar quiral, esse auxiliar quiral escolhido de enantiômeros simples de trifenil glicol e porções cíclicas e ramificadas que contêm nitrogênio possuindo pelo menos um centro quiral,

- 15 esse processo compreendendo reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, para preparação de um composto de estrutura



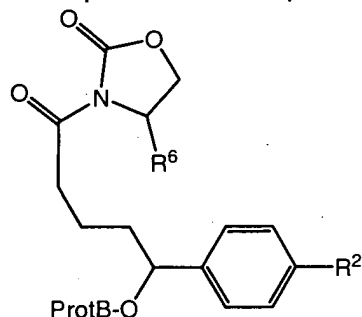
em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

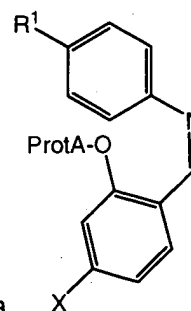
X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

- 5 ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;
- ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; e
- 10 R^6 é fenila ou benzila;

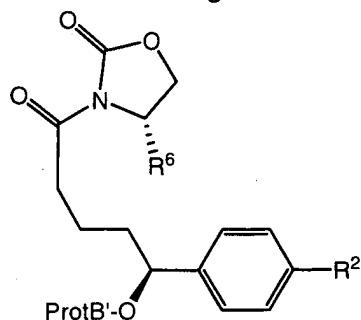
esse processo compreendendo reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



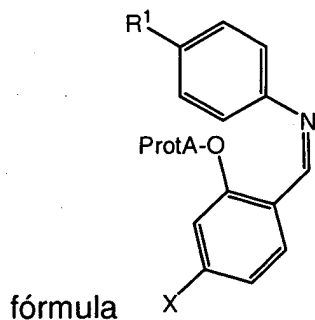
3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, o qual compreendendo reagir um composto de fórmula



em que

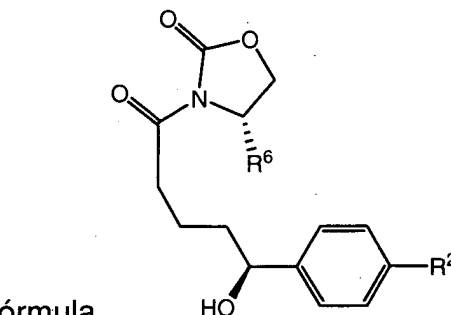
ProtB'-O- é um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter

oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster, com um ácido de Lewis e um composto de

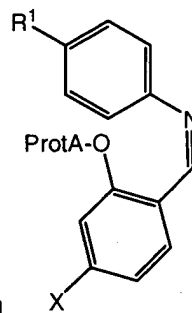


4. Processo, de acordo com a reivindicação 2, o qual
5 compreendendo as etapas sequenciais de

- a. reagir um composto de fórmula
com um trialquilalossilano na presença de uma base, seguido de
b. um ácido de Lewis, seguido de



- c. um composto de fórmula



5. Processo, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, no qual
10 R¹ e R² são escolhidos de H e halogênio; e
ProtA-O- é escolhido de éter metoximetílico, éter alílico, éter *t*-butílico, éter benzílico, éter trimetilsilílico, éter *t*-butildimetilsilílico e éter *t*-butildifenilsilílico;
6. Processo, de acordo com a reivindicação 4, no qual o ácido de Lewis é um haleto de um metal do Grupo 3, 4, 13 ou 14.
15 7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que o ácido de Lewis é tetracloreto de titânio.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 4, no qual

R^1 é hidrogênio;

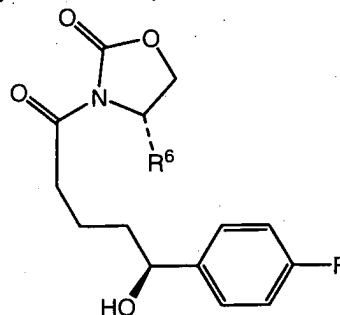
R^2 é flúor;

X é bromo;

5 ProtA-O- é éter benzílico; e

ProtB-O- é HO-.

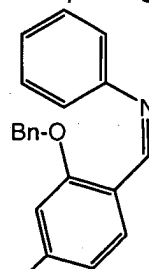
9. Processo, de acordo com a reivindicação 2, compreendendo




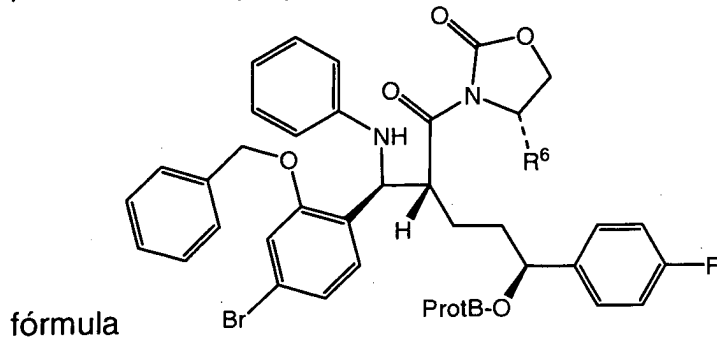
a. reagir um composto de fórmula

com trimetilclorossilano na presença de uma amina terciária para proporcionar um álcool benzílico protegido com silila; e

b. reagir esse álcool benzílico protegido com silila com

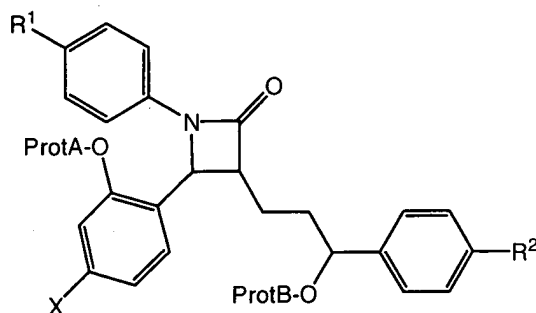


tetracloreto de titânio e uma imina de fórmula  para proporcionar um composto de



fórmula

10. Processo para preparação de um composto de estrutura



em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

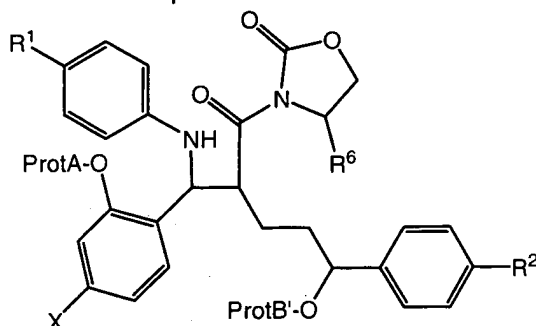
X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

- 5 ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;

ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter

- 10 metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster;

esse processo compreendendo ciclar um composto de fórmula

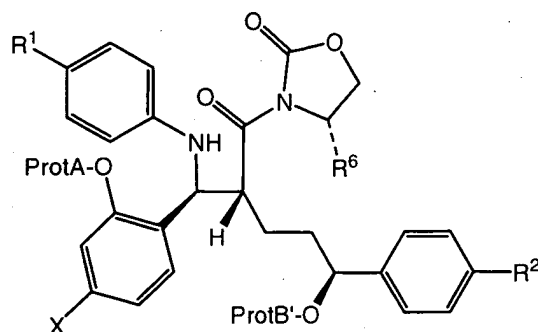


em que

R^6 é fenila ou benzila; e

- 15 ProtB'-O- é um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, compreendendo reagir um composto de fórmula



com N,O-bistrimetilsililacetamida e uma fonte de íons fluoreto.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, em que a fonte de íons fluoreto é fluoreto de tetrabutylamônio.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que

5 R¹ é hidrogênio;

R² é flúor;

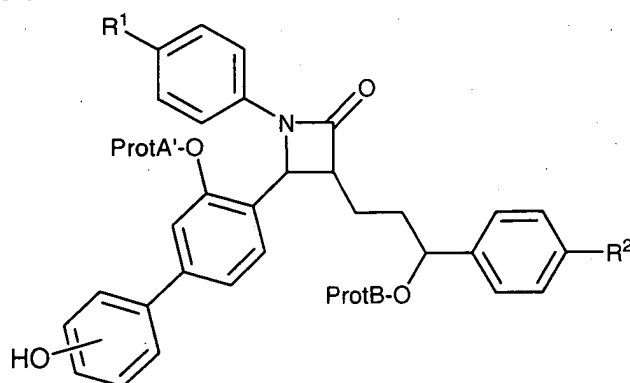
X é bromo;

ProtA é benzila; e

ProtB' é silila.

10 14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, em que ProtB' é escolhido de t-butildimetilsilila e trimetilsilila.

15. Processo para preparação de uma 4-bifenililazetidinona fenólica de fórmula



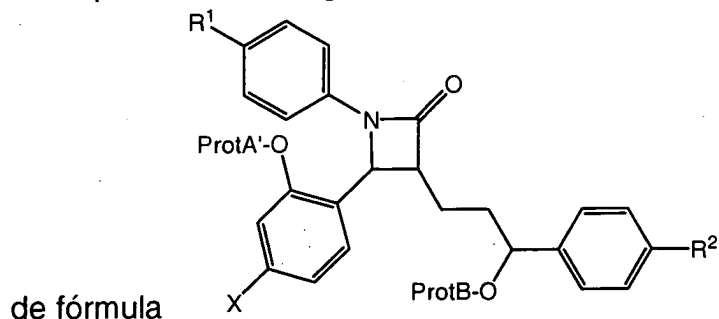
em que

15 R¹ e R² são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter

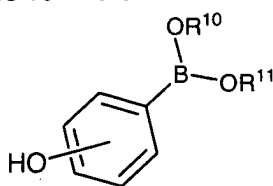
metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster;
esse processo compreendendo reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona



em que

X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

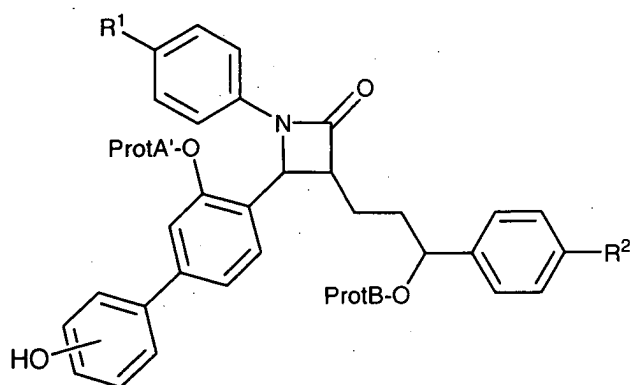
5 com um componente fenila de fórmula



em que

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_6) alquila, ou R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros.

10 16. Processo para preparação de a 4-bifenililazetidinona de fórmula

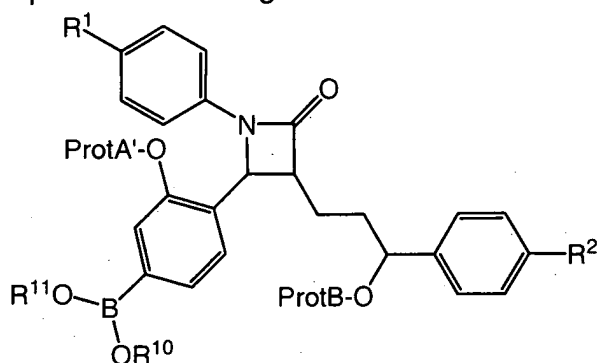


em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

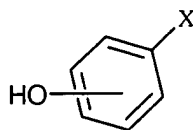
15 ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de

um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; esse processo compreendendo reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona de fórmula



em que

- 5 R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_6) alquila, ou R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros; com um componente fenila de fórmula

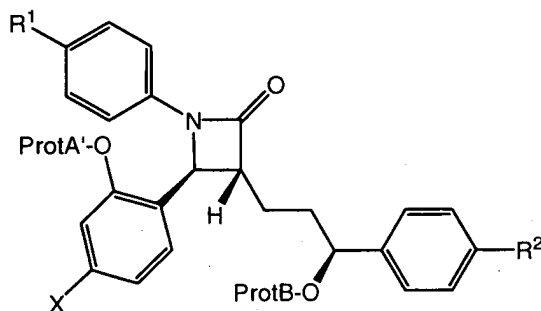


em que

- X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e
10 trifluormetanossulfonila.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, em que a reação de uma 4-fenilazetidin-2-ona com um componente fenila é realizada com uma fosfina, um sal de paládio e uma base.

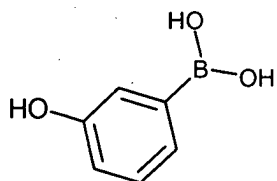
- 15 18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, o qual compreende reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona de fórmula



em que

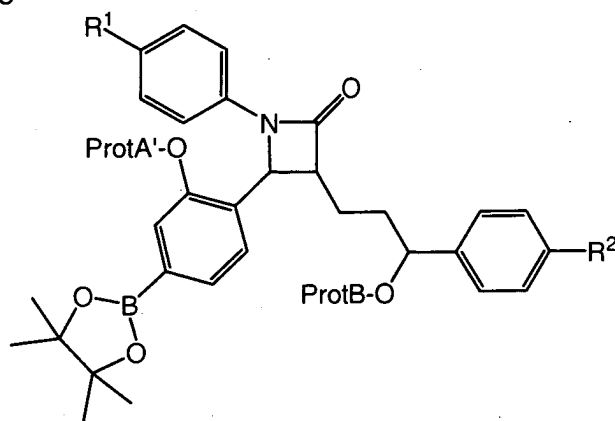
ProtA'-O- é escolhido de éter metoximetílico, éter *t*-butílico, éter silílico e éter benzílico; e

ProtB-O- é escolhido de HO- e éter silílico;



com na presença de uma fosfina, um sal de paládio e uma base.

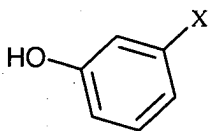
19. Processo, de acordo com a reivindicação 16, o qual compreende reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona de fórmula



em que

5 ProtA'-O- é escolhido de éter metoximetílico, éter *t*-butílico, éter silílico, e éter benzílico; e

ProtB-O- é escolhido de HO- e éter silílico;

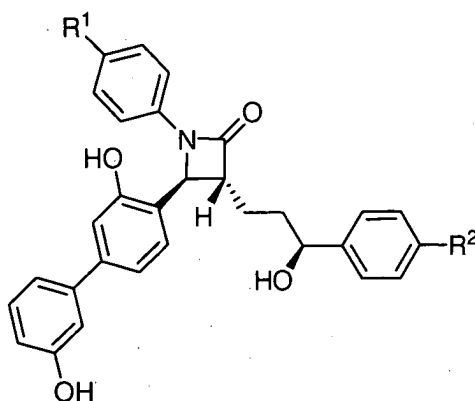


com na presença de uma fosfina, um sal de paládio e uma base.

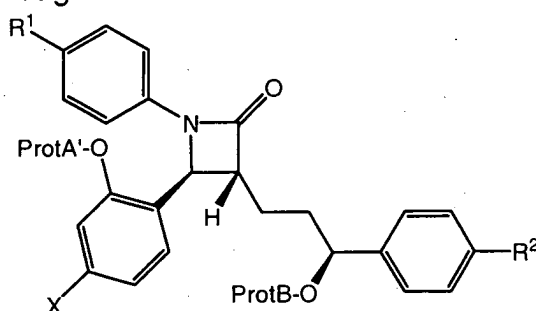
20. Processo, de acordo com a reivindicação 17, 18 ou 19, em que a fosfina é trifenilfosfina, o sal de paládio é PdCl₂ e a base é uma solução aquosa de um hidróxido ou carbonato de metal alcalino.

21. Processo, de acordo com qualquer das reivindicações 15 a 20, em que R¹ é hidrogênio e R² é flúor.

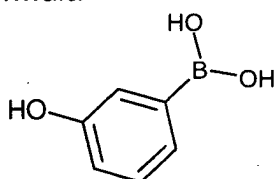
22. Processo para preparação de um composto de fórmula



o qual compreende reagir uma azetidinona de fórmula



com um ácido borônico de fórmula

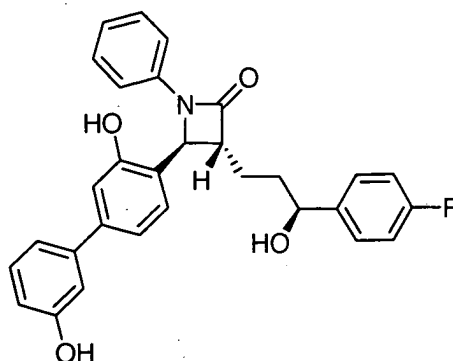


e desproteção,

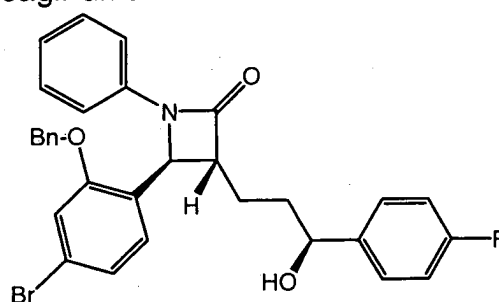
em que

- 5 R¹ e R² são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;
- X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;
- ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e
- 10 ProtB-O- é -OH ou éter silílico.

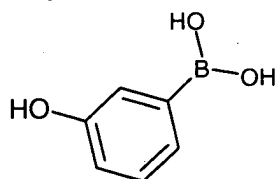
23. Processo, de acordo com a reivindicação 22, para preparação de



o qual compreende reagir uma azetidinona de fórmula



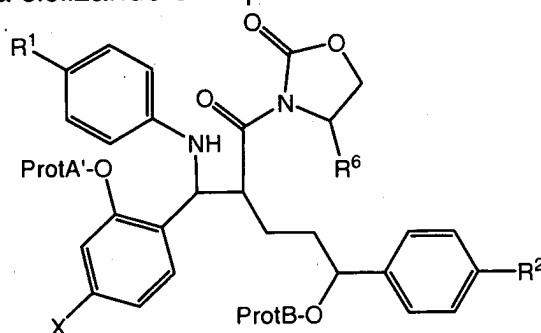
com um ácido borônico de fórmula



e desproteger.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 22, em que a
5 azetidinona é reagida com o ácido borônico na presença de uma fosfina, um
sal de paládio e um carbonato de metal alcalino; ProtA' é benzila e a
desproteção é realizada por hidrogenólise catalítica.

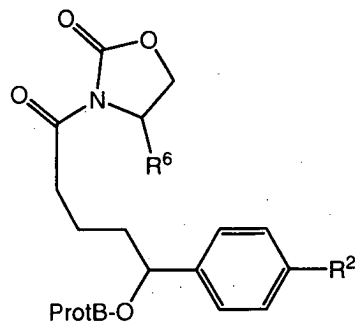
25. Processo, de acordo com a reivindicação 22, em que a
azetidinona é obtida ciclizando uma β -aminoaciloxazolinona de fórmula



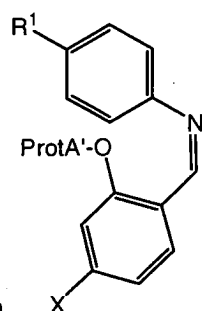
10 em que

R^6 é fenila ou benzila.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 25, em que a β -aminoaciloxazolinona é obtida

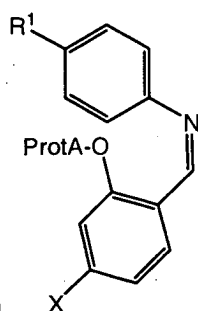


reagindo um composto de fórmula



composto de fórmula

27. Processo para preparação de uma imina de



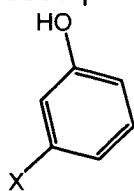
fórmula

em que

R^1 é escolhido de H, halogênio, -OH e metóxi;

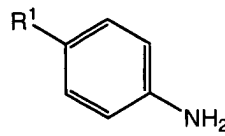
- 5 X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila; e

ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico, esse processo compreendendo reagir a fenol de fórmula



com uma fonte de formaldeído seguido de formação de base de

Schiff mediante reação com uma anilina de fórmula

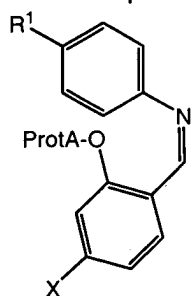


, seguida

de proteção com ProtA.

28. Processo, de acordo com a reivindicação 27, em que ProtA é benzila, X é bromo e R¹ é hidrogênio.

29. Composto de fórmula:



em que

5 R¹ é escolhido de H, halogênio, -OH e metóxi;

X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila; e

ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico,

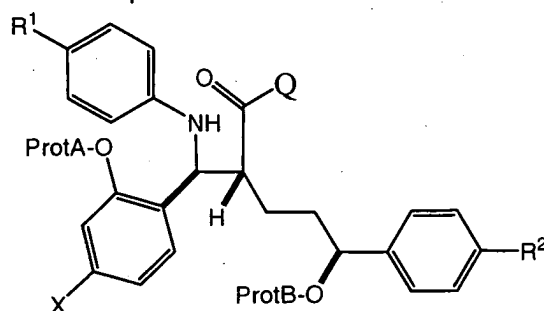
10 com a condição de que quando ProtA- é benzila, R¹ é H e X é Br, o composto é sólido e maior que 95% puro.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, no qual R¹ é H ou flúor; X é bromo; e

ProtA-O- é um éter benzílico ou éter silílico.

15

31. Composto de fórmula



em que

R¹ e R² são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e

trifluormetanossulfonila;

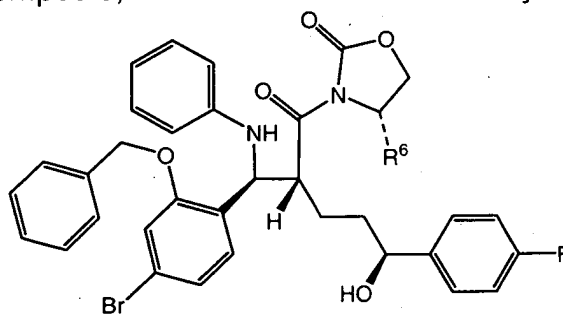
ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;

5 ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; e

Q é um auxiliar quiral ligado em nitrogênio, esse auxiliar quiral escolhido de enantiômeros simples de porções cíclicas e ramificadas que contêm nitrogênio, possuindo pelo menos um centro quiral.

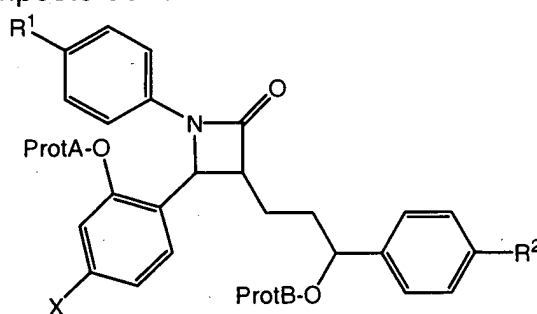
10

32. Composto, de acordo com a reivindicação 31, de fórmula



em que R⁶ é fenila ou benzila.

33. Composto de fórmula



em que

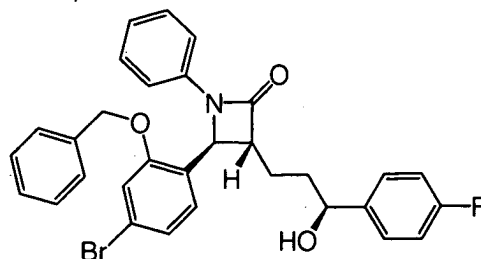
R¹ e R² são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

15 X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

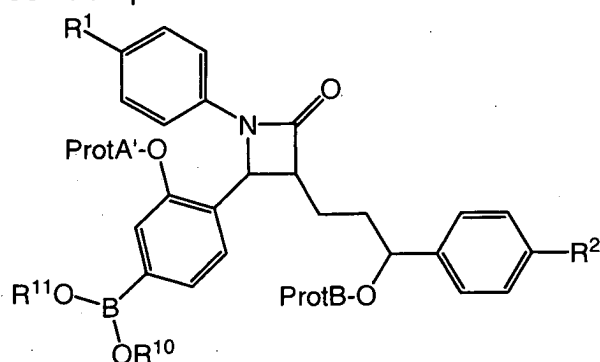
ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;

20 ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, de fórmula



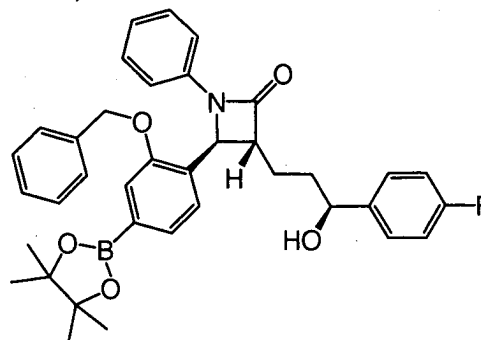
35. Composto de fórmula



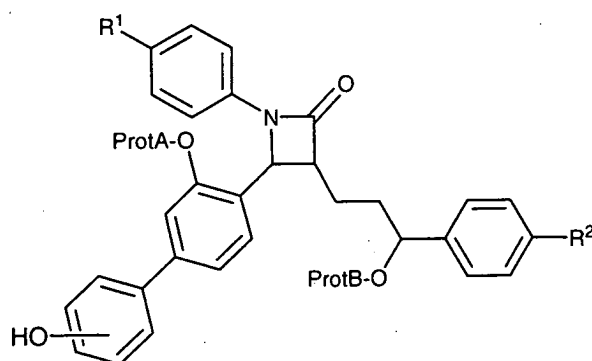
em que

- 5 R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;
 ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico;
 ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; e
 10 R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1-C_6) alquila, ou R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35, de fórmula



37. Composto de fórmula



em que

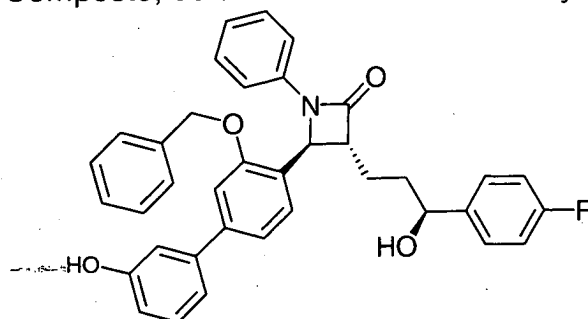
R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

ProtA-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

5

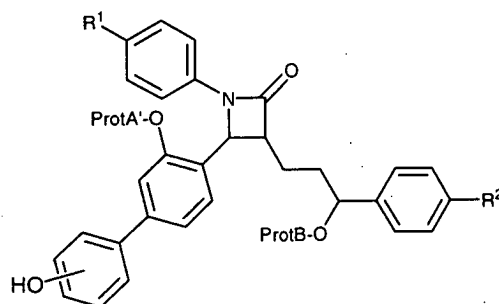
ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, de fórmula



10

39. Processo para preparação de a 4-bifenilazetidinona fenólica de fórmula



em que

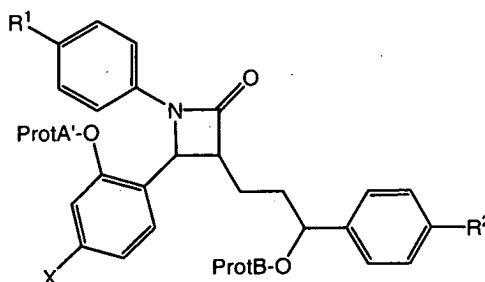
R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

15

ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; esse processo compreendendo

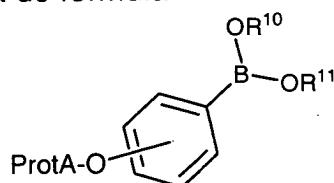
(a) reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona de fórmula



5 em que

X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila;

com um componente fenila de fórmula



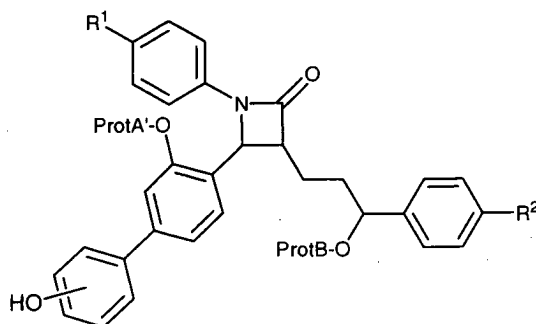
em que

10. R¹⁰ e R¹¹ são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆) alquila, ou R¹⁰ e R¹¹ juntamente formam um anel de 5-6 membros; e

ProtA é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

15. (b) clivar ProtA em um fenol.

40. Processo para preparação de uma 4-bifenililazetidinona de fórmula



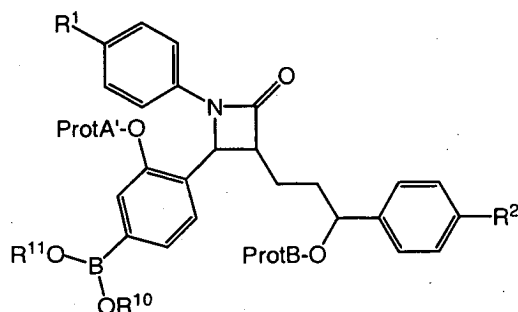
em que

R^1 e R^2 são escolhidos de H, halogênio, -OH e metóxi;

ProtA'-O- é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

- 5 ProtB-O- é HO- ou um grupo protetor para um álcool benzílico escolhido de um éter oximetílico, um éter tetraidropiranílico ou tetraidrofuranílico, éter metoxicicloexílico, um éter metoxibenzílico, um éter silílico e um éster; esse processo compreendendo

(a) reagir uma 4-fenilazetidin-2-ona de fórmula

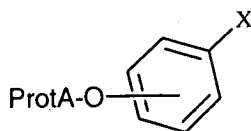


- 10 em que

R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados de H e (C_1 - C_6) alquila, ou

R^{10} e R^{11} juntamente formam um anel de 5-6 membros;

com um componente fenila de fórmula



em que

- 15 X é escolhido de iodo, bromo, cloro, toluenossulfonila, metanossulfonila e trifluormetanossulfonila; e ProtA é um grupo protetor para um fenol escolhido de um éter oximetílico, um éter alílico, um éter alquílico terciário, um éter benzílico e um éter silílico; e

(b) clivar ProtA em um fenol.

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSOS PARA PRODUÇÃO DE 4-BIFENIL-ILAZETIDIN-2-ONAS FENÓLICAS".

5 A presente invenção refere-se a processos para a produção de derivados de 4-bifenililazetidin-2-onas fenólicas de fórmula

