



(I O) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91440 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D249/08 A	C07D405/06 B
C07D213/30 B	C07D213/50 B
C07D237/08 B	C07D239/26 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.08.11

(30) *Prioridade:* 1988.08.13 GB 8819308

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.03.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
10/94 1994.10.04

(73) *Titular(es):*

PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017
US

(72) *Inventor(es):*

KENNETH RICHARDSON GB
ROGER PETER DICKINSON GB

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-FUNGICOS DE TRIAZOLE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 440

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial, com sede em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, Estados Unidos da América do Norte.

EPIGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-FUNGICOS DE TRIAZOLE "

INVENTORES: Dickinson, Roger Peter e Richardson, Kenneth.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Reino Unido em 13 de Agosto de 1988, sob o nº. 8819308.1,

93.440

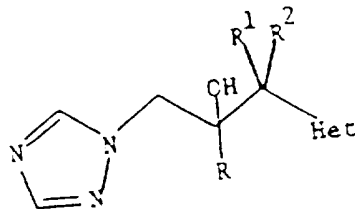
PFIZER INC.,
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-FÚNGICOS DE TRIAZOLE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O invento diz respeito a um processo para a preparação de agentes anti-fúngicos com a fórmula:



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que R é fenilo substituído facultativamente por 1 a 3 substituintes cada um deles independentemente seleccionados de entre halo e CF₃;

R¹ é C₁-C₄ alquilo;

R² é H ou C₁-C₄ alquilo; e

"Het", que está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono do anel, é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, sendo "Het" substituído facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄



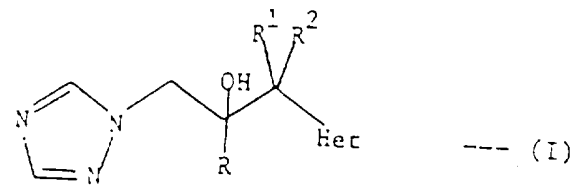
alcoxi, halo, CF_3 , CN , NO_2 , NH_2 , $-NH(C_1-C_4 \text{ alcanoilo})$ ou $-NHCO_2$ (C_1-C_4 alquilo).

Os referidos compostos podem ser preparados por exemplo por conversão de um grupo ciano em "Het" em $-NHCO_2(C_1-C_4 \text{ alquilo})$

~~Handwritten signature or mark~~

Este invento relaciona-se com novos derivados do triazole que possuem actividade anti-fúngica e que são úteis no tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo os seres humanos.

O invento proporciona agentes anti-fúngicos com a fórmula:-



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis,

em que R é fenilo substituído facultativamente por 1 a 3 substituintes seleccionados cada um deles independentemente de entre halo e CF₃;

R¹ é C₁-C₄ alquilo;

R² é H ou C₁-C₄ alquilo; e

"Het", o qual está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono do anel, é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, sendo "Het" substituído facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanóilo) ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

Num aspecto o invento proporciona compostos com a fórmula (I), e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que

"Het" é seleccionado de entre 2- e 4-piridinilo, piridazinilo, 2- e 4-pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, sendo "Het" substituído facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanóilo) ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo); e R, R¹ e R² são tal como foram anteriormente definidos para compostos com a fórmula (I).

Num outro aspecto, "Het" é piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo, sendo "Het" substituído facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, NO₂, NH₂ ou NH(C₁-C₄ alcanóilo).

Quando "Het" é substituído, é de preferência por 1 ou 2, com a maior preferência por 1, substituinte.

Halo é F, Cl, Br ou I.

Grupos C₃ e C₄ alquilo, e C₄ alcanóilo podem ter cadeia linear ou ramificada.

Quando R é um grupo fenilo substituído isto inclui, por exemplo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-iodofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2,2-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo e 4-bromo-2,5-difluorofenilo.

De preferência, R é um grupo fenilo substituído por 1 a 3 substituintes halo (de preferência F ou Cl).

Com maior preferência, R é um grupo fenilo substituído por 1 ou 2 substituintes halo (de preferência F ou Cl).



Ainda com maior preferência, R é 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo ou 2-clorofenilo.

Com a maior preferência, R é 2,4-difluorofenilo.

De preferência, R¹ é metilo e R² é H ou metilo.

Com a maior preferência, R¹ é metilo e R² é H.

De preferência, "Het" é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, todos substituidos facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanoilo) e -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

Com maior preferência, "Het" é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo e pirazinilo, todos substituidos facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanoilo) e -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

Ainda com maior preferência, "Het" é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo e pirazinilo, todos substituidos facultativamente por um substituinte CN, NH₂ ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

Os grupos piridinilo e pirimidinilo preferidos são 2- e 4-piridinilo e 2- e 4-pirimidinilo, todos substituidos facultativamente tal como foi definido anteriormente.

Ainda com maior preferência, "Het" é seleccionado de entre piridinilo (de preferência 2- e 4-piridinilo),

piridazinilo, 2- e 4-pirimidinilo e pirazinilo, todos substituídos facultativamente por um substituinte CN, NH₂ ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

Com a maior preferência, "Het" é 2-piridinilo, 4-piridinilo, ou 4-pirimidinilo.

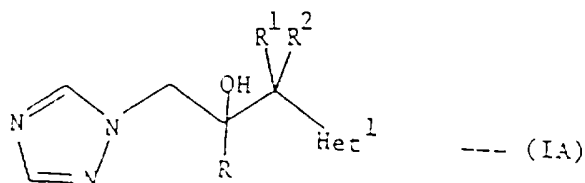
Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a fórmula (I) incluem sais de adição de ácido formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos tais como sais clorohidreto, bromohidreto, iodohidreto, sulfato ou bissulfato, fosfato ou fosfato de hidrogénio, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, benzoato, metanessulfonato, benzenessulfonato e p-toluenessulfonato.

Compostos individuais particularmente preferidos são 2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol, 2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol e 2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

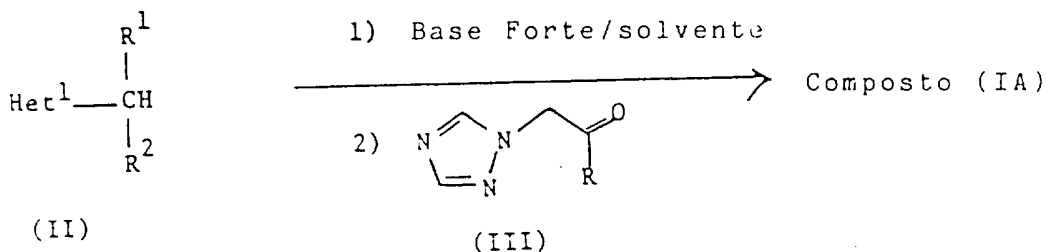
Os compostos com a fórmula (I) proporcionados pelo invento podem ser preparados pelos métodos que se seguem:-

(1) Os compostos com a fórmula:-



em que R, R¹ e R² são tal como foram definidos para a fórmula (I) e "Het¹" é um grupo piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo, sendo "Het¹" substituído facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN ou NO₂, podem ser preparados como se segue:-

Método (a)



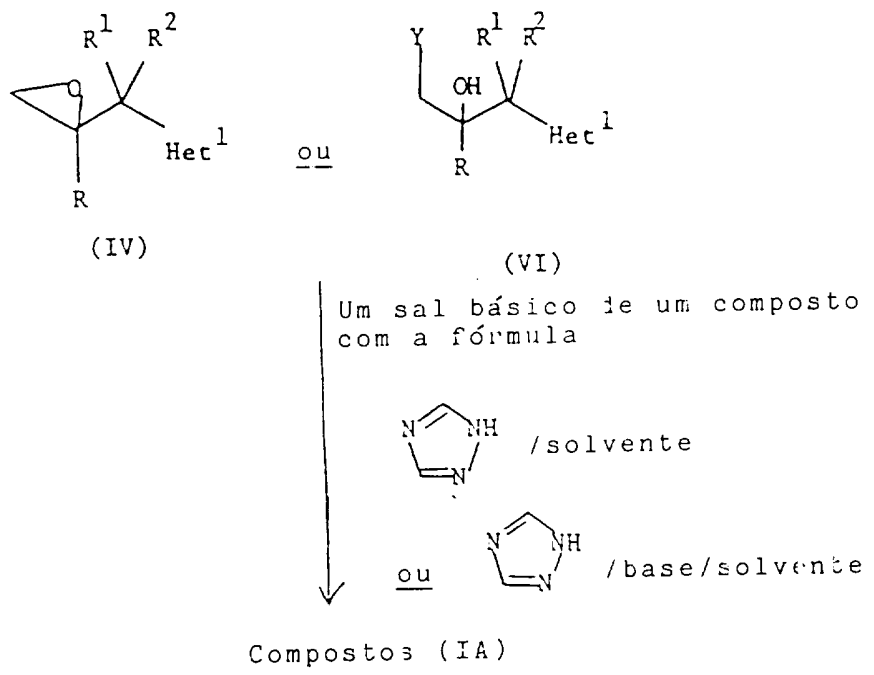
em que R, R¹, R² e "Het¹" são tal como foram definidos para a fórmula (IA).

Num processo típico, o composto com a fórmula (II) é desprotonado pela adição de aproximadamente um equivalente de uma base forte apropriada, por exemplo diisopropilamida de lítio, e o sal resultante (de preferência o sal de lítio, sódio ou potássio) é feito reagir in situ com a cetona com a fórmula (III). A reacção é tipicamente realizada a uma temperatura variando entre

-80° e -50°C, de preferência a cerca de -70°C, num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahydrofurano ou éter dietílico, e sob uma atmosfera inerte, por exemplo azoto ou argão.

Os materiais de partida com a fórmula (II) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por meio de processos convencionais (ver secção de Exemplos). Os materiais de partida com a fórmula (III) são compostos conhecidos (ver por exemplo EP-A-44605, EP-A-69442 ou GB-A-1464224) ou podem ser preparados por métodos análogos; ou

Método (b)



em que R, R¹, R² e "Het¹" são tal como foram definidos para a fórmula (IA), e Y é um grupo separável, por exemplo cloro, bromo ou C₁-C₄ alcanessulfoniloxi (tal como metanessulfoniloxi). Exemplos de sais de bases apropriadas de 1H-1,2,4-triazole são

sais de metal alcalino (de preferência sódio) e de tetraalquilamónio (de preferência tetra-n-butilamónio [ver US-A-4259505]).

A reacção é realizada de preferência usando o epóxido como material de partida. Se se usar neste processo um composto com a fórmula (VI), é provável que o mecanismo de reacção dite, pelo menos em parte, que se forme in situ um epóxido com a fórmula (IV) nas condições de reacção. O processo é assim, neste aspecto, semelhante ao que utiliza o epóxido (IV) como material de partida.

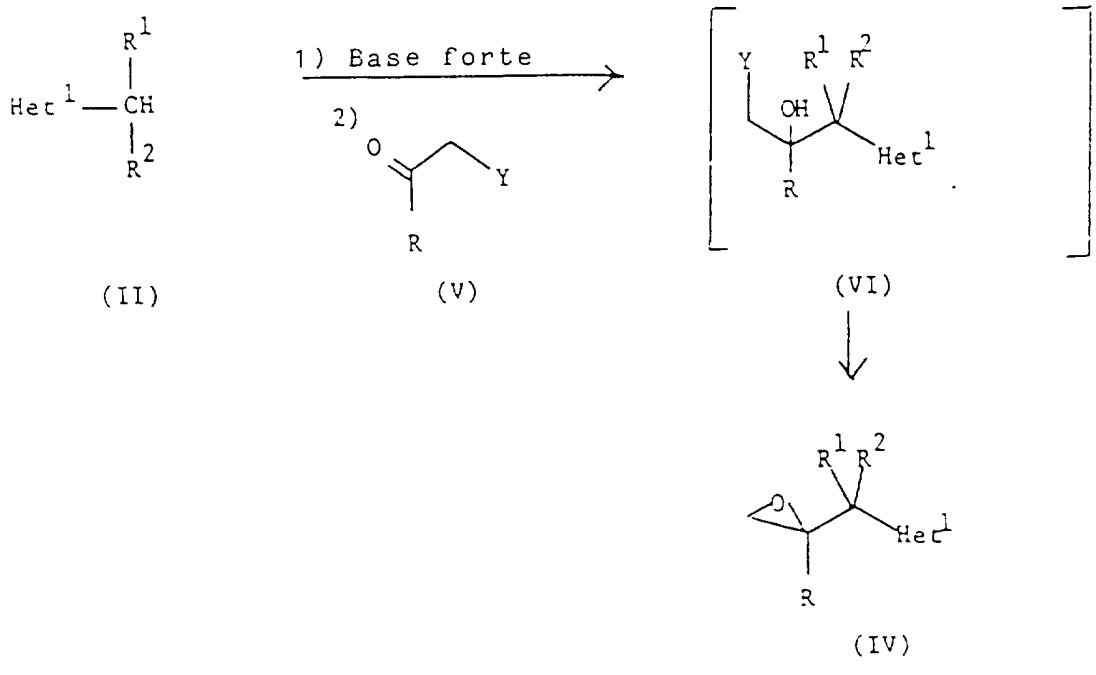
Quando se utiliza um sal básico de 1H-1,2,4-triazole, a reacção é tipicamente realizada a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e 100°C, de preferência a cerca de 60°C quando se usa o sal de sódio de 1H-1,2,4-triazole, e de preferência à temperatura ambiente quando se usa o correspondente sal de tetra-n-butilamónio, num solvente orgânico apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida ou tetrahidrofurano.

Alternativamente, a reacção pode ser realizada usando 1H-1,2,4-triazole na presença de uma base adicional, por exemplo Na_2CO_3 ou K_2CO_3 , de preferência a uma temperatura variando entre 50° e 100°C num solvente orgânico apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida ou metanol.

Os intermediários com a fórmula (IV) e (VI) podem ser preparados por meio de técnicas convencionais, por exemplo tal como foi descrito na secção dos Exemplos, e tal como é resumido pelos Esquemas A e B que se seguem:-

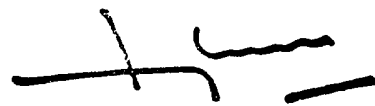
~~Handwritten signature or mark~~

Esquema A



em que R, R¹, R² e "Het 1." são tal como foram definidos para a fórmula (IA), e Y é um grupo separável, de preferência Cl ou Br.

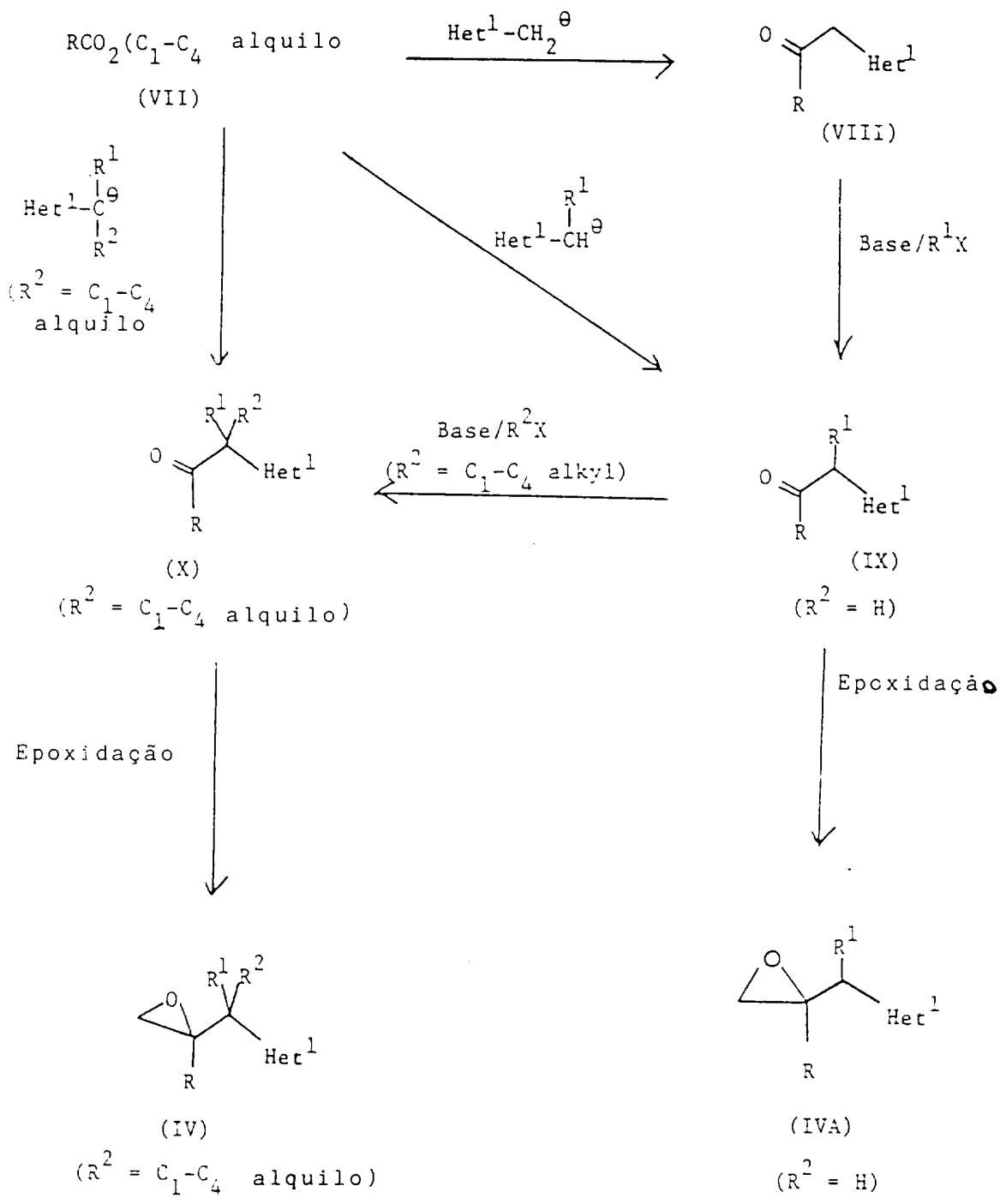
Num processo típico, um composto com a fórmula (II) é desprotonado pela adição de aproximadamente um equivalente de uma base forte apropriada, por exemplo diisopropilamida de lítio, e o intermediário organometálico resultante é feito reagir in situ com o composto com a fórmula (V). A reacção é realizada tipicamente a uma temperatura variando entre -80° e -50°C, de preferência a cerca de -70°C, num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano ou éter dietílico, e sob uma atmosfera inerte, por exemplo azoto ou argão. O composto intermediário (VI) não necessita de ser isolado, sendo em geral ciclizado in situ após um período de agitação a uma temperatura mais elevada (por



exemplo temperatura ambiente), a fim de proporcionar o oxirano com a fórmula (IV).

Os compostos com a fórmula (VI) quando Y é cloro ou bromo podem também ser preparados fazendo reagir o epóxido (IV) com o haleto de hidrogénio apropriado em condições anidras; ou

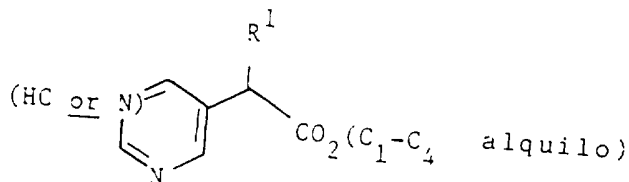
Esquema B



em que R, R¹, R² e "Het¹" são tal como foram definidos para a fórmula (IA), e X é um grupo separável apropriado, por exemplo Cl, Br, I ou metanessulfoniloxi.

Num processo típico, os compostos com a fórmula (VIII), (IX) e (X) são preparados directamente a partir de um éster com a fórmula (VII) por reacção com um derivado intermediário organometálico, como seja apropriado, por desprotonação de um composto com a fórmula Het¹-CH₃ ou Het¹-CHR¹R² (composto II), em que Het¹, R¹ e R² são tal como foram definidos para a fórmula (IA), com aproximadamente um equivalente de uma base forte apropriada, por exemplo diisopropilamida de lítio. A reacção é realizada tipicamente a uma temperatura variando entre -20° e -50°C, de preferência a cerca de -70°C, num solvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahydrofurano ou éter dietílico, e sob uma atmosfera inerte, por exemplo azoto ou argão.

Embora não indicado no Esquema B, os compostos com a fórmula (VIII) ou (IX) quando "Het¹" é 3-piridinilo ou 5-pirimidinilo e R e R¹ são tal como foram definidos para a fórmula (IA), podem também ser convenientemente preparados a partir de um éster com a fórmula (VII) por reacção com um derivado organometálico obtido por desprotonação de um composto com a fórmula:-



em que R¹ é C₁-C₄ alquilo, in situ, usando uma metodologia semelhante à descrita no parágrafo anterior. O β-cetoéster obtido

após manipulação é então submetido a hidrólise/descarboxilação por tratamento com um ácido mineral forte apropriado, por exemplo ácido clorídrico concentrado, de preferência em condições de refluxo, a fim de proporcionar o composto com a fórmula (VIII) ou (IX), tal como seja apropriado.

Alternativamente, os compostos com a fórmula (IX) e (X) podem ser preparados fazendo reagir, respectivamente, um composto com a fórmula (VIII) ou (IX) com aproximadamente um equivalente de uma base apropriada, por exemplo, hidreto de sódio, seguindo-se alquilação do carbanião resultante *in situ* com um agente de alquilação apropriado. A reacção é tipicamente realizada a uma temperatura variando entre 0°C e a temperatura ambiente num solvente orgânico apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida.

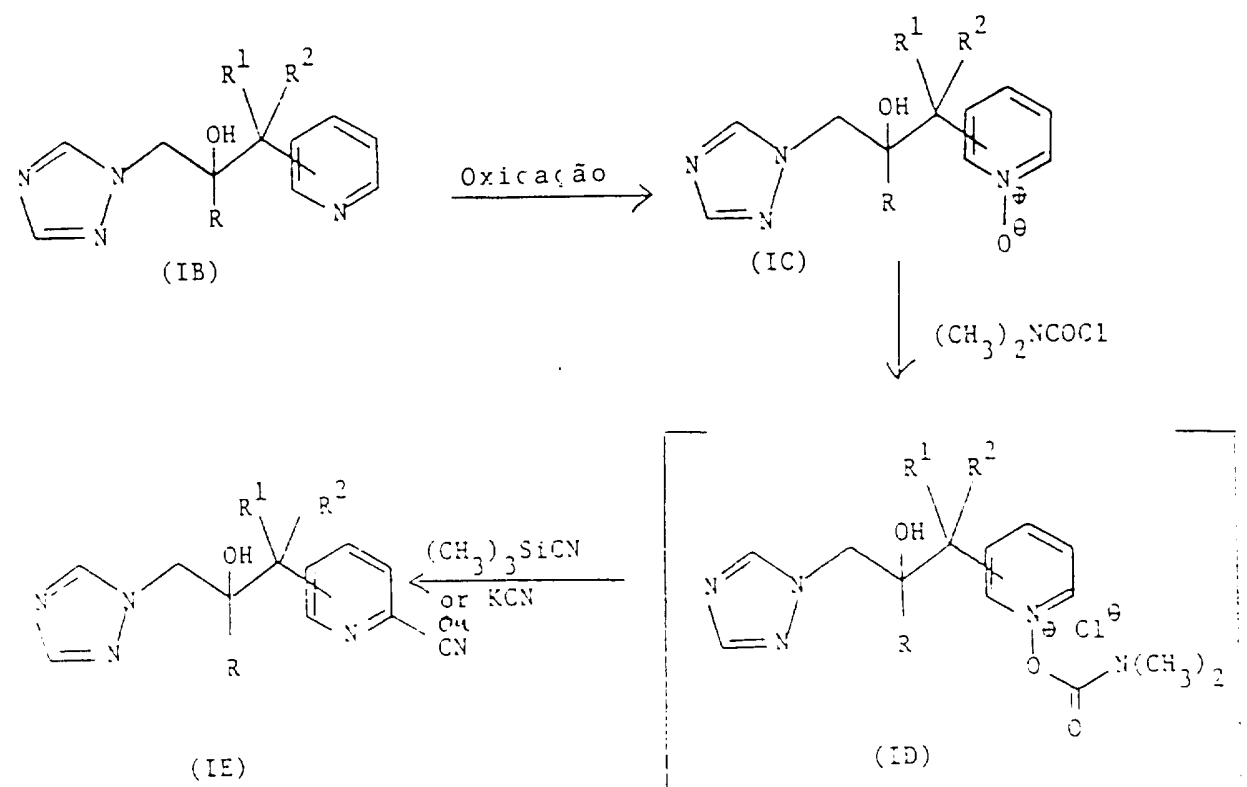
De preferência, a alquilação de um composto com a fórmula (VIII) ou (IX) é realizada em condições de transferência de fase, por exemplo usando $\text{NaOH}/[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{N}^{+-}\text{HSO}_4^-/\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3^-/(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{X}$ (em que X é de preferência iodo), a uma temperatura variando entre 0°C e a temperatura ambiente, e tipicamente à temperatura ambiente.

A epoxidação das cetonas com a fórmula (IX) ou (X) é realizada usando métodos convencionais, por exemplo usando metileto de dimetiloossulfonio (ver por exemplo J.A.C.S. [1965], 87, 1353) ou clorometilítio (ver por exemplo Tet. Lett. [1986], 795).

(2) Os compostos com a fórmula (I) em que "Het" é monossustituído com um grupo ciano colocado num átomo de carbono do anel que se encontra adjacente ao átomo de azoto do anel, em que "Het" é piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo, e R, R¹ e R² são tal como foram definidos para a fórmula (I),

são mais convenientemente preparados a partir de precursores de "Het" não substituído por meio de um método tal como é indicado no Esquema C:-

Esquema C



O processo é ilustrado para um composto com a fórmula (I) em que "Het" é piridinilo, embora se aplique uma metodologia semelhante para todas as definições de "Het" dadas anteriormente neste método, com a condição de "Het" dever ter pelo menos um átomo de carbono de anel não substituído que seja adjacente ao átomo de azoto do anel que é oxidado em N.

"Het" é de preferência piridinilo ou pirimidinilo neste método.

Dependendo do grupo "Het" específico usado e/ou da posição da sua ligação, existe neste processo a possibilidade da formação de dois regioisómeros. Esses regioisómeros, quando formados, podem ser separados por meio de técnicas convencionais, por exemplo por meio de cromatografia de coluna.

Num processo típico, um composto com a fórmula (IB) é oxidado a fim de proporcionar um N-óxido com a fórmula (IC). A reação é realizada de preferência usando ácido 3-cloroperoxibenzoico num solvente apropriado, por exemplo diclorometano, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e a sua temperatura de refluxo, e de preferência à temperatura ambiente. A oxidação pode ser realizada alternativamente usando peróxido de hidrogênio num ácido C₁-C₄ alcanoico apropriado, por exemplo ácido acético.

O tratamento do N-óxido (IC) com cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo, seguido por ou cianeto de trimetilsililo ou por cianeto de potássio de acordo com o método de W. K. Fife (J. Org. Chem., 48, 1375 [1983] e, et al, Heterocycles, 22, 1121 [1984] proporcionou o composto substituído em ciano (IE). A reação é realizada de preferência usando cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo e cianeto de trimetilsililo em diclorometano à temperatura ambiente, e pode também ser realizada passo a passo, isto é por adição inicial de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo a N-óxido, seguindo-se um período de agitação antes de se adicionar cianeto de trimetilsililo.

(3) Alguns dos compostos com a fórmula (I) podem ser preparados a partir de outros compostos com a fórmula (I) por "interconversão do grupo funcional", como se segue:-



(a) Um grupo ciano em "Het" pode ser convertido num substituinte $\text{-NHCO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo})$ por meio do processo passo a passo que se segue:-

(i) O composto ciano é tratado inicialmente com um $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcool, por exemplo metanol, em condições ácidas, e tipicamente sob refluxo, para converter o grupo ciano num grupo $\text{-CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo})$.

Alternativamente, a hidrólise do composto ciano em condições ácidas ou básicas convencionais proporciona o correspondente ácido carboxílico, o qual pode então ser esterificado usando um $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcool em condições ácidas.

(ii) O grupo éster é convertido num grupo -CONHNH_2 por tratamento do éster com hidrazina (de preferência hidrato de hidrazina) num solvente orgânico apropriado, por exemplo um $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcool tal como isopropanol, a uma temperatura indo da temperatura ambiente até, e de preferência à sua temperatura de refluxo.

(iii) Finalmente o grupo -CONHNH_2 é convertido no requerido grupo $\text{-NHCO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo})$ nas condições de re-arranjo de Curtius, isto é por tratamento da hidrazida de ácido carboxílico com ácido nítrico, de preferência a cerca de 0°C , seguindo-se manipulação da azida intermediária obtida e seu tratamento com um $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcool, de preferência em condições de refluxo;

(b) Um substituinte $\text{-NHCO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo})$ em "Het" pode ser convertido num substituinte amino por hidrólise em condições básicas, por exemplo usando uma solução aquosa de hidróxido de sódio ou potássio num $\text{C}_1\text{-C}_4$ álcool (por exemplo etanol ou isopropanol) em condições de refluxo;

(c) Um substituinte nitro em "Het" pode ser reduzido num substituinte amino por processos convencionais. De preferência, a redução é realizada por hidrogenação catalítica usando um catalisador apropriado, por exemplo paládio/carvão, e num solvente orgânico apropriado, por exemplo etanol. A redução pode também ser realizada usando cloreto estanhoso a até, e de preferência à temperatura de refluxo num solvente orgânico apropriado, por exemplo etanol;

(d) Um substituinte amino em "Het" pode ser convertido num substituinte com a fórmula $\text{-NH}(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alcancilo})$ por acilação com ou haleto de $\text{C}_2\text{-C}_4$ alcancilo ou com um anidrido ácido com a fórmula $(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ alcancilo})_2\text{O}$. Quando se utiliza um haleto alcancilo a reacção é tipicamente realizada a uma temperatura variando entre 0°C e a temperatura ambiente num solvente orgânico apropriado, por exemplo cloreto de metileno, e na presença de um aceitador de ácido apropriado, por exemplo trietilamina ou piridina. A reacção pode também ser realizada usando piridina tanto como solvente como aceitador de ácido. Quando se utiliza um anidrido ácido, a reacção é tipicamente realizada à temperatura de refluxo, de preferência a 100°C , num solvente orgânico compatível apropriado, por exemplo um ácido $\text{C}_2\text{-C}_4$ alcancico;

(e) Um substituinte amino em "Het" pode ser convertido num substituinte com a fórmula $-NHCHO$ usando técnicas convencionais, por exemplo formilação usando anidrido acético-fórmico; ou

(f) Um substituinte amino em "Het" pode ser convertido num substituinte halo por reacção inicial com nitrito de sódio num ácido mineral aquoso compatível apropriado, por exemplo ácido clorídrico ou sulfúrico aquoso, de preferência a cerca de $0^{\circ}C$, para formar um intermediário sal de diazónio. Posterior tratamento com

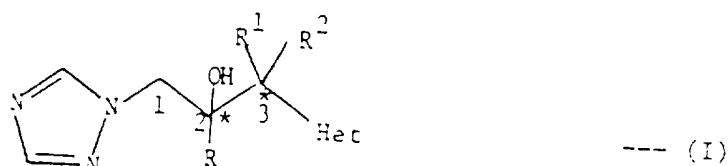
(i) cloreto ou brometo cuproso, como seja apropriado, introduz um substituinte cloro ou bromo em "Het";

(ii) iodeto de potássio introduz um substituinte iodo no "Het"; ou

(iii) ácido fluobórico causa precipitação do fluoborato de diazónio, o qual pode ser separado por filtração, seco e decomposto termicamente a fim de introduzir um substituinte fluoro em "Het".

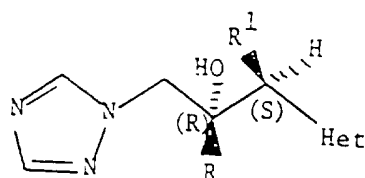
Todas as reacções anteriores são convencionais e os reagentes e as condições de reacção apropriados para a sua realização e processos para o isolamento dos produtos desejados são bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica, de acordo com bibliografia anteriormente referida e tomando como referência os Exemplos aqui indicados.

Quando R^1 é idêntico a R^2 , os compostos com a fórmula (I) contêm pelo menos um centro quiral existindo desse modo como um par de enantiômeros ou como pares diastereoisoméricos de enantiômeros. Quando R^1 e R^2 são diferentes, os compostos com a fórmula (I) contêm pelo menos dois centros quirais (*) existindo assim como pelo menos dois pares diastereoisoméricos de enantiômeros, isto é



O invento inclui tanto os estereoisômeros individuais dos compostos com a fórmula (I) como as suas misturas. A separação pode ser conseguida por meio de técnicas convencionais, por exemplo por meio de cristalização fraccionada, cromatografia ou C.L.E.F. da mistura estereoisomérica do composto afim ou de um seu sal ou derivado apropriado. Com a maior preferência, os diastereoisômeros ou os pares diastereoisoméricos separados de enantiômeros dos compostos com a fórmula (I) contendo dois centros quiral são preparados a partir de intermediários separados tal como é ilustrado na secção de Exemplos que se segue.

Os compostos preferidos com a fórmula (I) quando R^2 é H têm a configuração (2R,3S), isto é



Diastereoisómeros individuais particularmente preferidos são

(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol,

(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol e

(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Sais de adição de ácido são preparados rapidamente misturando soluções contendo quantidades equimolares da base livre e do ácido desejado. O sal geralmente precipita a partir da solução e é recolhido por filtração, ou é recuperado por evaporação do solvente.

Os compostos com a fórmula (I) e os seus sais são agentes anti-fúngicos, úteis no tratamento curativo ou profilático das infecções por fungos em animais, incluindo o ser humano. Por exemplo, são úteis no tratamento tópico das infecções por

fungos no homem causadas por, entre outros organismos, espécies de Candida, Trichophyton, Microsporium ou Epidermophyton, ou em infecções das mucosas causadas por Candida albicans (por exemplo aftas e candidíase vaginal). Podem também ser usados no tratamento de infecções por fungos sistémicas causadas por, por exemplo, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma ou Blastomyces.

Verificou-se que os compostos do presente invento apresentam uma actividade inesperadamente boa contra fungos Aspergillus sp. clinicamente importantes.

A avaliação in vitro da actividade anti-fúngica dos compostos pode ser realizada determinando a concentração inibidora mínima (c.i.m.), que representa a concentração dos compostos do teste, num meio apropriado, à qual não se dá o crescimento de um determinado micro-organismo. Na prática, uma série de placas de agar, tendo cada uma delas o composto do teste incorporado numa determinada concentração é inoculada com uma cultura normalizada de, por exemplo, Candida albicans, e cada placa é então incubada durante 48 horas a 37°C. As placas são então examinadas quanto à presença ou ausência de crescimento dos fungos e regista-se o valor c.i.m. apropriado. Outros micro-organismos usados nesses testes podem incluir Aspergillus fumigatus, Trichophyton spp, Microsporium spp, Epidermophyton floccosum, Coccidioides immitis e Torulopsis glabrata.

A avaliação in vivo dos compostos pode ser realizada com uma série de níveis de dosagem por injeção intraperitoneal ou intravenosa, ou por administração oral, a ratinhos que são inoculados com, por exemplo, uma estirpe de Candida albicans ou Aspergillus fumigatus. A actividade é baseada na sobrevivência de

um grupo tratado de ratinhos após a morte de um grupo não tratado de ratinhos. O nível de dosagem ao qual o composto proporciona 50% de protecção contra o efeito letal da infecção (PD_{50}) é registado.

Para utilização humana, os compostos anti-fungicos com a fórmula (I) e os seus sais podem ser administrados isoladamente, mas serão geralmente administrados misturados com um veículo farmacêutico seleccionado de acordo com a via de administração pretendida e com a prática farmacêutica normalizada. Por exemplo, podem ser administrados oralmente sob a forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer isoladamente quer em mistura com excipientes, ou sob a forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou de coloração. Podem ser injectados parentéricamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parentérica, são melhor utilizados sob a forma de uma solução aquosa estéril a qual pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose em quantidades suficientes para tornarem a solução isotónica com o sangue.

Para administração oral ou parentérica a doentes humanos, o nível de dosagem diária dos compostos anti-fungicos com a fórmula (I) e os seus sais variará entre 0,01 e 20 mg/kg (em doses única ou dividida) quando administrados por via oral ou parentérica. Assim comprimidos ou cápsulas dos compostos irão conter de 5 mg a 0,5 g do composto activo para administração de uma só vez ou duas ou mais vezes por dia, como seja apropriado. Em qualquer dos casos o médico determinará a dose real mais apropriada para um determinado doente dose essa que variará de acordo com a idade, peso e resposta desse doente. As doses atrás indicadas servem de exemplo para casos médios; pode, evidentemente, haver casos individuais que necessitam de níveis de dosagens

mais elevados ou mais baixos, e estes casos situam-se no âmbito deste invento.

Alternativamente, os compostos anti-fungicos com a fórmula (I) podem ser administrados sob a forma de um supositório ou de pessário, ou podem ser aplicados tópicamente sob a forma de uma loção, solução, creme, unguento ou pó para polvilhar. Por exemplo, podem ser incorporados num creme consistindo numa emulsão aquosa de polietileno glicois ou de parafina líquida; ou podem ser incorporados, numa concentração variando entre 1 e 10%, num unguento consistindo numa base de cera branca ou de parafina mole juntamente com agentes estabilizadores e preservativos que possam ser necessários.

Verificou-se também que os compostos com a fórmula (I) quando R^1 e R^2 são H e R e "Het" são tal como foram definidos para a fórmula (I), apresentam actividade anti-fungica em animais, e que são particularmente activos contra fungos Aspergillus sp.

Assim, o invento proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

O invento proporciona ainda um composto com a fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou sua composição, para utilização como um medicamento, em particular como um agente antifungico.

O invento proporciona também a utilização de um composto com a fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável ou sua composição, para a produção de um agente antifungico.

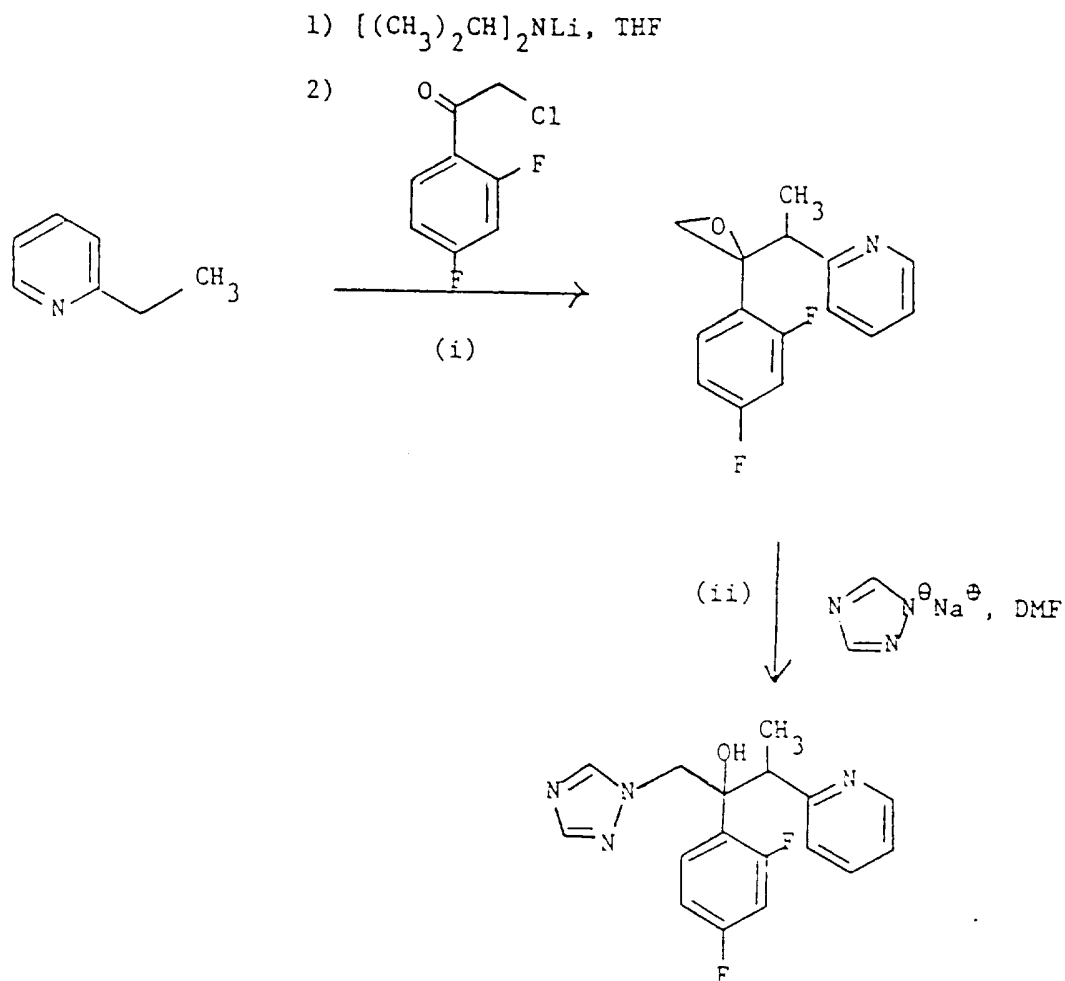
O invento proporciona ainda um método para o tratamento de um animal (incluindo um ser humano) para curar ou evitar uma infecção por fungos, que compreende o tratamento do referido animal com uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I), ou com, desde que seja apropriado, um seu sal ou composição farmacêuticamente aceitável.

O invento também inclui quaisquer novos intermediários aqui apresentados, tais como os que têm as fórmulas (IV), (VI), (IX) e (X).

Os Exemplos que se seguem, em que todas as temperaturas são em °C, ilustram o invento:-

EXEMPLO 1

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-(1-[piridin-2-il]etil)oxirano

n-Butillitio (19,7 ml de uma solução 1,6 M em hexano) foi adicionado a uma solução agitada de diisopropilamina (3,18 g) em tetrahydrofurano seco (50 ml) a -70° sob uma atmosfera de azoto seco. A solução foi agitada a -70° durante 0,17 hora, seguindo-se 0,17 hora a 0° sendo então re-arrefecida até -70° .

Adicionou-se 2-etilpiridina (3,37 g) durante 0,08 hora, sendo a solução vermelha resultante agitada a -70° durante 0,33 hora e em seguida adicionada via uma seringa a uma solução agitada de 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (5,00 g) em tetrahidrofurano seco (50 ml) a -70° . A solução foi agitada a -70° durante 3 horas e em seguida à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se água (4 ml) e a solução foi evaporada. O óleo residual foi dividido entre água (80 ml) e diclorometano (100 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com água (80 ml) sendo então extraída com ácido clorídrico 2N (2 x 80 ml). Os extractos ácidos combinados foram basificados até pH 12 com solução de hidróxido de sódio 2N e foram extraídos com diclorometano (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), evaporadas, e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título (2,25 g) sob a forma de um óleo amarelo o qual foi usado directamente no estadio seguinte.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma mistura do produto da parte (i) (2,20 g) e sal de sódio de 1H-1,2,4-triazole (1,53 g) em N,N-dimetilformamida (15 ml) foi aquecida a 60° com agitação durante 18 horas sendo então evaporada. Adicionou-se água (50 ml) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml). Os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4), evaporados e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo deu origem primeiro, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A (0,93 g), p.f. $146-148^{\circ}$ (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados: C, 61,69; H, 4,73; N, 16,68;
C₁₇H₁₆F₂N₄O requiere: C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

Uma eluição posterior com acetato de etilo deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B (0,63 g), p.f. 151-152° (a partir do éter).

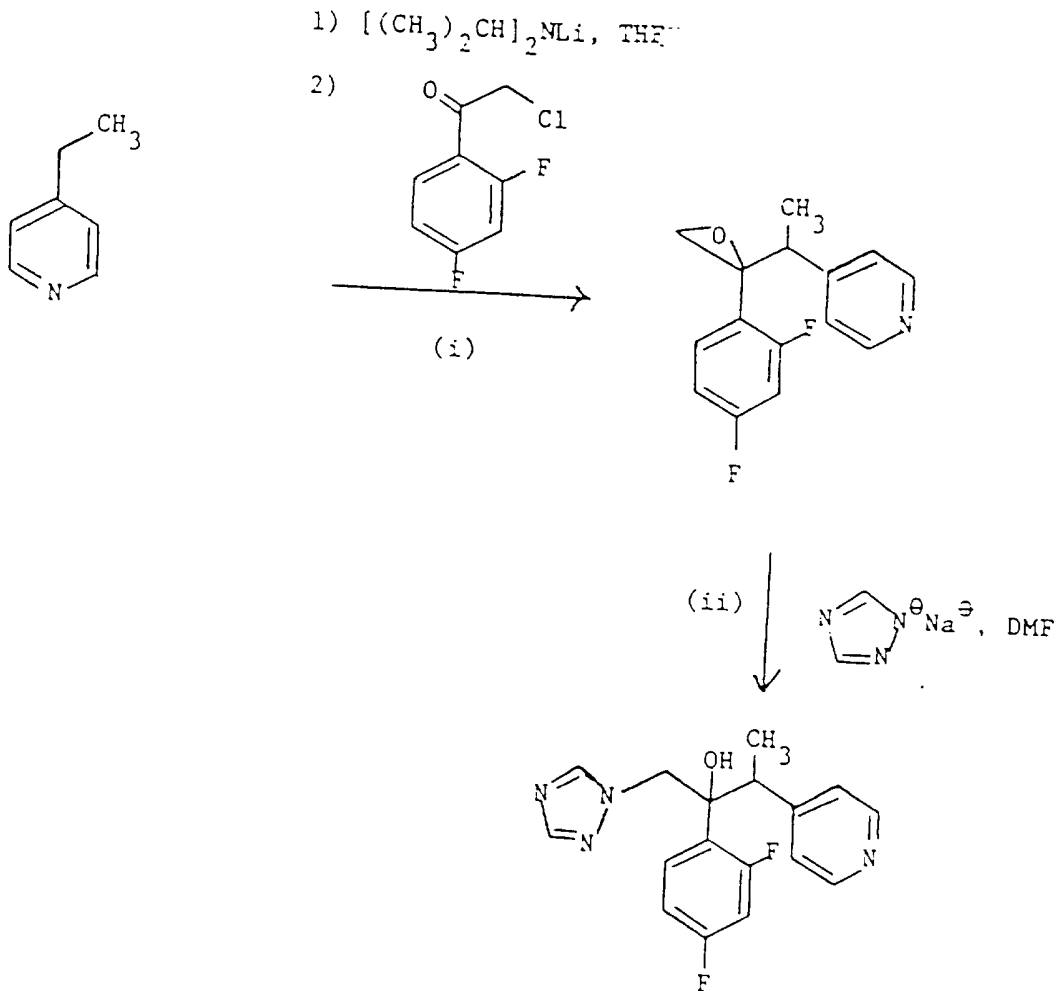
Análise %:-

Encontrados: C, 61,68; H, 4,79; N, 17,01;
C₁₇H₁₆F₂N₄O requiere: C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

EXEMPLO 2

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
butan-2-ol

Método A



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-(1-(piridin-4-il)etil)oxirano

Diisopropilamida de lítio foi preparada por adição de n-butillítio (19,7 ml de uma solução 1,6 M em hexano) a uma solução de diisopropilamina (3,18 g) em tetrahydrofurano seco (50 ml), e a solução resultante foi tratada sucessivamente com 4-etilpiridina (3,37 g) e uma solução de 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (5,00 g) em tetrahydrofurano seco (50 ml) de acordo com o método do Exemplo 1(i). A manipulação da mistura da reacção como anteriormente proporcionou o composto do título (1,05 g) sob a forma de um óleo amarelo o qual foi usado directamente no passo seguinte.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Tratamento do produto da parte (i) (1,02 g) com sal de sódio de 1H-1,2,4-triazole (0,71 g) em N,N-dimetilformamida (10 ml) pelo método do Exemplo 1(ii), seguido por cromatografia do produto cru sobre gel de sílica usando diclorometano/metanol (97:3) como eluente, deu origem primeiro, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A, (0,22 g), p.f. 161-163° (a partir do éter).

Análise%:-

Encontrados:	C, 61,87; H, 4,89; N, 16,96;
C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O requiere:	C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

Uma eluição posterior com diclorometano/metanol (97:3) deu origem, após combinação e evaporação das fracções

solução de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (89,2 g) em tetrahidrofurano seco (350 ml) durante 0,33 hora. A solução foi agitada a -70° durante mais 0,75 hora adicionando-se então ácido acético (40 ml) gota a gota. Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente sendo então diluída com água. A mistura foi extraída três vezes com éter e os extractos combinados foram lavados com água. Os lavados aquosos foram extraídos uma vez com acetato de etilo e os extractos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e evaporados. O resíduo foi dissolvido em diclorometano em ebulição, adicionou-se um volume igual de éter sendo então a solução deixada arrefecer. O sólido precipitado foi separado por filtração para dar origem ao material de partida cetona recuperado (17,5 g). O filtrado foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. Uma eluição inicial com acetato de etilo/hexano (1:1) deu ainda origem a mais material de partida cetona recuperada. Uma posterior eluição com acetato de etilo deu origem a fracções contendo o composto do título, par diastereoisomérico A (não tratado posteriormente). O solvente foi então mudado para acetato de etilo/metanol (19:1) e a eluição foi mantida até se obterem fracções puras contendo o composto do título, par diastereoisomérico B. Estas fracções foram combinadas, evaporadas e o resíduo foi cristalizado a partir de diclorometano/éter para dar origem ao composto do título, par diastereoisomérico B, (20,5 g), p.f. $155-157^{\circ}$ (espectro R.M.N. [300 MHz] idêntico ao obtido para uma amostra de par diastereoisomérico B preparado tal como foi descrito no Método A, parte (ii)).

A recristalização a partir do acetonitrilo deu origem a um polimorfo, p.f. $165,5-166,5^{\circ}$.

Análise %:-

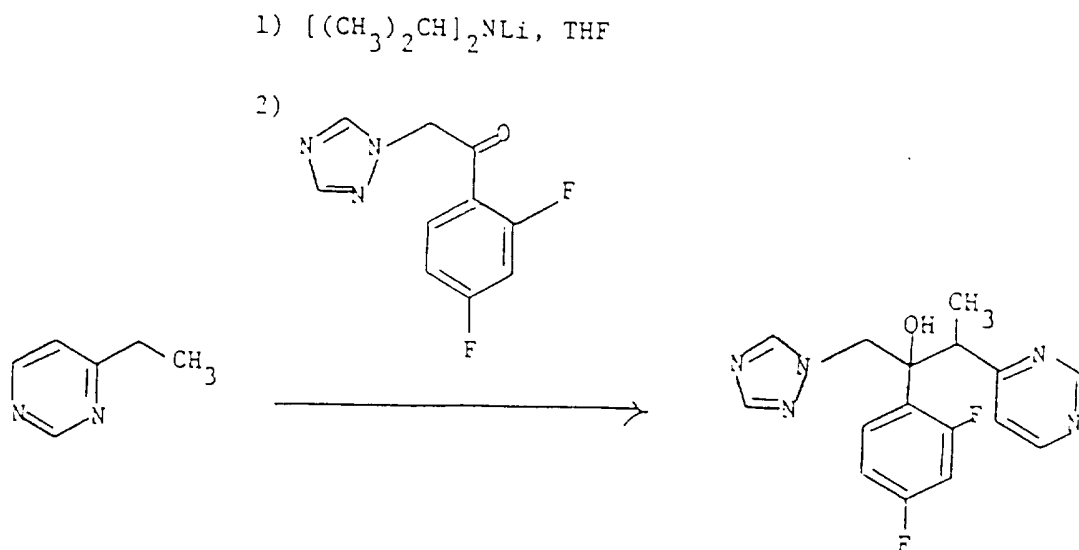
Encontrados: C, 61,69; H, 4,85; N, 16,85;

$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ requiere: C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

A cristalografia por raios X indicou a estereoquímica do par diastereoisomérico B como sendo constituído por uma mistura racémica de diastereoisómeros (2R,3S) e (2R,3S).

EXEMPLO 3

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-
1)butan-2-ol



Adicionou-se n-butillitio (4,0 ml de uma solução 2,5 M em hexano) a uma solução agitada de diisopropilamina (1,01 g) em tetrahydrofurano seco (30 ml) a -70° sob uma atmosfera de azoto seco. A solução foi agitada a -70° durante 0,17 hora, seguindo-se 0,17 hora a 0° sendo então arrefecida de novo até -70° .

Adicionou-se 4-etilpirimidina (1,08 g) e a solução foi agitada a -70° durante 0,75 hora. Adicionou-se uma solução de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (2,23 g) em tetrahydrofurano seco (30 ml) durante 0,17 hora. A solução foi agitada a -70° durante 1 hora adicionando-se então ácido acético (1 ml). Deixou-se a solução atingir a temperatura ambiente sendo então diluída com água. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram lavados com água sendo então secos (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado e o residuo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição inicial com acetato de etilo/hexano (3:2) deu origem a material de partida cetona recuperado. Uma eluição posterior com acetato de etilo deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A (0,305 g), p.f. $114-115,5^{\circ}$ (a partir de éter/hexano).

Análise %:-

Encontrados: C, 57,76; H, 4,45; N, 21,26;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

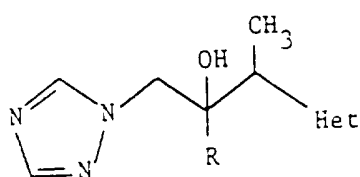
Uma posterior eluição com acetato de etilo/metanol (19:1) deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B (0,215 g), p.f. $104-105^{\circ}$ (a partir de éter/hexano).

Análise %:-

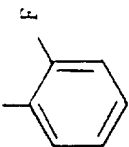
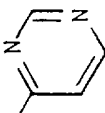
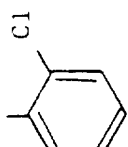
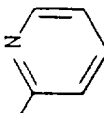
Encontrados: C, 57,63; H, 4,44; N, 21,36;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

EXEMPLOS 4-7

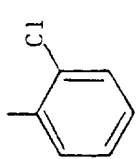
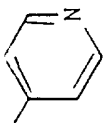
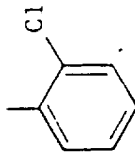
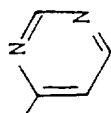
Os Exemplos classificados que se seguem com a fórmula geral:-



foram preparados por métodos semelhantes aos utilizados para o Exemplo 3 tratando o etilheterociclo apropriado com diisopropilamida de lítio, seguindo-se uma reacção do carbanião resultante in situ com o derivado apropriado 1-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanona.

Exemplo No.	R	Het	Par Diastereo- somérico (1)	p.f. (°C)	análise %
4			A	120-121	Encontrados C,61.34; H,5.11; N,22.36; C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O requiere: C,61.44; H,5.22; N,22.02.
			B	101-103	Encontrados C,60.62; H,5.28; N,21.73; C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O requiere: C,61.44; H,5.22; N,22.02.
5			A	127-128.5	Encontrados C,61.70; H,5.25; N,17.02; C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O requiere: C,62.10; H,5.21; N,17.04.
			B	128-129.5	Encontrados C,62.40; H,5.28; N,16.99; C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O requiere: C,62.10; H,5.21; N,17.04.

11

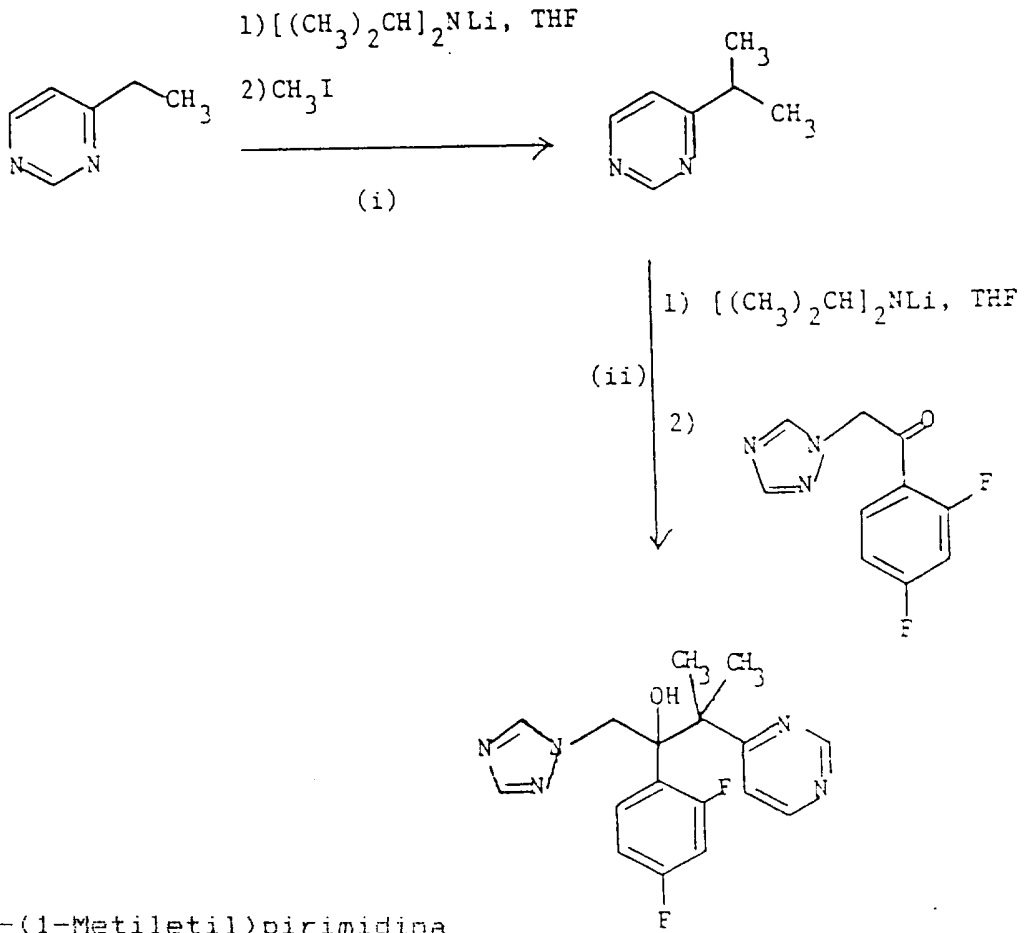
Exemplo No.	R	Het	Diastereoisomérico par (1)	p.f. (°C)	Análise %
6			B (2)	151-152.5	Encontrado C, 61.94; H, 5.17; N, 17.18; C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O requiere C, 62.10; H, 5.21; N, 17.04.
7			A	130-131.5	Encontrado C, 58.58; H, 4.99; N, 21.00; C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O requiere C, 58.27; H, 4.89; N, 21.24.
			B	135.5-136.5	Encontrado C, 58.25; H, 4.93; N, 21.32; C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O requiere C, 58.27; H, 4.89; N, 21.24.

(1) O par diastereoisomérico B é mais polar em cromatografia de placa delgada (gel de sílica) do que o par diastereoisomérico A em todos os Exemplos classificados.

(2) Par diastereoisomérico A menos polar não é isolado neste caso.

EXEMPLO 8

2-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



Foi preparada uma solução de diisopropilamida de lítio tal como foi descrito no Exemplo 1(i) a partir de diisopropilamina (6,88 g) e n-butillítio (27,0 ml de uma solução 2,5 M em hexano) em tetrahydrofurano seco (180 ml) sob uma atmosfera de azoto seco. A esta solução a -70°, adicionou-se gota a gota

durante 0,17 hora uma solução de 4-etilpirimidina (7,35 g) em tetrahydrofurano seco. A solução foi agitada a -70° durante 0,75 hora adicionando-se então iodometano (11,60 g). A mistura foi agitada durante mais 3 horas sendo então aquecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se água e a solução foi evaporada até se obter uma massa pequena, a qual foi dividida entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e as fracções orgânicas foram combinadas e secas (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, usando diclorometano/éter (9:1) como eluente. As fracções contendo o produto foram combinadas e evaporadas, e o óleo residual foi destilado para dar origem ao composto do título, (3,14 g), p.e. $52-56^{\circ}$ a 15 mm.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

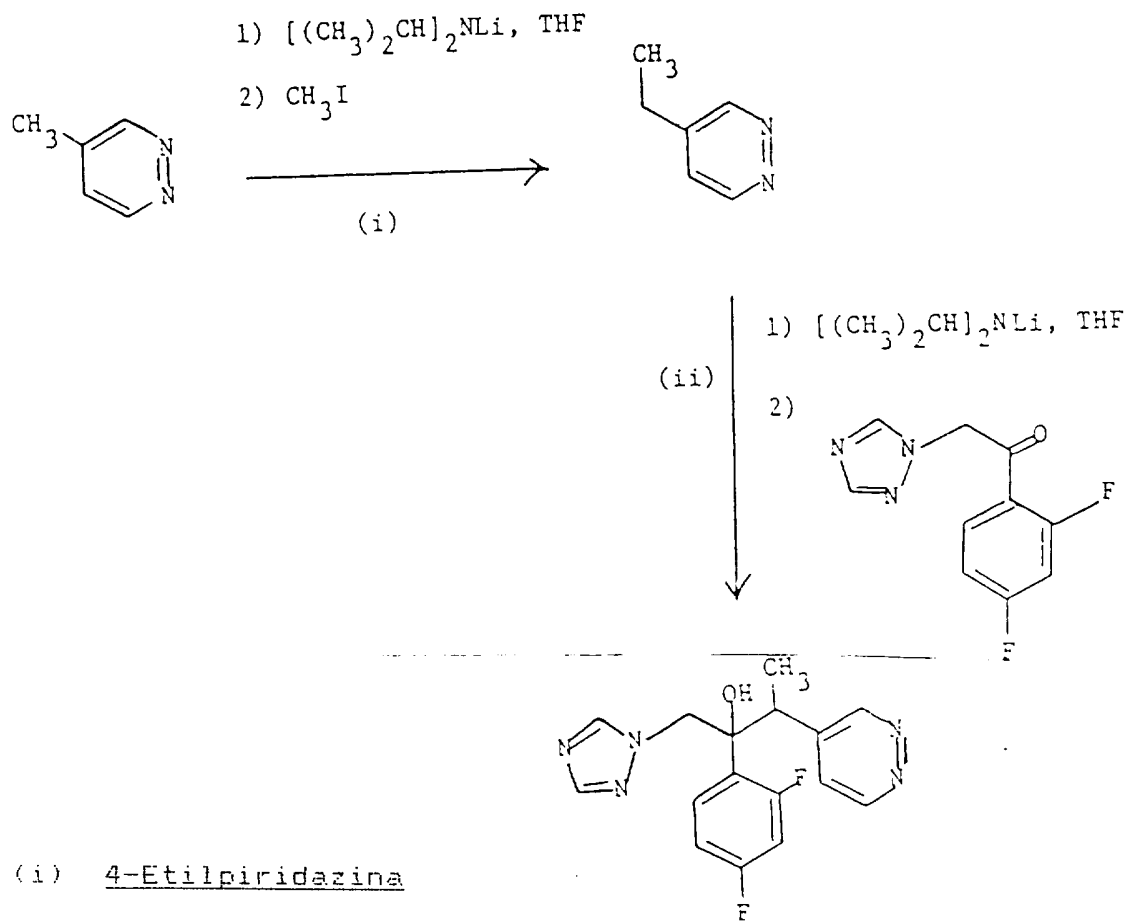
O tratamento do produto da parte (i) (2,46 g) com diisopropilamida de lítio (0,02 mole) em tetrahydrofurano seco seguido por 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (4,49 g) de acordo com o método do Exemplo 3 deu origem ao composto do título, (0,165 g), p.f. $126-127^{\circ}$ (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados:	C, 59,15; H, 4,87; N, 20,41;
$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ requiere:	C, 59,12; H, 4,96; N, 20,28.

EXEMPLO 9

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridazin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
1)butan-2-ol



Uma solução de diisopropilamida de lítio foi preparada tal como foi descrito no Exemplo 1(i) a partir de diisopropilamida (17,9 g) n-butillítio (70,4 ml de uma solução 2,5 M em hexano) em tetrahydrofurano seco (300 ml) sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se a esta solução a -70° 4-metilpiridazina, gota a gota com agitação, tomando a precaução da temperatura não subir para além de -60°. Adicionou-se iodoetano (27,25 g) lentamente

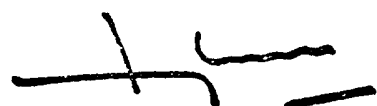
com agitação, sendo a solução agitada a -70° durante 1 hora e sendo em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se água e a solução foi evaporada até se obter uma massa pequena. A solução foi extraída três vezes com diclorometano e os extractos combinados foram secos (Na_2SO_4) e evaporados. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica usando acetato de etilo como eluente. As fracções do produto foram combinadas e evaporadas, e o óleo residual foi destilado para dar origem ao composto do título, (10,4 g), p.e. $65-66^{\circ}$ a 0,1 mm.

R.M.N. (300MHz)

δ (CDCl_3) = 1,21 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3), 2,61 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3), 7,24 (m, 1H, H_{arom}), 8,97 (m, 2H, H_{arom}) p.p.m.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridazin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma solução de diisopropilamida de lítio foi preparada tal como foi descrito no Exemplo 1(i) a partir de diisopropilamina (2,02 g) e n-butillítio (8,0 ml de uma solução 2,5 M em hexano) em tetrahydrofurano seco (60 ml). A esta solução a -70° adicionou-se 4-etilpiridazina (2,16 g), gota a gota com agitação. A solução amarela foi agitada durante 0,4 hora a -70° sendo então adicionada uma solução de 1-(2,4-difluorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona (4,46 g) em tetrahydrofurano seco (20 ml), mantendo a temperatura abaixo de -65° . A solução foi agitada durante mais 1 hora a esta temperatura sendo então adicionado ácido acético (1 ml). A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi diluída com água. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e secos (Na_2SO_4). A evaporação do



solvente deu origem ao produto crú. Obteve-se mais produto crú por extracção das camadas aquosas combinadas com diclorometano. Ambas as colheitas do produto crú assim obtido foram combinadas e cromatografadas sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano/metanol (50:1) deu origem primeiro a material de partida cetona. Uma posterior eluição com o mesmo solvente deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A, (0,98 g), p.f. 172-174° (a partir de diclorometano/éter).

Análise%:-

Encontrados: C, 57,80; H, 4,57; N, 21,08;
 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

Uma eluição posterior com diclorometano/metanol (50:1) deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B, (1,58 g), p.f. 187-189° (a partir de acetonitrilo).

Análise %:-

Encontrados: C, 58,00; H, 4,54; N, 21,05;
 $C_{16}H_{15}F_2N_5O$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

Análise %:-

Encontrados: C, 55,22; H, 4,12; N, 19,05;
 $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ requiere: C, 52,75; H, 4,15; N, 19,23.

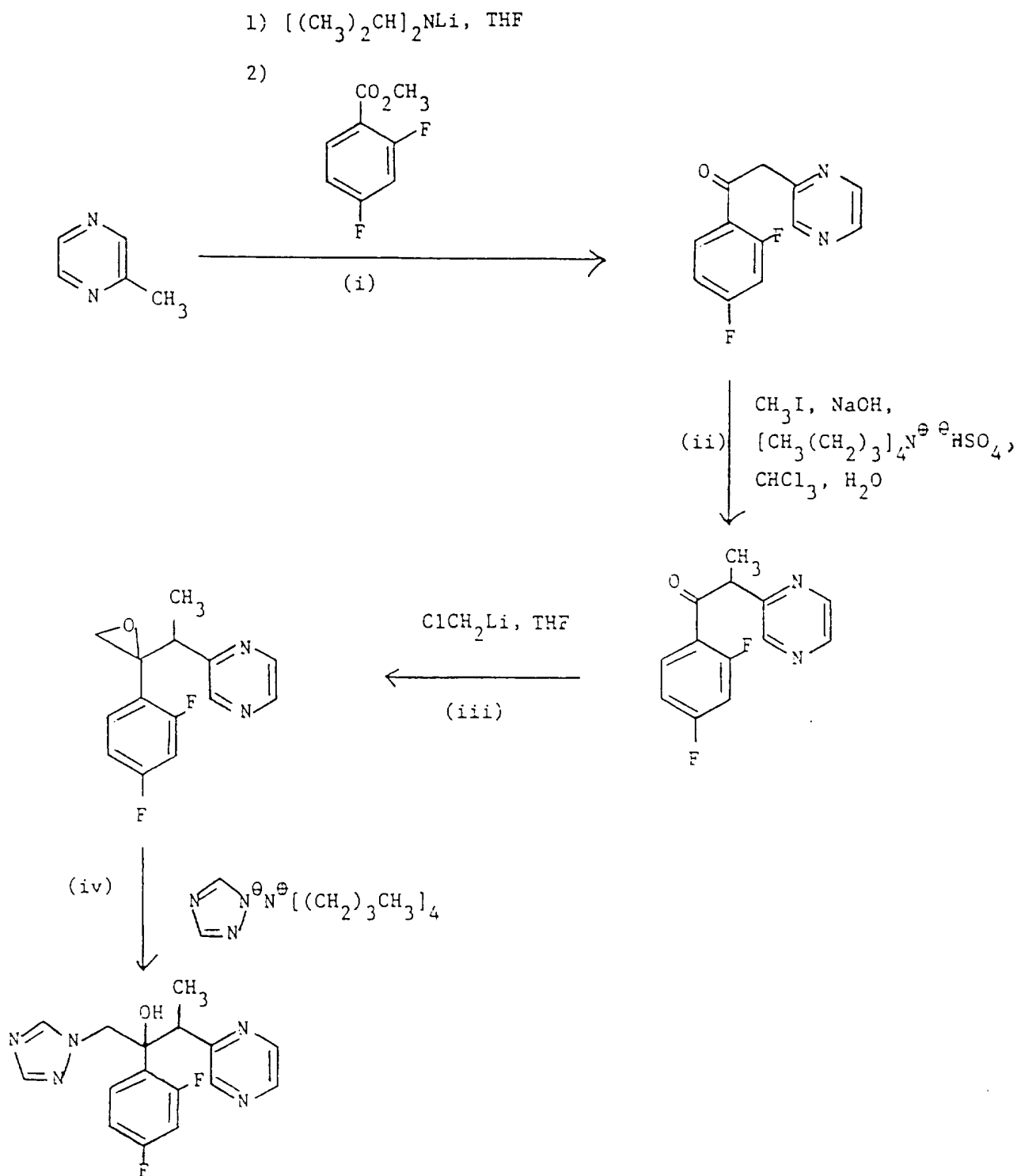
e o composto do título, par diastereoisomérico B, (1,45 g), p.f. 173-176°.

Análise %:-

Encontrados: C, 52,41; H, 4,08; N, 18,85;
 $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ requiere: C, 52,75; H, 4,15; N, 19,23.

EXEMPLO 11

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirazin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol



(i) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(pirazin-2-il)etanona

Foi preparada uma solução de diisopropilamida de lítio usando n-butillitio (20 ml de uma solução 2,5 M em hexano) e diisopropilamina (5,06 g) em tetrahidrofurano seco (100 ml) sob uma atmosfera de azoto seco tal como foi descrito no Exemplo 1(i). A esta solução a -70° adicionou-se 2-metilpirazina (4,70 g) e a solução púrpura resultante foi agitada a -70° durante 0,5 hora. Adicionou-se durante 0,5 hora uma solução de 2,4-difluorobenzoato de metilo (8,60 g) em tetrahidrofurano seco (75 ml) e a agitação foi mantida a -70° durante mais 0,5 hora. Adicionou-se ácido acético (10 ml) e deixou-se a temperatura subir até à temperatura ambiente. A solução foi diluída com água e o pH foi ajustado até 7 com bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e secos (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. Eluição com acetato de etilo/hexano (3:7) deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, a um sólido que cristalizou a partir de hexano para dar origem ao composto do título, (5,90 g), p.f. $107-108^{\circ}$.

Análise %:-

Encontrados: C, 61,50; H, 3,32; N, 12,02;

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ requiere: C, 61,54; H, 3,44; N, 11,96.

(ii) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(pirazin-2-il)propan-1-ona

Uma solução de hidróxido de sódio (1,98 g) em água (40 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada, arrefecida pelo gelo do produto da parte (i) (5,80 g), iodometano (8,79 g) e sulfato de tetra-n-butilamónio hidrogénico (8,40 g) em clorofórmio

(40 ml). A mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 3 horas sendo então diluída com água e diclorometano. Adicionou-se ácido acético (3 ml) e o pH da camada aquosa foi ajustado para 7 com bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi separada, lavada duas vezes com água e seca (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem ao produto crú sob a forma de um óleo (5,57 g) o qual foi usado sem posterior purificação (a presença de 10% do material de partida [o produto da parte (i)] foi indicada por espectroscopia de R.M.N.).

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-(1-(pirazin-2-il)etil)oxirano

Adicionou-se n-butilítio (9,3 ml de uma solução 2,5 M em hexano) a uma solução agitada, arrefecida (-70°) do produto da parte (ii) (5,50 g) e bromoclorometano (3,16 g) em tetrahidrofurano seco (125 ml) sob uma atmosfera de azoto seco, a um ritmo tal que não permitisse que a temperatura subisse acima de -65° . A solução foi agitada a -70° durante 6 horas e em seguida à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e secos (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo/hexano (1:5) deu origem a um óleo (4,80 g) o qual revelou por espectroscopia por R.M.N. conter cerca de 70% do composto do título juntamente com impurezas. O produto foi usado directamente sem posterior purificação.

(iv) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirazin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Sal de 1H-1,2,4-Triazole tetra-n-butilamónio (ver US-A-4259505) (5,45 g) foi adicionado a uma solução agitada do

produto da parte (iii) (2,30 g) em tetrahydrofurano seco (25 ml) à temperatura ambiente e a agitação foi mantida durante 4 dias. O solvente foi então evaporado e o resíduo foi dividido entre água e acetato de etilo. Adicionou-se ácido acético (1 ml) e a mistura foi filtrada através de Avicel (Marca Registrada para um auxiliar de filtração à base de celulose). A camada orgânica foi separada, lavada três vezes com água e seca (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A coluna foi primeiro eluída com acetato de etilo/hexano (3:2) para remover impurezas. Uma posterior eluição com acetato de etilo/hexano (9:1) deu origem, após combinação e evaporação das frações apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A (0,85 g), p.f. 107-109° (a partir de diclorometano/hexano).

Análise%:-

Encontrados: C, 57,76; H, 4,44; N, 21,31;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

Uma eluição posterior com acetato de etilo/metanol (19:1) deu origem, após combinação e evaporação das frações apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B, (0,29 g), p.f. 133-135° (a partir de diclorometano/hexano).

Análise %:-

Encontrados: C, 57,82; H, 4,53; N, 21,00;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

(i) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(piridazin-3-il)etanona

Tratamento de 3-metilpiridazina (4,70 g) com diisopropilamida de lítio (0,05 mole) em tetrahidrofurano seco seguindo-se 2,4-difluorobenzoato de metilo (8,60 g) de acordo com o método do Exemplo 11(i) deu origem ao composto do título, (3,40 g), p.f. 115,5-117,5° (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados:	C, 61,68; H, 3,40; N, 11,77;
$C_{12}H_8F_2N_2O$ requiere	C, 61,54; H, 3,44; N, 11,96.

(ii) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(piridazin-3-il)propan-1-ona

A metilação do produto da parte (i) (3,30 g) com iodometano (5,0 g) de acordo com o método do Exemplo 11(ii) deu origem ao composto do título sob a forma de uma goma (2,25 g) a qual foi usada directamente no passo seguinte.

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-(1-[piridazin-3-il]etil)oxirano

O tratamento do produto da parte (ii) (2,0 g) com bromoclorometano (1,15 g) e n-butillítio (5,28 ml de uma solução 1,6 M em hexano) de acordo com o método do Exemplo 11(iii) deu origem ao composto do título sob a forma de uma goma (1,20 g) a qual foi usada directamente no passo seguinte.

(iv) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridazin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

O tratamento do produto da parte (iii) (1,15 g) com sal de 1H-1,2,4-triazole (0,80 g) em N,N-dimetilformamida (15 ml) de

acordo com o método do Exemplo 1(ii), seguido por cromatografia do produto cru sobre gel de sílica usando diclorometano/metanol (50:1) como eluente, deu origem primeiro, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A, (0,35 g), p.f. 134-135° (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados: C, 58,04; H, 4,57; N, 20,87;
C₁₆H₁₅F₂N₅O requiere: C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

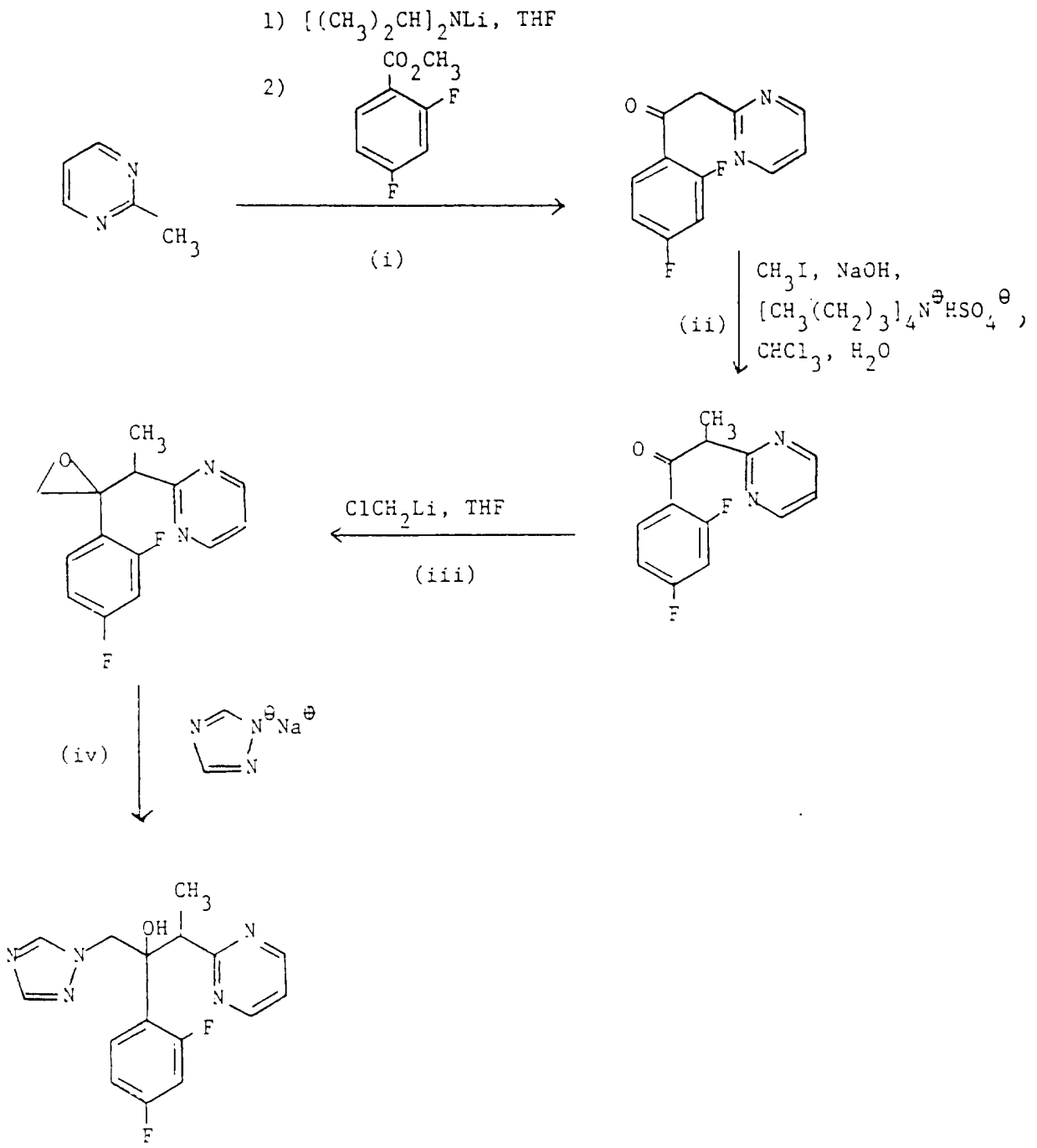
Uma eluição posterior com o mesmo solvente deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B, sob a forma de uma espuma amorfa (84 mg).

R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,20 (d, 2H, J = 7,2, Hz, CH₃), 3,95 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CHCH₃), 4,04 e 4,91 (d, 1H, J = 14,2 Hz, CH₂), 6,18 (s, 1H, OH) 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,94 (s, 1H, H_{arom}), 9,18 (m, 1H, H_{arom}) p.p.m.

EXEMPLO 13

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol



im) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(pirimidin-2-il)etanona

O tratamento de 2-metilpirimidina (8,50 g) com diisopropilamida de lítio (0,09 mole) em tetrahydrofurano seco seguido por 2,4-difluorobenzoato de metilo (15,5 g) de acordo com o método do Exemplo 11(i) deu origem ao composto do título (3,65 g), p.f. 86-88° (a partir de hexano).

Análise %:-

Encontrados: C, 61,67; H, 3,41; N, 12,01;
C₁₂H₈F₂N₂O requiere: C, 61,54; H, 3,44; N, 11,96.

(ii) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(pirimidin-2-il)propan-1-ona

A metilação do produto da parte (i) (3,50 g) com iodometano (5,32 g) de acordo com o método do Exemplo 11(ii) deu origem ao composto do título (3,30 g), p.f. 118-119°.

Análise %:-

Encontrados: C, 63,17; H, 4,18; N, 11,02;
C₁₃H₁₀F₂N₂O requiere: C, 62,90; H, 4,06; N, 11,29.

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-[1-(pirimidin-2-il)etil]oxirano

O tratamento do produto da parte (ii) (3,10 g) com clorometilítio (preparado a partir de bromoclorometano (1,78 g) e uma solução 1,6 M de n-butilítio em hexano (8,20 ml) de acordo com o método do Exemplo 11(iii) deu origem ao composto do título sob a forma de uma goma (2,25 g), a qual foi usada directamente no passo seguinte.

(iv) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-2il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Tratamento do produto da parte (iii) (0,80 g) com 1H-1,2,4-triazole, sal de sódio (0,02 g) em N,N-dimetilformamida de acordo com o método do Exemplo 12(iv), seguido por cromatografia do produto cru sobre gel de sílica usando acetato de etilo como eluente, deu origem em primeiro lugar, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A, (0,26 g), p.f. 193-195° (a partir de diclorometano/éter).

Análise %:-

Encontrados:	C, 57,50; H, 4,57; N, 21,03;
$C_{16}H_{15}F_2N_5O$ requiere	C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

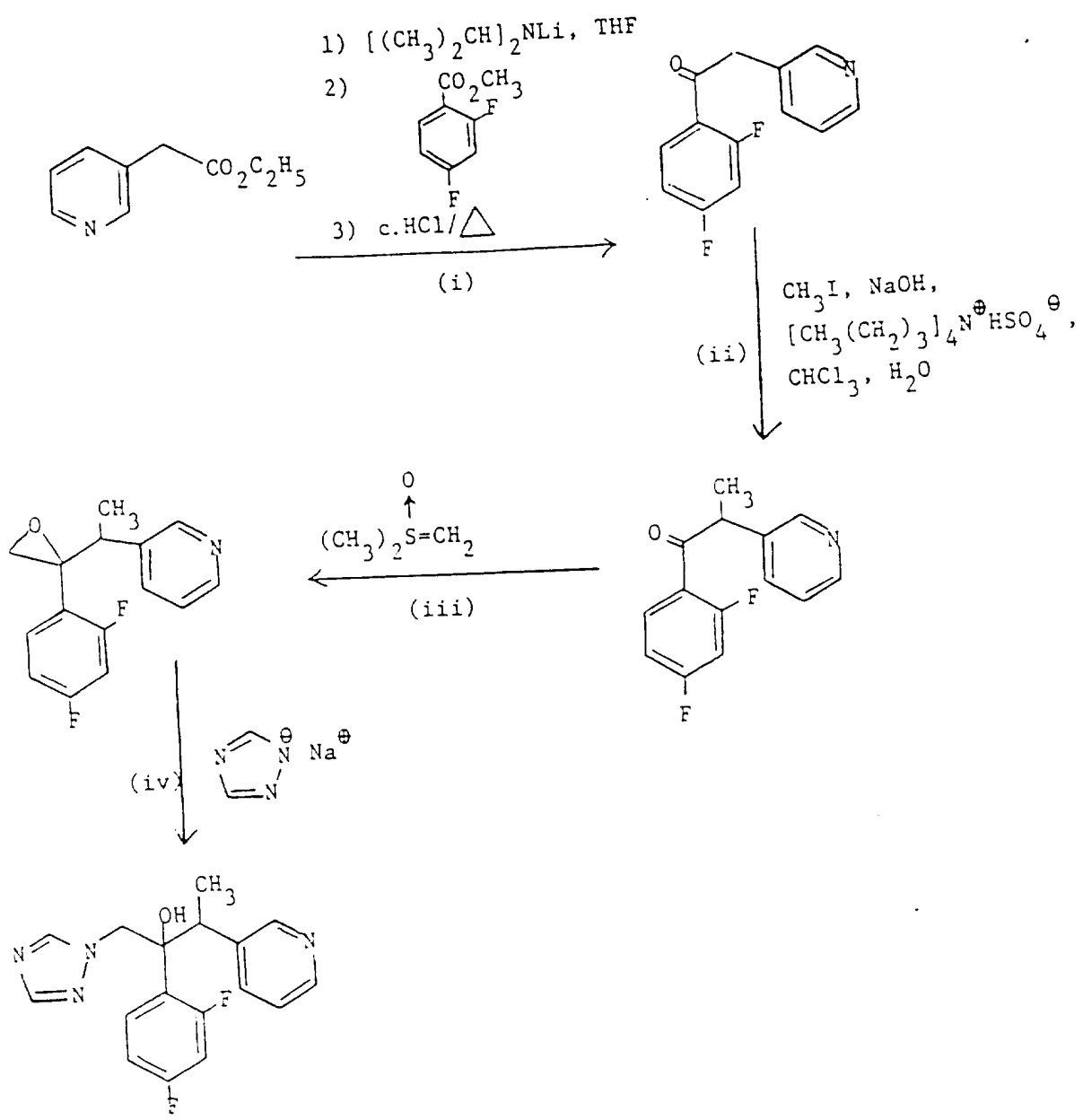
Uma posterior eluição com acetato de etilo/metanol (20:1) deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B (0,055 g), p.f. 104-106° (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados:	C, 57,27; H, 4,37; N, 20,55;
$C_{16}H_{15}F_2N_5O$ requiere:	C, 58,00; H, 4,56; N, 21,14.

EXEMPLO 14

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-
butan-2-ol



(i) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(piridin-3-il)etanona

Foi preparada uma solução de diisopropilamida de lítio usando n-butillítio (66 ml de uma solução 1,6 M em hexano) e diisopropilamina (10,8 g) em tetrahidrofurano seco (200 ml) sob uma atmosfera de azoto seco tal como foi descrito no Exemplo 1(i). Adicionou-se gota a gota 3-piridilacetato de etilo a esta solução a -70° . A mistura espessa foi agitada a -70° durante 0,25 hora e em seguida solução de 2,4-difluorobenzoato de metilo (18,36 g) em tetrahidrofurano seco (100 ml) foi adicionada durante 0,05 hora. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionou-se ácido acético (12 ml) e a mistura foi diluída com água e acetato de etilo. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4) e evaporada para dar origem a um óleo que foi aquecido sob refluxo em ácido clorídrico concentrado (40 ml) durante 5 horas. A solução foi evaporada, o resíduo foi dissolvido em água e adicionou-se solução concentrada de amónia até cerca de pH 7. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram lavados com solução salina e secos (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano/acetato de etilo (70:30) deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo (6,98 g) o qual foi usado directamente no passo seguinte.

(ii) 1-(2,4-Difluorofenil)-2-(piridin-3-il)propan-1-ona

A metilação do produto da parte (i) (5,0 g) com iodometano (7,60 g) de acordo com o método do Exemplo 11(ii) deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo (3,90 g) o qual foi usado directamente no passo seguinte.

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-2-[1-(piridin-3-il)etil]oxirano

Uma solução de metileto de dimetilssulfoxonio (36,5 ml de uma solução 0,6 M em tetrahydrofurano) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada do produto da parte (ii) (4,36 g) em tetrahydrofurano (35 ml) a -20°. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 18 horas sendo então diluída com água. A mistura foi extraída com acetato de etilo e os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄). A evaporação do solvente deu origem ao composto do título sob a forma de um óleo (4,50 g) o qual foi usado directamente no passo seguinte.

(iv) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Tratamento do produto da parte (iii) (4,30 g) com 1H-1,2,4-triazole, sal de sódio (3,0 g) em N,N-dimetilformamida (50 ml) de acordo com o método do Exemplo 1(ii), seguindo-se cromatografia do produto crú sobre gel de sílica usando acetato de etilo como eluente, deu origem em primeiro lugar, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico A, (1,13 g), p.f. 113-114° (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados: C, 62,10; H, 4,90; N, 16,96;
C₁₇H₁₆F₂N₄O requiere: C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

Eluição posterior com acetato de etilo/metanol (20:1) deu origem, após combinação e evaporação das fracções

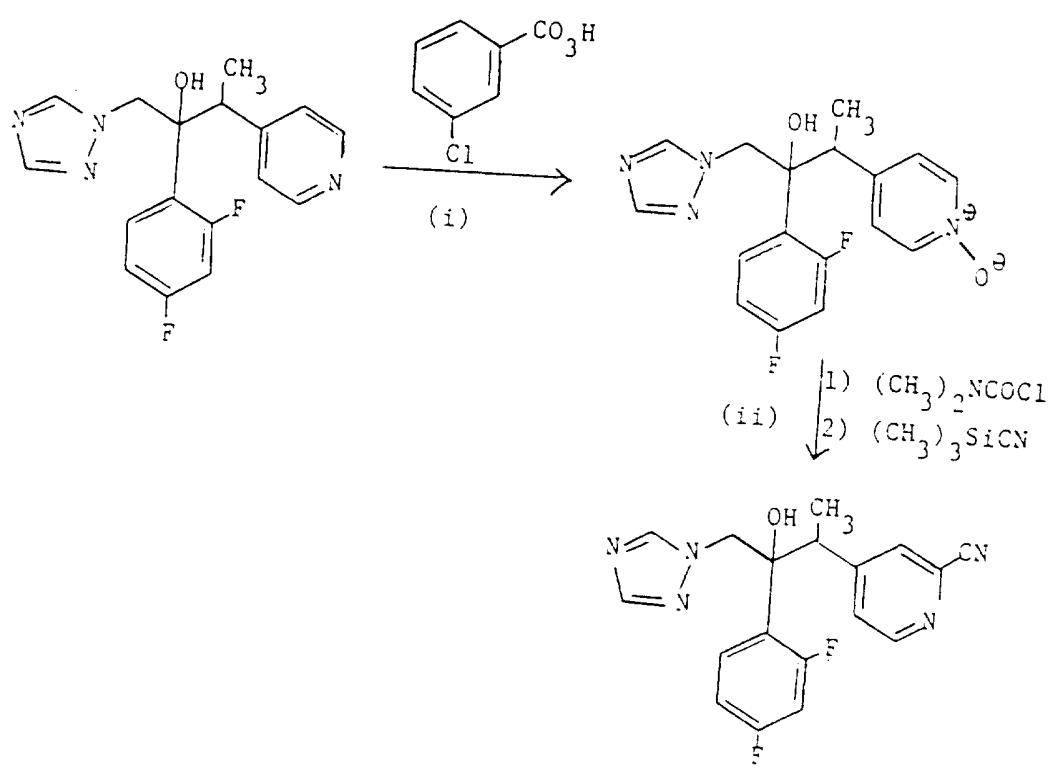
apropriadas, ao composto do título, par diastereoisomérico B, (1,25 g), p.f. 115-116° (a partir do éter).

Análise %:-

Encontrados: C, 61,92; H, 4,95; N, 16,87;
C₁₇H₁₆F₂N₄O requiere: C, 61,81; H, 4,88; N, 16,96.

EXEMPLO 15

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(1-oxidopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma solução de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (par diastereoisomérico B a partir do Exemplo 2) (20,0 g) e 85% p/p de ácido 3-cloroperoxibenzoico (12,3 g) em diclorometano (250 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Foi então adicionado mais ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,50 g) e a agitação foi continuada durante 24 horas. A solução foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em éter. Formou-se um sólido ao repousar o qual foi separado por filtração e cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano/metanol/0,88 de solução de amônia (100:4:0,5) deu origem ao composto do título sob a forma de um sólido (20,0 g), p.f. 195-198°.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma mistura do produto da parte (i) (20,0 g) e cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (6,80 g) em diclorometano (250 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 dias, dando origem a uma solução transparente. Adicionou-se cianeto de trimetilsililo (6,35 g) e a agitação foi continuada mais 48 horas. Foram então adicionadas quantidades adicionais de cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (1,30 g) e cianeto de trimetilsililo (1,30 g) e a solução foi agitada durante mais 36 horas. A reação foi então lavada sucessivamente com solução a 10% de carbonato de potássio, solução salina sendo então seca (MgSO₄). A evaporação do solvente deu origem a um sólido que foi agitado com éter e filtrado para dar origem ao composto do título, (19,2 g), p.f. 188-189°.

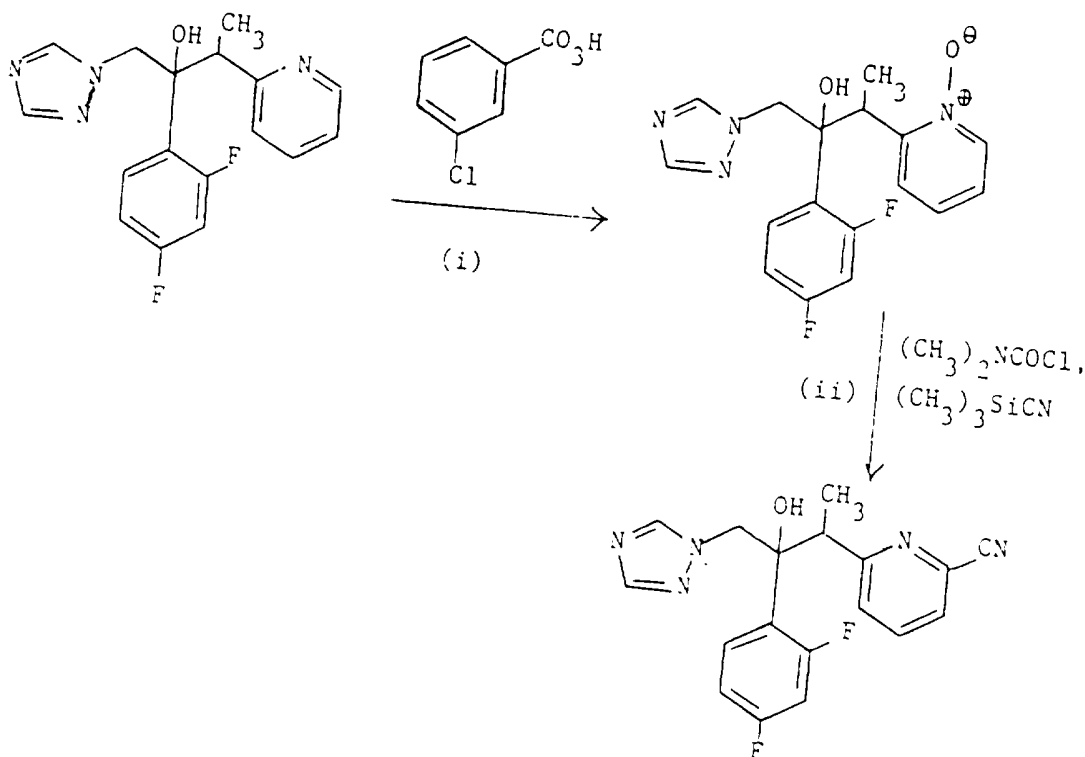
Análise %:-

Encontrados: C, 60,89; H, 4,24; N, 19,44;

C₁₈H₁₅F₂N₅O requiere: C, 60,84; H, 4,25; N, 19,71.

EXEMPLO 16

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(6-cianopiridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(1-oxidopiridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma solução de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (par diastereoisomérico B do

Exemplo 1) (1,60 g) e 85% p/p de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,60 g) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 36 horas sendo então manipulada tal como foi descrito no Exemplo 15(i) para dar origem ao composto do título, (0,92 g), p.f. 159-160°.

Análise %:-

Encontrados: C, 59,27; H, 4,96; N, 16,58;
C₁₇H₁₆F₂N₄O₂ requiere: C, 58,96; H, 4,45; N, 15,47.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(6-cianopiridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma mistura do produto da parte (i) (0,90 g), cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (0,80 g) e cianeto de trimetilsililo (0,50 g) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 7 dias e a solução resultante foi evaporada. O residuo foi tratado com ácido clorídrico 5N (10 ml) e a mistura foi agitada um banho ultrassónico durante 0,05 hora para dar origem a uma solução transparente. Ao repousar formou-se um sólido o qual foi separado por filtração, lavado com acetona seguindo-se éter, e seco para dar origem ao composto do título sob a forma de um sal clorohidreto, (0,28 g), p.f. 219° (com decomposição).

Análise%:-

Encontrados: C, 55,19; H, 4,10; N, 18,00;
C₁₈H₁₅F₂N₅O.HCl requiere: C, 55,18; H, 4,12; N, 17,87.

O filtrado ácido foi basificado (cerca de pH 8) com 0,88 de solução de amónia e a solução foi extraída com

Am 62 -

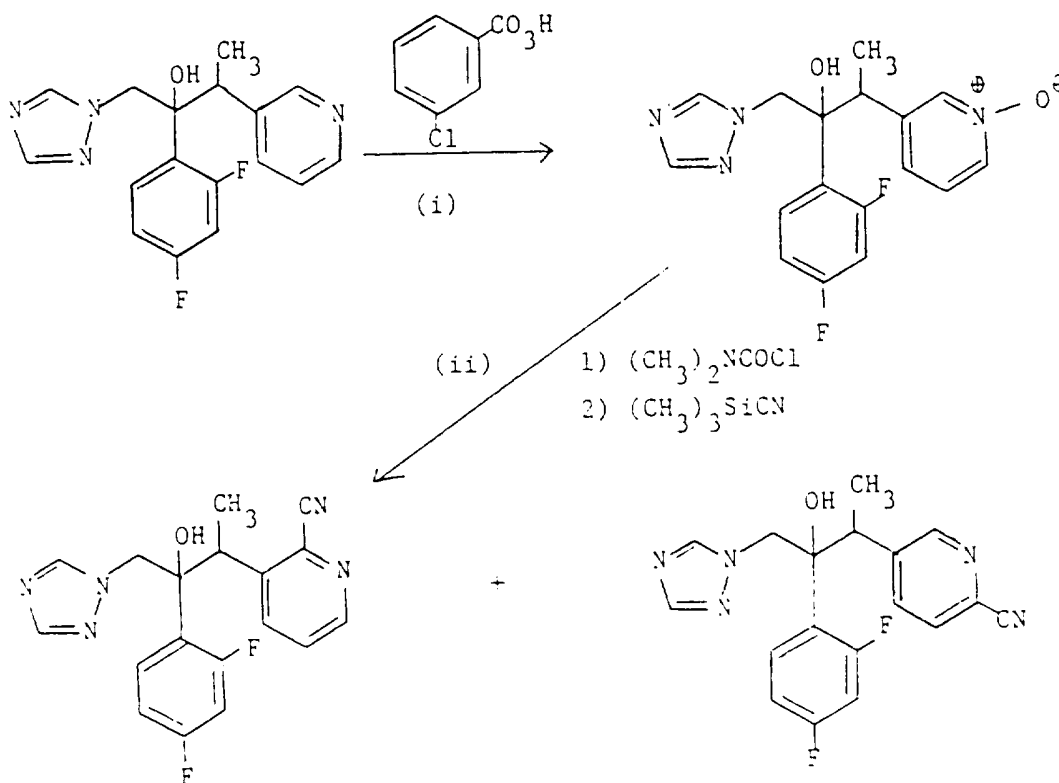
diclorometano. O extracto orgânico foi seco ($MgSO_4$) e evaporado. O resíduo foi triturado com éter e filtrado para dar origem ao composto do título sob a forma de base livre, (0,13 g), p.f. 144-146°.

Análise %:-

Encontrados: C, 60,84; H, 4,25; N, 19,71;
 $C_{18}H_{15}F_2N_5O$ requiere: C, 60,48; H, 4,17; N, 19,90.

EXEMPLO 17

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol e 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(1-oxidopiridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma solução de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (par diastereoisomérico B do Exemplo 14) (1,00 g) e 85% p/p de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,30 g) em diclorometano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas sendo então evaporada. O resíduo foi

agitado com éter e o sólido foi separado por filtração e seco para dar origem ao composto do título (0,93 g), p.f. 190-193°.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-il)butan-2-ol e 2-(2,4difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma mistura do produto da parte (i) (0,93 g) e cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (0,40 g) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se cianeto de trimetilsililo (0,40 g) e a agitação foi continuada durante mais 60 horas. A solução foi lavada com 10% de solução de carbonato de sódio e a camada aquosa foi separada e lavada com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica usando hexano/isopropanol (4:1) como eluente para dar origem a 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (0,18 g), p.f. 136-141°.

Análise %:-

Encontrados: C, 60,89; H, 4,59; N, 19,47;
C₁₈H₁₅F₂N₅O requiere: C, 60,84; H, 4,25; N, 19,71.

R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,17 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃), 3,47 (q, 1H, J = 7,1 Hz, CHCH₃), 3,81 e 4,85 (d, 1H, J = 13,8 Hz, CH₂), 5,19 (s, 1H, OH), 6,81 (m, 2H H_{arom}), 7,47 (m, 1H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, J = 8 Hz, piridina H-3), 7,76 e 7,79 (s, 1H, triazole H), 8,10 (m, 1H, piridina H-4), 8,80 (d, 1H, J = 1,8 Hz, piridina H-6) p.p.m.

Uma eluição posterior com a mesma mistura de solventes deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, a 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-3-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (0,23 g), p.f. 180-182°.

Análise %:-

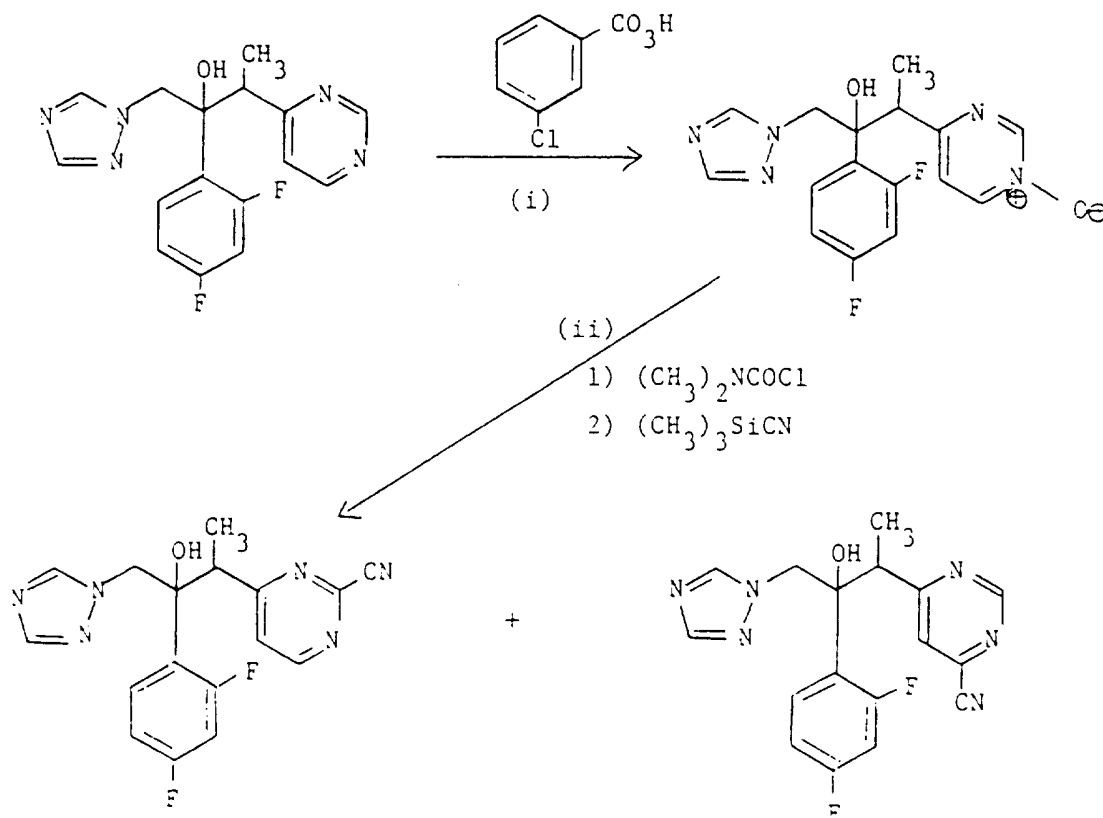
Encontrados: C, 60,85; H, 4,33; N, 19,51;
C₁₈H₁₅F₂N₅O requiere: C, 60,84; H, 4,25; N, 19,71.

R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,17 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃), 3,82 e 5,17 (d, 1H, J = 13,8 Hz, CH₂), 4,05 (q, 1H, J = 7,0 Hz, CHCH₃), 5,21 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 1H, piridina H-5), 7,76 e 7,83 (s, 1H, triazole H), 8,32 (m, 1H, piridina H-4), 8,68 (m, 1H, piridina H-6) p.p.m.

EXEMPLO 18

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol e 2-(2,4-difluorofenil)-3-(6-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(1-oxidopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma solução de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (par diastereoisomérico B do Exemplo 3) (3,31 g) e 85% p/p de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,03 g) em diclorometano (20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Adicionaram-se mais 2,03 g de 85% p/p de ácido 3-cloroperoxibenzoico e a agitação foi continuada

durante mais 18 horas. Manipulação tal como foi descrita no Exemplo 15(i) deu origem ao composto do título, (0,80 g), p.f. 157-160°.

(ii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol e 2-(2,4-difluorofenil)-3-(6-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma mistura do produto da parte (i) (0,80 g) e cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (0,50 g) em diclorometano (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se cianeto de trimetilsililo (0,50 g) e a agitação foi continuada durante mais 6 dias. A solução foi evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano/metanol (100:1) deu origem a um produto que foi recromatografado sobre gel de sílica. A eluição foi começada com éter e a polaridade do eluente foi gradualmente aumentada pela adição de até 6% (em volume) de metanol. A combinação e a evaporação das fracções iniciais contendo o produto deram origem a 2-(2,4-difluorofenil)-3-(6-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (30 mg), p.f. 148-149°.

R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,16 (d, 3H, $J = 7,17$ Hz, CH₃), 3,77 (q, 1H, $J \approx 7,17$ Hz, CHCH₃), 4,09 e 4,88 (d, 1H, $J = 14,15$ Hz, CH₂), 5,74 (s, 1H, OH), 6,85 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 e 7,87 (s, 1H, triazole H), 7,89 (d, 1H, $J = 1$ Hz, pirimidina H-5), 9,24 (d, 1H, $J = 1$ Hz, pirimidina H-2) p.p.m.

Uma eluição posterior deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, a

2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol, (203 mg), p.f. 155-157°.

Análise %:-

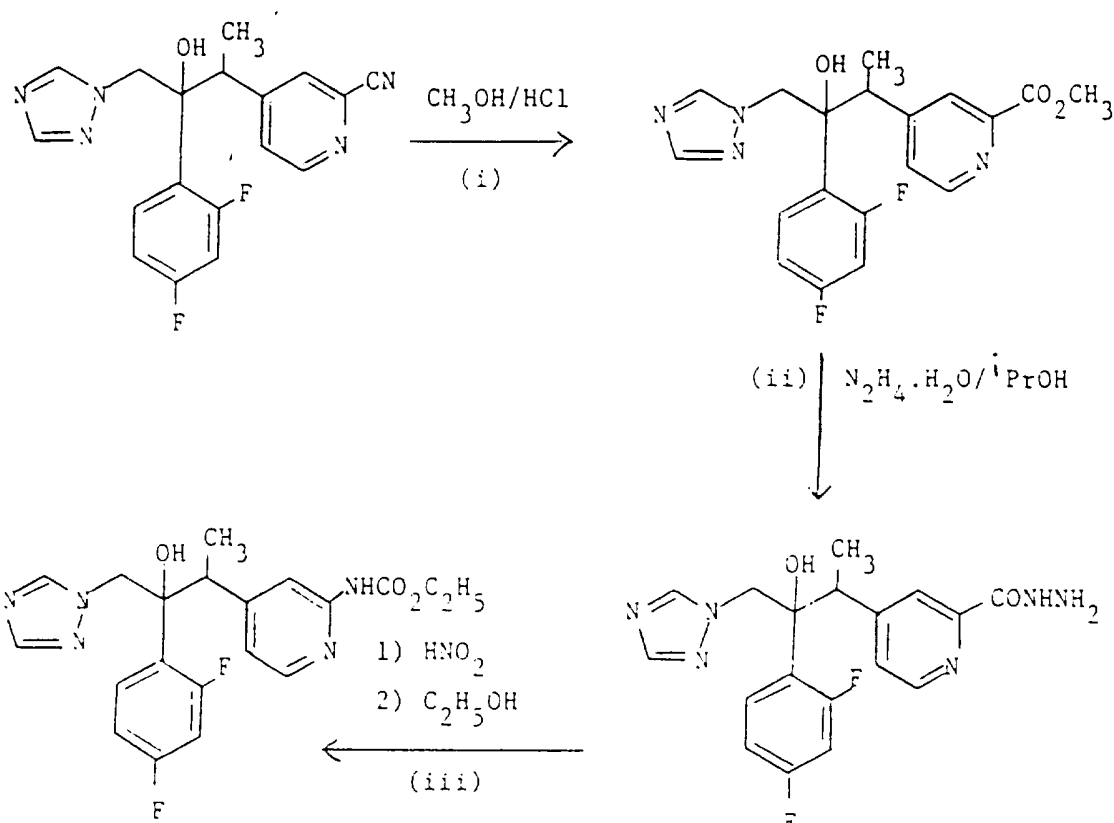
Encontrados: C, 57,30; H, 3,96; N, 23,59;
C₁₇H₁₄F₂N₆O requiere: C, 57,36; H, 3,97; N, 23,36.

R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,17 (d, 3H, J = 7,16 Hz, CH₃), 3,73 (q, 1H, J = 7,16 Hz CHCH₃), 3,99 e 4,99 (d, 1H, j = 14,2 Hz, CH₂), 5,93 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 7,71 e 7,68 (s, 1H, triazole H), 7,77 (d, 1H, J = 5,3 Hz, pirimidina H-5), 8,84 (d, 1H, J = 5,3 Hz, pirimidina H-6) p.p.m.

EXEMPLO 19

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-etoxicarbonilaminopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-metoxicarbonilpiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Uma suspensão de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (ver Exemplo 15) (5,0 g) em metanol (50 ml) foi saturada com cloreto de hidrogênio gasoso, aquecida sob refluxo durante 2 horas sendo então deixada repousar à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução foi evaporada e o resíduo foi basicificado com solução diluída de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída várias vezes com

diclorometano e os extractos combinados foram secos ($MgSO_4$) e evaporados. A cristalização do resíduo a partir de acetato de metilo deu origem ao composto do título (4,90 g), p.f. 182-183°.

(iii) Acido 4-[3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)but-2-il]piridina-2-carboxílico hidrazida

Uma solução do produto da parte (i) (3,80 g) e hidrato de hidrazina (6,0 ml) em isopropanol (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas sendo então evaporada. Adicionou-se água ao resíduo e a mistura foi extraída várias vezes com diclorometano. Os extractos combinados foram lavados com solução salina e secos ($MgSO_4$). A evaporação do solvente deu origem ao composto do título (3,30 g) sob a forma de uma espuma amorfa a qual foi usada directamente no passo seguinte.

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-etoxicarbonilaminopiridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

O produto da parte (ii) (1,40 g) foi dissolvida em ácido clorídrico 6N e a solução foi arrefecida até 0°. Adicionou-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (0,276 g) em água (2 ml), e a agitação foi continuada durante 1 hora. A solução foi então basificada com solução de bicarbonato de sódio e a mistura resultante foi extraída várias vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e evaporados. O resíduo foi dissolvido em etanol (50 ml) e a solução foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas sendo então evaporada. O resíduo foi cristalizado a partir do éter para dar origem ao composto do título, (1,12 g), p.f. 177-179°.

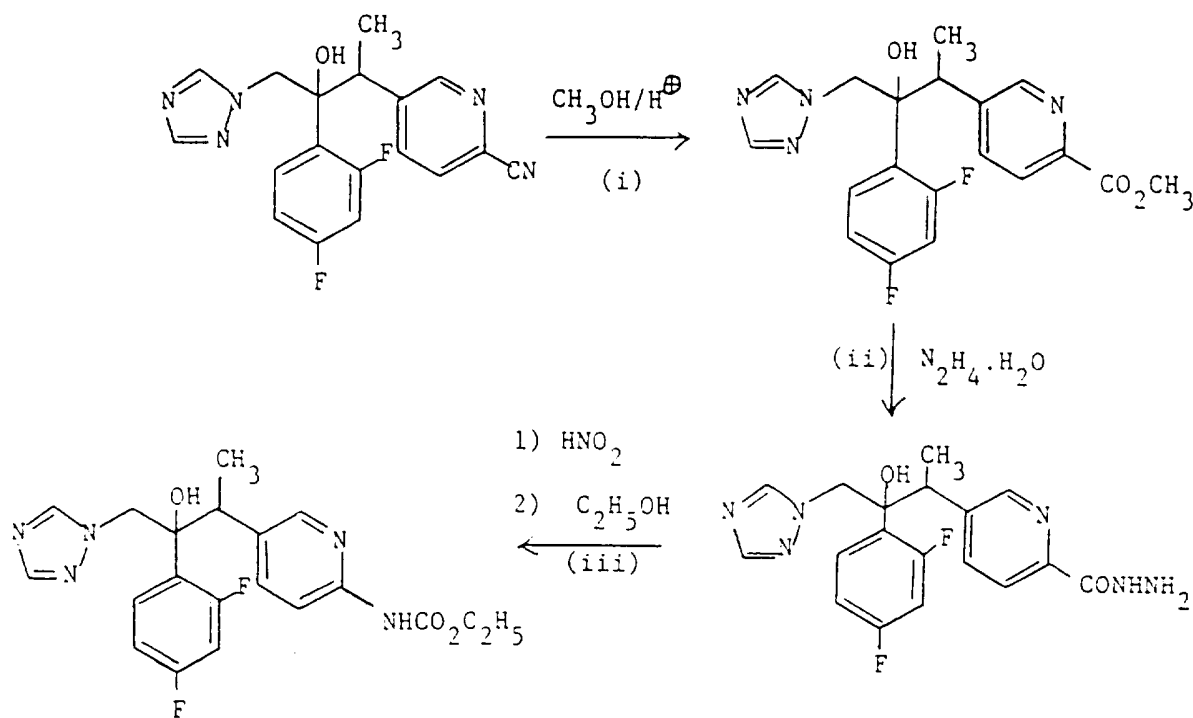
Análise %:-

Encontrados: C, 59,34; H, 5,03; N, 19,92;

C₁₇H₁₇F₂N₅O requiere: C, 59,13; H, 4,96; N, 20,28.

EXEMPLO 21

2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-etoxicarbonilaminopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-metoxicarbonilpiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

O tratamento de 2-(2,4-difluorofenil)-3-(2-cianopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (ver Exemplo 17)

(1,0 g) com metanol (20 ml) na presença de cloreto de hidrogénio de acordo com o método do Exemplo 19(i) deu origem ao composto do título sob a forma de uma goma, (0,75 g), a qual foi usada directamente no passo seguinte.

(ii) Acido 5-([3-(2,4-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)]but-2-il)piridina-2-carboxílico hidrazida

O tratamento do produto da parte (i), (0,75 g), com hidrato de hidrazina (2,0 ml) em isopropanol (10 ml) de acordo com o método do Exemplo 19(ii) deu origem ao composto do título, (0,36 g), sob a forma de uma espuma amorfa a qual foi usada directamente no passo seguinte,

(iii) 2-(2,4-Difluorofenil)-3-(2-etoxycarbonilaminopiridin-5-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

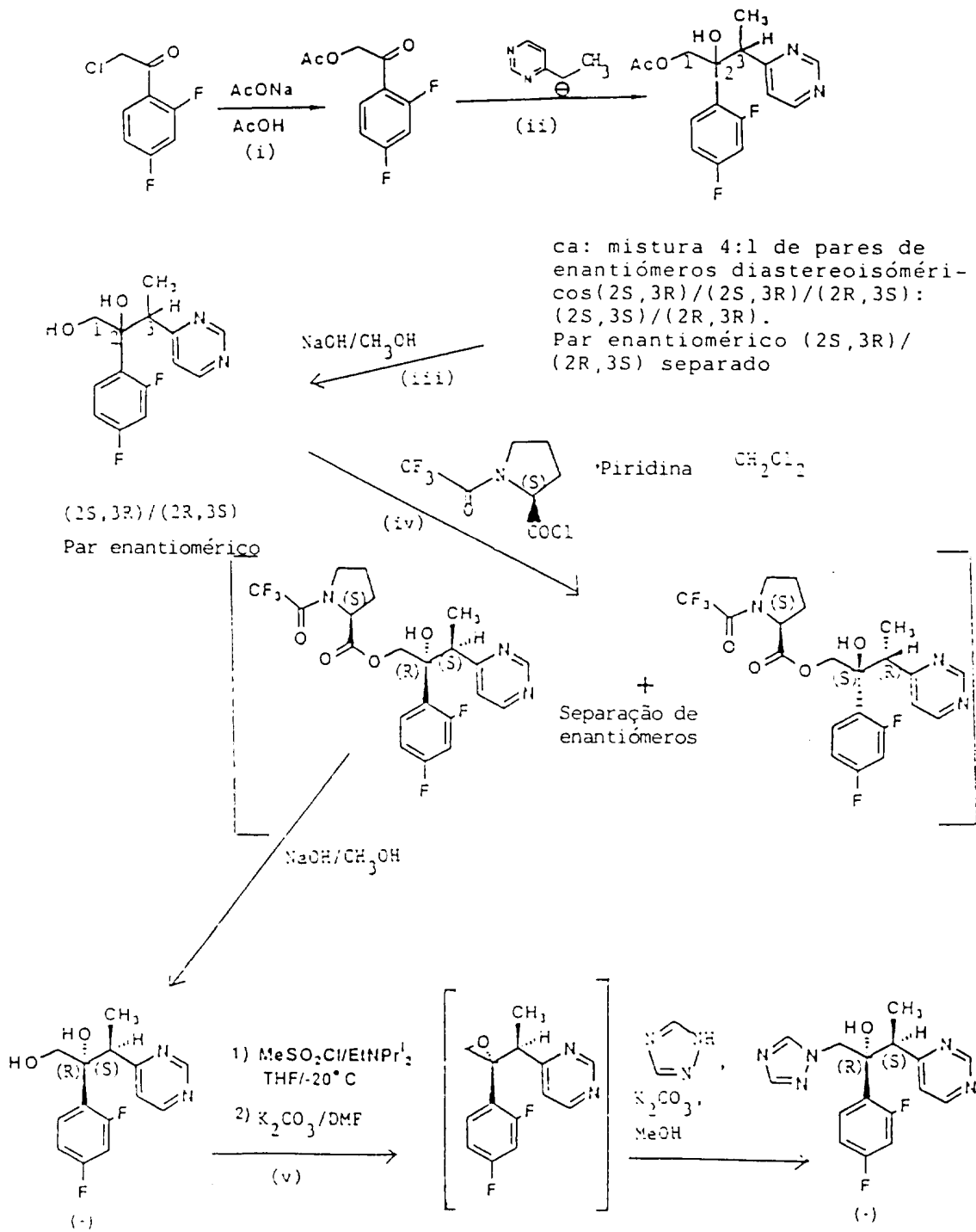
O tratamento do produto da parte (II) (0,36 g) com ácido azotoso seguindo-se aquecimento do resultante intermediário azida em etanol de acordo com o método do Exemplo 19(iii) deu origem a um produto crú que foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, a um sólido que foi cristalizado a partir de acetato de etilo/éter para dar origem ao composto do título, (0,12 g), p.f. 167-168°.

Análise%:-

Encontrados: C, 57,81; H, 5,00; N, 16,46;
C₂₀H₂₁F₂N₅O₃ requiere: C, 57,55; H, 5,07; N, 16,78.

EXEMPLO 23

(-)-(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol



(i) 2-Acetoxi-2',4'-difluoroacetofenona

Uma solução de 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (19,0 g) e acetato de sódio anidro (16,4 g) em ácido acético (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas sendo então evaporada. O resíduo foi dividido entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi separada, lavada com solução de bicarbonato de sódio e seca (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo que foi triturado com hexano. O sólido resultante foi separado por filtração, lavado com hexano e seco para dar origem ao composto do título, (16,2 g), p.f. 54-56°.

(ii) (±)-(2R,3S) e (2S,3R)-1-Acetoxi-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)butan-2-ol

Uma solução de diisopropilamina (30,3 g) em tetrahydrofurano seco (400 ml) foi tratada sucessivamente com n-butillitio (188 ml de uma solução 1,6 M em hexano) seguindo-se 4-etilpirimidina (32,4 g) de acordo com o método do Exemplo 3. Uma solução do produto da parte (i) (64,0 g) em tetrahydrofurano seco (400 ml) foi adicionada com agitação durante 0,56 hora a -40 a -50°. Adicionou-se então ácido acético (30 ml) e a solução foi deixada alcançar a temperatura ambiente. Foram adicionados éter (1.000 ml) e água (1.000 ml) e a mistura foi agitada. A camada orgânica foi separada, lavada com solução salina e seca (MgSO_4). O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com éter/hexano (1:4) deu origem inicialmente a cetona de partida. Uma eluição posterior com éter/hexano (1:1), que fez diminuir gradualmente a proporção de hexano até se usar apenas éter, deu origem a um semi-sólido consistindo numa mistura (±)-enantiomérica dos compostos do título juntamente com o par de enantiomeros (2R,3R)- e (2S,3S)-diastereoisoméricos. Adicionou-se éter até se obter uma solução transparente adicionando-se então

hexano (20% em volume). A mistura foi arrefecida e o sólido resultante foi separado por filtração, lavado com hexano e seco para dar origem à mistura (±)-enantiomérica dos compostos do título, (23,3 g), p.f. 102-103,5°.

Análise %:-

Encontrados: C, 59,68; H, 5,09; N, 8,55;
C₁₆H₁₆F₂N₂O₃ requiere: C, 59,62; H, 5,00; N, 8,69.

(iii) (±)-(2R,3S) e (2S,3R)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)butan-1,2-diol

Adicionou-se uma solução 2M de hidróxido de sódio (40 ml) com agitação durante 0,25 hora a uma solução do produto da parte (ii) (23,3 g) em metanol (80 ml) e a agitação foi continuada durante mais 0,25 hora. Adicionou-se água (150 ml) e a mistura foi arrefecida. O sólido foi separado por filtração, lavado com água e seco para dar origem aos compostos do título, (17,4 g), p.f. 148,5-150,5°.

Análise %:-

Encontrados: C, 59,80; H, 5,09; N, 10,12;
C₁₄H₁₄F₂N₂O₂ requiere: C, 60,00; H, 5,04; N, 10,00.

(iv) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)butan-1,2-diol

Adicionou-se cloreto de (S)-N-(Trifluoroacetil)prolilo (72 ml de uma solução 1,0 M em diclorometano) gota a gota durante 0,5 hora a uma solução arrefecida pelo gelo do produto da parte (iii) (16,7 g) e piridina (8,7 ml) em diclorometano seco (50 ml). A

solução foi agitada durante 0,5 hora sendo então evaporado o diclorometano. Foram adicionados acetato de etilo e água e a mistura foi acidificada até pH 3 com ácido clorídrico 2N. A camada orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 0,1 N e água, sendo então seca (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A coluna foi eluída com hexano/éter/dietilamina (65:30:5) e as fracções iniciais contendo o produto foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi cristalizado a partir de éter diisopropílico para dar origem ao éster (S)-N-(trifluoroacetil)prolílico do título (2R,3S)-enantiómero, (4,78 g), p.f. 91-92,5°.

Uma eluição posterior da coluna deu origem a fracções contendo uma mistura de ambos os (2R,3S)- e (2S,3R)-enantiómeros sob a forma dos seus ésteres (S)-N-(trifluoroacetil)prolísticos. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas, e este resíduo foi combinado com o resíduo obtido por evaporação dos líquidos mãe da cristalização anteriormente referida. A mistura combinada foi dissolvida numa pequena porção de éter diisopropílico, sendo a solução semeada com um cristal do produto-(2R,3S) puro e arrefecida durante 4 horas. A filtração proporcionou ainda 1,90 g do (2R,3S)-enantiómero puro sob a forma do éster (S)-N-(trifluoroacetil)prolístico.

A estereoquímica absoluta deste produto foi confirmada por cristalografia por raios X.

O éster anterior do composto do título (6,0 g) foi dissolvido em metanol (28 ml) e adicionou-se solução 2N de hidróxido de sodio (14 ml). Após 0,25 hora, adicionou-se água (100 ml) e a mistura foi arrefecida em gelo durante 1 hora. O sólido foi separado por filtração, lavado com água e seco para dar origem ao composto do título, (2,50 g), p.f. 147,5-148,5°.

Análise%:-

Encontrados; C, 59,94; H, 5,16; N, 9,97.

$C_{14}H_{14}F_2N_2O_2$ requiere: C, 60,00; H, 5,04; N, 10,00.

(v) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

Adicionou-se cloreto de metanessulfonilo (1,15 g) a uma solução agitada do produto da parte (iv) (2,35 g) e diisopropil-etilamina (2,38 g) em tetrahidrofurano seco (30 ml) a -10 a -20° sob uma atmosfera de azoto seco. A solução foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora adicionando-se então carbonato de potássio anidro (7,0 g) e N,N-dimetilformamida seca (25 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas sendo então dividida entre água e éter. A camada orgânica foi separada, lavada com água e seca (Na_2SO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo o qual foi imediatamente dissolvido em metanol (50 ml). Adicionaram-se 1H-1,2,4-triazole (6,0 g) e carbonato de potássio anidro (6,0 g) e a mistura foi aquecida a 60° com agitação durante 40 horas, sendo então evaporada. O residuo foi dividido entre acetato de etilo/éter (1:1) e água, a camada orgânica foi separada e lavada com água, sendo então seca (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado e o residuo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição inicial com acetato de etilo deu origem a fracções contendo impurezas, e uma subsequente posterior eluição com acetato de etilo/metanol (20:1) deu origem, após combinação e evaporação das fracções apropriadas, ao composto do título, (0,87 g), p.f. 55-58°, $[\alpha]_D^{25} -65,1^\circ$ (0,55% em metanol).

 - 80 -

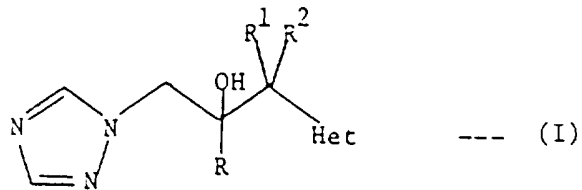
R.M.N. (300 MHz)

δ (CDCl₃) = 1,13 (d, 3H, J = 7,12 Hz, CH₃), 3,68 (q, 1H, J = 7,12 Hz, CHCH₃), 4,16 e 4,78 (d, 1H, j = 14,1 Hz, CH₂), 6,60 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,44 (d, 1H, J = 5,0 Hz, pirimidina H-5), 7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 e 7,96 (s, 1H, triazole H), 8,77 (d, 1H, J = 5,0 Hz, pirimidina H-6), 9,17 (s, 1H, pirimidina H-2) p.p.m.

Fensa-se que quando se isola um par diastereoisomérico B nos Exemplos anteriores, se trata de uma mistura de diastereoisómeros (2R,3S) e (2S,3R).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto com a fórmula



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

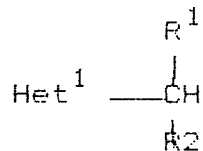
em que R é fenilo substituído facultativamente 1 a 3 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre halo e CF₃,

R¹ é C₁₋₄ alquilo;

R² é H ou C₁₋₄ alquilo; e

"het" que está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono do anel, é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, sendo "het" substituído facultativamente por C₁₋₄ alquilo, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁₋₄ alcanoilo) ou -NHCO₂(C₁₋₄ alquilo);

caracterizado por compreender a reacção da forma desprotonada de um composto de fórmula:



em que R¹ e R² são tal como foram previamente definidos e "Het¹" é piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, sendo "het" substituído facultativamente por C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, ou NO₂, com um composto de fórmula



em que R é como previamente definido, sendo o referido processo seguido por facultativamente, um ou mais dos passos que se seguem:

(a) conversão de um grupo ciano em "Het" em $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})$ pelo processo escalonado que se segue:-

i) ou por tratamento do composto ciano com um C_1-C_4 alcanol em condições ácidas, ou por hidrólise do composto ciano em condições ácidas ou básicas a fim de proporcionar o correspondente ácido carboxílico, seguindo-se a sua esterificação usando um C_1-C_4 alcanol em condições ácidas; para converter o grupo ciano em $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})$;

ii) conversão do referido grupo grupo $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})$ em $-\text{CONHNH}_2$ por tratamento do éster com hidrazina; e

iii) conversão do referido grupo $-\text{CONHNH}_2$ em $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})$ fazendo reagir a hidrazida de ácido carboxílico inicialmente com ácido nitroso para proporcionar uma azida intermediária, seguindo-se o seu tratamento com um C_1-C_4 alcanol;

(b) conversão de um substituinte $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquilo})$ em "Het" num substituinte amino por hidrólise do carbamato em condições básicas;

(c) conversão de um substituinte nitro em "Het" num substituinte amino por redução do composto nitro;

(d) conversão de um substituinte amino em "Het" em $-NH(C_2-C_4 \text{ alcanóilo})$ por acilação da amina ou com haleto de C_2-C_4 alcanóilo ou com um anidrido ácido com a fórmula $(C_2-C_4 \text{ alcanóilo})_2O$;

(e) conversão de um substituinte amino em "Het" em $-NHCHO$ por formilação da amina;

(f) conversão de um substituinte amino em "Het" num substituinte halo fazendo reagir inicialmente a amina com ácido nitroso para dar origem em primeiro lugar a um intermediário sal de diazónio, seguindo-se o seu tratamento, tal como seja apropriado, com,

i) cloreto ou brometo cuproso para proporcionar um substituinte cloro ou bromo;

ii) iodeto de potássio para proporcionar um substituinte iodo; ou

iii) ácido fluobórico, seguindo-se decomposição térmica do intermediário fluoborato de diazónio, para proporcionar um substituinte fluoro; e

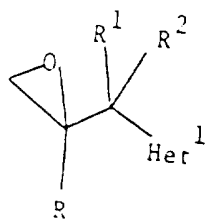
(g) conversão do composto com a fórmula (I) num sal farmacêuticamente aceitável.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por ser realizado a uma temperatura variando entre -80° e $-50^\circ C$.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por ser realizado a uma temperatura de cerca de -70°C .

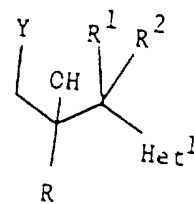
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por a referida forma desprotonada ser um sal de lítio, sódio ou potássio do composto (II).

5. Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R, R¹, R² e "Het" são tal como foram definidos na reivindicação 1, caracterizado por compreender a reação de um composto com a fórmula:-



(IV)

OU



(VI)

em que R, R¹, R² e "Het¹" são tal como foram definidos na reivindicação 1 e Y é um grupo separável, ou com um sal básico de 1H-1,2,4-triazole, ou com 1H-1,2,4-triazole na presença de uma base; sendo o referido processo seguido por, facultativamente, um ou mais passos (a) a (g) tal como foi definido na reivindicação 1.

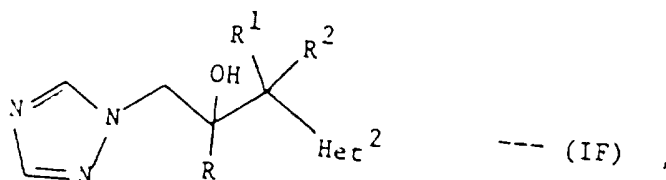
6. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por Y ser cloro, bromo ou C₁-C₄ alcanossulfoniloxi.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por ser realizado usando um epóxido (IV) como o material de partida.

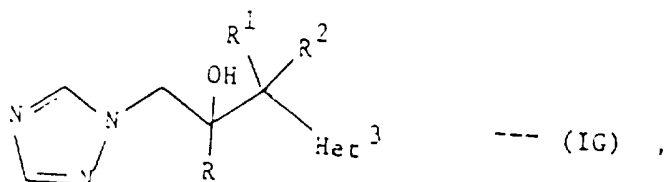
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7 caracterizado por o sal básico de 1H-1,2,4-triazole ou ser o sal de sódio ou o sal de tetra-n-butilamónio.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7 caracterizado por a base usada em conjunto com 1H-1,2,4-triazole ser carbonato de sódio ou de potássio.

10. Processo para a preparação de um composto com a fórmula:-



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que "Het²", que está ligado ao átomo de carbono adjacente por um átomo de carbono do anel, é seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, sendo "Het²" substituído por um substituinte halo, CN, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanoilo) ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo) colocado num átomo de carbono do anel que é adjacente a um átomo de azoto do anel; e R, R¹ e R² são tal como foram definidos na reivindicação 1, compreendendo a reacção de um composto com a fórmula:



em que "Het³" é um N-óxido de um grupo piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo, sendo o substituinte N-óxido colocado num átomo de azoto do anel de "Het³" adjacente ao átomo de carbono do anel que deve ser substituído por este processo, sendo o referido grupo "Het³" de outro modo não substituído; e R, R¹ e R² são tal como foram previamente definidos nesta reivindicação, com cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo e ou cianeto de trimetilsililo ou cianeto de potássio para proporcionar um composto com a fórmula (IF) onde "Het²" é substituído por ciano; sendo o referido processo seguido por, facultativamente, um ou mais dos passos que se seguem:-

- i) separação do desejado regioisómero;
- ii) um ou mais dos passos (a), (b), (d), (e) e (f) na reivindicação 1; e
- iii) conversão do composto com a fórmula (IF) num sal farmacêuticamente aceitável.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por ser realizado usando cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo e cianeto de trimetilsililo.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 caracterizado por "Het" ser seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo,

sendo "Het" substituido facultativamente por C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, NO₂, NH₂ ou -NH(C₁-C₄ alcanilo).

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 caracterizado por "Het" ser seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo e triazinilo, todos substituidos facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionados independentemente de entre C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NO₂, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanilo) e -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

14. Processo de acordo com a reivindicação 13 caracterizado por "Het" ser seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo e pirazinilo, todos substituidos facultativamente por 1 ou 2 substituintes cada um deles seleccionado independentemente de entre C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, halo, CF₃, CN, NH₂, -NH(C₁-C₄ alcanilo) e -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

15. Processo de acordo com a reivindicação 14 caracterizado por "Het" ser seleccionado de entre piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo e pirazinilo, todos substituidos facultativamente por um substituinte CN, NH₂ ou -NHCO₂(C₁-C₄ alquilo).

16. Processo de acordo com a reivindicação 12 ou 15 caracterizado "Het" ser 2-piridinilo, 4-piridinilo ou 4-pirimidinilo.

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R ser um grupo fenilo substituido por 1 a 3 substituintes halo.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R ser um grupo fenilo substituído por 1 ou 2 substituintes halo.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R ser 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo ou 2-clorofenilo.

20. processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R ser 2,4-difluorofenilo.

21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R¹ ser metilo e R² ser H ou metilo.

22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R¹ ser metilo e R² ser H.

23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e 12 a 22 caracterizado por se preparar

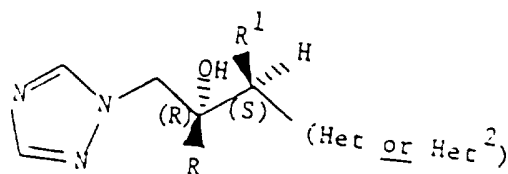
2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-2-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol,

2-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-butan-2-ol ou

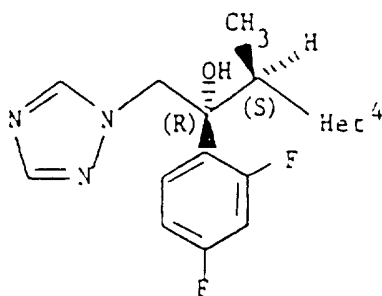
2-(2,4-difluorofenil)-3-(pirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

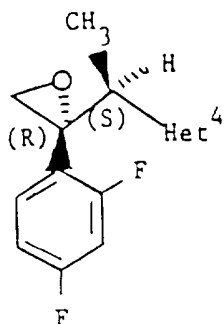
24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (I) ou (IF) em que R^2 é H e que tem a configuração (2R,3S), isto é:-



25. Processo de acordo com a reivindicação 7 para a preparação de um composto com a fórmula:-



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que "Het⁴" é 2-piridinilo, 4-piridinilo ou 4-pirimidinilo, caracterizado por compreender a reacção de um composto com a fórmula:-



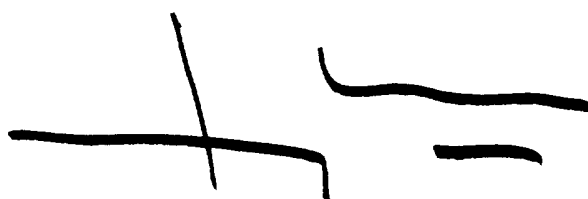
em que "Het⁴" é tal como foi anteriormente definido nesta reivindicação, com ou um sal básico de 1H-1,2,4-triazole ou com 1H-1,2,4-triazole na presença de uma base; sendo o referido processo seguido por, facultativamente, conversão do produto num sal farmacêuticamente aceitável.

26. Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) tal como foi definido na reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R, R¹ e R² são tal como foram definidos na reivindicação 1 e "Het" é piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo, não substituídos, caracterizado por ou:-

(a) reacção da forma desprotonada de um composto com a fórmula (II) tal como foi definido na reivindicação 1 em que R¹ e R² são tal como foram definidos na reivindicação 1 e "Het¹" é piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo ou triazinilo não substituídos, com um composto com a fórmula (III) tal como foi definido na reivindicação 1 em que R é tal como foi definido na reivindicação 1; ou

(b) reacção de um oxirano com a fórmula (IV) tal como foi definido na reivindicação 5 em que R¹, R² e "Het¹" são tal como foram definidos em (a) com ou um sal básico de 1H-1,2,4-triazole ou com 1H-1,2,4-triazole na presença de uma base; sendo o referido processo (a) ou (b) seguido por, facultativamente, conversão do produto num sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 11 de Agosto de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA