



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 042 T2 2005.12.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 044 193 B1**

(51) Int Cl.7: **C07D 249/08**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 042.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/07480**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 962 376.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/029675**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.11.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.12.2005**

(30) Unionspriorität:

MI972697 05.12.1997 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Zambon Group S.p.A., Vicenza, IT

(72) Erfinder:

**VILLA, Marco, I-20125 Milano, IT; NAPOLETANO,
Mauro, I-20127 Milano, IT; BELLI, Aldo, I-20040
Cornate d'Adda, IT; PONZINI, Francesco, I-20146
Milano, IT; RONDINA, Fabio, I-20133 Milano, IT**

(74) Vertreter:

**WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS,
KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354 Freising**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ANTIMYKOTISCHEN TRIAZOL VERBINDUNGEN**

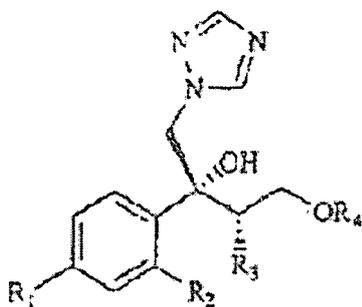
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Azolverbindungen, die antimykotische Aktivität aufweisen.

[0002] Die Verbindungen der Formel I



(I)

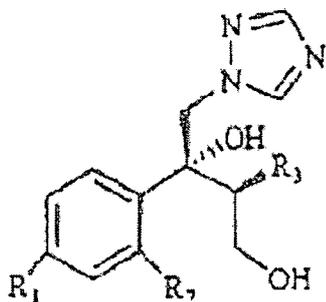
in der R_1 Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

R_2 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

R_3 C_1 - bis C_4 -Alkyl ist,

und R_4 eine C_1 - bis C_5 -Polyfluoralkylgruppe ist, die mindestens zwei Fluoratome und gegebenenfalls andere Halogenatome ausgewählt aus Chlor und Brom enthält; und ihre Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren sind als Antimykotika und Antipilzmittel bekannt.

[0003] Die Patentanmeldung WO 97/31903 (im Namen der Anmelderin) zeigt eine Klasse von Verbindungen, in die jene der obigen Formel I fallen, als Breitbandantimykotika gegen pathogene Pilze bei Mensch und Tier. Diese Verbindungen werden aus dem Intermediat der Formel VII



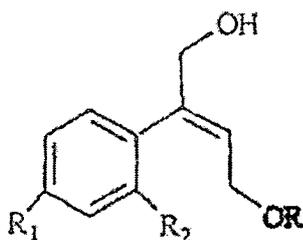
(VII)

erhalten, worin R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, das mit dem geeigneten Polyfluoralkylderivat umgesetzt wird, um die gewünschte Verbindung der Formel I zu liefern.

[0004] Es ist nun ein neues Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel VII gefunden worden, das eine Alternative zu den in dem oben genannten Stand der Technik beschriebenen Synthesewegen bietet.

[0005] Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII wie nachfolgend illustriert.

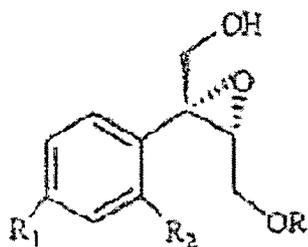
[0006] Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen I geht von dem Olefin der Formel II



(II)

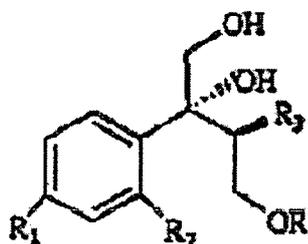
aus, in der R_1 und R_2 wie oben definiert sind und R Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für die Hydroxygruppe ist.

[0007] Diese Verbindung ist als solche in der gleichzeitig anhängigen Patentanmeldung beschrieben und beansprucht, die am gleichen Tag wie die vorliegende Anmeldung von der Anmelderin eingereicht wurde. Sie wird epoxidiert, beispielsweise gemäß der Beschreibung in dem Patent EP-0 046 033 (im Namen der Stanford University), die Titanalkoholat in Gegenwart eines geeigneten Weinsäurederivats und eines organischen Hydroperoxids verwendet, beispielsweise tert.-Butyl- oder Cumylhydroperoxid, oder gemäß der Lehre in Synthesis, 1986, Seite 89. Auf diese Weise wird das Oxiran der Formel III



(III)

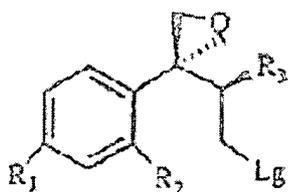
erhalten, wobei R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, das bei Behandlung mit (C₁- bis C₄)-Alkylmagnesiumhalogenid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid, hergestellt gemäß der Beschreibung in Organocopper Reagents: a practical approach, Seite 39, Herausgeber R. I. K. Taylor, das Triol der Formel IV



(IV)

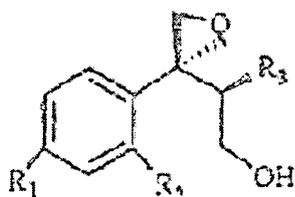
ergibt, wobei R, R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind.

[0008] Das Triol der Formel IV wird mit einem Sulfonsäurechlorid, wie beispielsweise Methansulfonylchlorid oder Tosylchlorid, oder mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Phosphortribromid, Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, und danach mit einer starken Base, beispielsweise NaOH, behandelt, um die Verbindung der Formel V



(V)

zu ergeben, wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und Lg Halogen oder eine OSO₂R^{IV} Gruppe ist, wobei R^{IV} eine (C₁- bis C₄)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls methylen-substituierte Phenylgruppe ist, die einer Reaktion zum Ersetzen der Lg-Abgangsgruppe gemäß bekannten Verfahren unterzogen wird, was die Verbindung der Formel VI



(VI)

ergibt, wobei R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind. Diese wird mit 1,2,4-Triazol in basischem Medium behandelt, um die gewünschte Verbindung der Formel VII zu ergeben.

[0009] EP-0 315 946 offenbart die Herstellung fungizider Azolylderivate, und EP-0 667 346 beschreibt die Herstellung von Azol-Antipilzmitteln.

[0010] Nachfolgend werden Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung gegeben.

Beispiel 1

Synthese von (E)-(2R,3R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3-dihydroxymethyloxiran

[0011] Eine Suspension von zuvor gemahlener 4 A Molekularsieben (2,4 g) und (-)-Diethyltartrat (3,4 g; 16,3 mmol) in Methylenchlorid (150 ml) wurde unter Stickstoff auf -20°C abgekühlt, danach mit Titanisopropylat (3,9 g, 13,6 mmol) und (E)-2-(2,4-Dichlorphenyl)buten-1,4-diol (3,2 g, 13,6 mmol) behandelt. Während die Temperatur auf -20°C gehalten wurde, wurden 2 M tert.-Butylhydroperoxid in Methylenchlorid (13,5 ml, 27 mmol) langsam in etwa 30 Minuten zugefügt, und es wurde weitere 20 Stunden bei -20°C gerührt. Danach wurde 10% Natriumsulfit (35 ml, 28 mmol) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Celitekuchen filtriert und auf das halbe Volumen konzentriert. Es wurde auf 0°C gekühlt, und eine 30% Lösung von Natriumhydroxid (20 ml), gesättigt mit NaCl, zugefügt. Es wurde eine Stunde gerührt. Die Mischung wurde mit 50% H_2SO_4 angesäuert und die organische Phase getrocknet, um 2,9 g Rohprodukt zu ergeben. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat/Methanol 70/30/2) wurden 2,63 g (E)-(2R,3R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3-dihydroxymethyloxiran erhalten (Ausbeute 78%, Enantiomerenüberschuss: 97,8%).

Beispiel 2

Synthese von (E)-(2R,3R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3-dihydroxymethyloxiran

[0012] Ausgehend von 1 g (4,18 mmol) (E)-2-(2,4-Dichlorphenyl)buten-1,4-diol, wobei wie in Beispiel 1 beschrieben vorgegangen wurde, jedoch (-)-Diethyltartrat und Titanisopropylat in Bezug auf (E)-2-(2,4-Dichlorphenyl)buten-1,4-diol in katalytischen Mengen von 6% beziehungsweise 5 molar verwendet wurden und eine längere Reaktionszeit (etwa 70 Stunden) verwendet wurde, wurden 800 mg (E)-(2R,3R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3-dihydroxymethyloxiran (Ausbeute 76,2%; Enantiomerenüberschuss 68%) nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , Ethylacetat : Petrolatum 1 : 1) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, δ = ppm, J = Hz): 2,74 (ddd, 1H, J = 12,2, J = 7,6, J = 5,6); 3,45 (dd, 1H, J = 7,6, J = 2,5); 3,54 (dd, 1H, J = 12,6, J = 6,5); 3,58 (ddd, 1H, J = 12,2, J = 2,5, J = 5,6); 3,88 (dd, 1H, J = 12,6, J = 6,5); 4,89 (t, 1H, J = 5,6); 5,06 (t, 1H, J = 6,5); 7,38 (d, 1H, J = 8,3); 7,45 (dd, 1H, J = 8,3, J = 2,0); 7,6 (d, 1H, J = 2,0).

Beispiel 3

Synthese von (2R,3S)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-trihydroxybutan

[0013] Zu einer Suspension von Kupfer(I)iodid (2,75 g, 14,45 mmol) in trockenem THF (360 ml), die auf -10°C gekühlt war, wurde eine Lösung von 3 M Methylmagnesiumchlorid in THF (48,2 ml, 144,5 mmol) gegeben, dann wurde tropfenweise in etwa einer Stunde eine Lösung von (E)-(2R,3R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-2,3-dihydroxymethyloxiran, erhalten wie in Beispiel 1 oder 2 beschrieben, zugegeben (6 g, 24,1 mmol), wobei die Temperatur auf -10°C gehalten wurde. Die Temperatur wurde bis auf $+5^{\circ}\text{C}$ steigen gelassen, und es wurde 120 Stunden gerührt. Die Mischung wurde in eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid (350 ml) gegossen, die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Ether (100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Lösung von NaCl (200 ml) gewaschen, über trockenem Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , n-Heptan/Ethylacetat 60/40) gereinigt, um 3,75 g (2R,3S)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-trihydroxybutan (Ausbeute 58%, Enantiomerenüberschuss: 97%) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, δ = ppm, J = Hz): 0,55 (d, 3H, J = 7,00); 2,47 (ddq, 1H, J = 6,30, J = 4,80, J = 7,00); 3,38 (ddd, 1H, J = 11,0, J = 4,84, J = 6,30); 3,68 (ddd, 1H, J = 11,0, J = 4,80, J = 4,76); 3,86 (dd, 1H, J = 11,35, J = 4,39); 4,18 (dd, 1H, J = 11,35, J = 6,23); 4,58 (dd, 1H, J = 6,23, J = 4,39); 4,70 (dd, 1H, J = 4,84, J = 4,76); 5,00 (s, 1H); 7,38 (dd, 1H, J = 8,80, J = 2,20); 7,47 (d, 1H, J = 2,20); 7,76 (d, 1H, J = 8,80).

Beispiel 4

Synthese von (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propylmethansulfonat

[0014] Zu einer Lösung von (2R,3S)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-1,2,4-trihydroxybutan, erhalten wie in Beispiel 3 (1 g, 3,77 mmol), in Pyridin (20 ml) wurde bei einer Temperatur von 15°C unter Rühren in etwa 30 Minuten Methansulfonylchlorid (0,91 g, 7,92 mmol) gegeben, danach wurde das Rühren bei 15°C 20 Stunden fortgesetzt. Zu der Reaktionsmischung wurde eine 10 N Lösung von Natriumhydroxid (2 ml, 20 mmol) gege-

ben, und das Ganze wurde unter Rühren eine Stunde auf 35°C erwärmt. Danach wurde in Eis (etwa 80 g) gegossen, mit 50% H₂SO₄ (etwa 35 ml) angesäuert und zwei Mal mit Methylenchlorid (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet. Das Rohmaterial (1,23 g) wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂, n-Heptan/Ethylacetat 85/15) gereinigt, um 0,96 g (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propylmethansulfonat (Ausbeute 78%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO, δ = ppm, J = Hz): 0,94 (d, 3H, J = 7,03); 2,50 (ddq, 1H, J = 6,40, J = 6,10, J = 7,00); 2,82 (d, 1H, J = 4,40); 3,19 (s, 3H); 3,24 (d, 1H, J = 4,40); 4,1 (dd, 1H, J = 10,25, J = 6,10); 4,12 (dd, 1H, J = 10,25, J = 6,40); 7,46 (m, 3H); 7,66 (d, 1H, J = 1,65).

Beispiel 5

Synthese von (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propanol

[0015] Zu einer Lösung von (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propylmethansulfonat, das wie in Beispiel 4 beschrieben erhalten wurde, (0,9 g, 2,77 mmol) in DMF (12 ml) wurden Kaliumacetat (710 mg, 7,25 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (45 mg, 0,14 mmol) gegeben, danach 4 Stunden auf 75°C erwärmt. Eine weitere Portion Tetrabutylammoniumiodid (45 mg, 0,14 mmol) wurde zugegeben, und es wurde insgesamt 18 Stunden bei 75°C gerührt. Nach Abkühlen auf 20°C wurde Wasser (1 ml) und 30% NaOH (0,4 ml, 4 mmol) zugegeben, und das Rühren wurde bei 20°C eine Stunde aufrechterhalten. Es wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Ether (20 ml) extrahiert. Nach Trennung der Phasen wurde über trockenem Na₂SO₄ wasserfrei gemacht und getrocknet. Das Rohmaterial (0,7 g) wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 85/15) gereinigt, um 0,57 g (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propanol (Ausbeute 83%) zu ergeben.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO, δ = ppm, J = Hz): 0,83 (d, 3H, J = 6,80); 2,15 (ddq, 1H, J = 6,60, J = 6,10, J = 6,80); 2,72 (d, 1H, J = 4,70); 3,17 (ddd 1H, J = 11,0, J = 6,60, J = 5,30); 3,22 (d, 1H, J = 4,70); 3,38 (ddd, 1H, J = 11,0, J = 6,10, J = 5,30); 4,8 (t, 1H, J = 5,30); 7,43 (s, 2H); 7,61 (s, 1H).

Beispiel 6

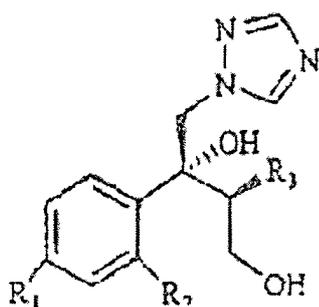
Synthese von (2R,3S)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,4-butandiol

[0016] Zu einer Lösung von 1,2,4-Triazol (0,65 g, 9,4 mmol) in DMF (7 ml) wurde portionsweise bei 15 bis 20°C 60% NaH (370 mg, 9,4 mmol) gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde bis zum vollständigen Auflösen weitergerührt. Eine Lösung von (2R)-2-[(2R)-2-(2,4-Dichlorphenyl)oxiranyl]-1-propanol, das wie in Beispiel 5 beschrieben erhalten wurde, (0,62 g, 2,34 mmol) in DMF (2,5 ml) wurde zugefügt und zwei Stunden auf 125°C erwärmt. Die Mischung wurde gekühlt, mit Wasser (50 ml) verdünnt und zwei Mal mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (30 ml) gewaschen, über trockenem Na₂SO₄ wasserfrei gemacht, danach getrocknet. Das Rohmaterial (0,7 g) wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat/Methanol 70/30/10) gereinigt, um 0,57 g (2R,3S)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-3-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,4-butandiol (Ausbeute 77%) zu ergeben, danach wurde aus Isopropylether/Toluol 8/2 umkristallisiert, Schmelzpunkt 115 bis 116°C, Enantiomerenüberschuss: 97%.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO, δ = ppm, J = Hz): 0,56 (d, 3H, J = 7,00); 2,86 (ddg, 1H, J = 5,60, J = 5,30, J = 7,00); 3,58 (ddd, 1H, J = 11,00, J = 5,30, J = 5,00); 3,83 (ddd, 1H, J = 11,00, J = 5,60, J = 5,00); 4,78 (d, 1H, J = 4,60); 5,05 (t, 1H, J = 5,00); 5,2 (d, 1H, J = 4,60); 5,63 (s, 1H); 7,2 (dd, 1H, J = 8,60, J = 2,20); 7,36 (d, 1H, J = 8,60); 7,47 (d, 1H, J = 2,20); 7,7 (s, 1H); 8,25 (s, 1H).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel VII

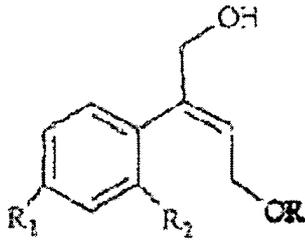


(VII)

in der R₁ Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

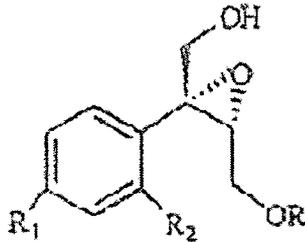
R_2 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

R_3 C_1 - bis C_4 -Alkyl ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein Olefin der Formel II



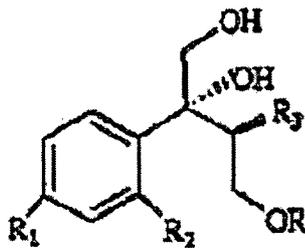
(II)

in der R_1 und R_2 wie oben definiert sind und R Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für die Hydroxygruppe ist, unter Bildung des Oxirans III



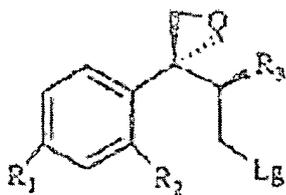
(III)

epoxidiert wird, wobei R, R_1 und R_2 wie oben definiert sind, das bei Behandlung mit (C_1 - bis C_4)-Alkylmagnesiumumhalogenid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid ein Triol der Formel IV



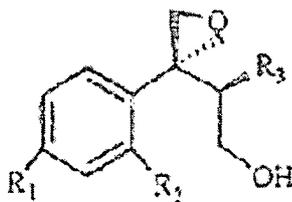
(IV)

ergibt, wobei R, R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, und dadurch gekennzeichnet ist, dass das Triol der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid oder mit einem Halogenierungsmittel, danach mit einer starken Base behandelt wird, um die Verbindung der Formel V



(V)

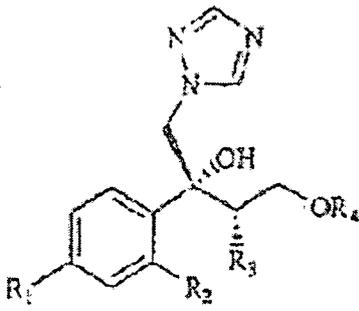
zu ergeben, wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind und Lg Halogen oder eine OSO_2R^{IV} Gruppe ist, wobei R^{IV} eine (C_1 - bis C_4)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls methylsubstituierte Phenylgruppe ist, die einer Reaktion zum Ersetzen der Lg-Abgangsgruppe unterzogen wird, was die Verbindung der Formel VI



(VI)

ergibt, wobei R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind, die mit 1,2,4-Triazol in basischem Medium behandelt wird und die Verbindung der Formel VII ergibt.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der Formel I



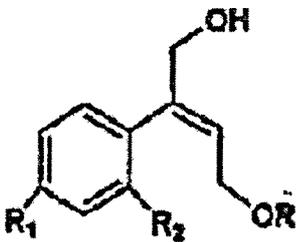
in der R_1 Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

R_2 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl ist;

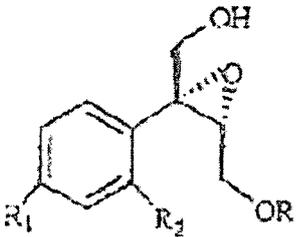
R_3 C_1 - bis C_4 -Alkyl ist,

und R_4 eine C_1 - bis C_5 -Polyfluoralkylgruppe ist, die mindestens zwei Fluoratome und gegebenenfalls andere Halogenatome ausgewählt aus Chlor und Brom enthält;

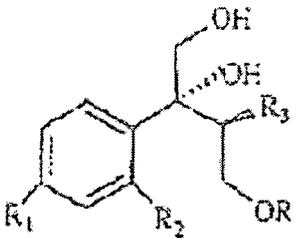
und ihrer Salze mit pharmazeutisch annehmbarer Säure, dadurch gekennzeichnet, dass ein Olefin der Formel II



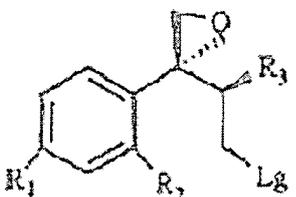
in der R_1 und R_2 wie oben definiert sind und R Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für die Hydroxygruppe ist, unter Bildung des Oxirans III



epoxidiert wird, wobei R, R_1 und R_2 wie in Anspruch 1 definiert sind, das bei Behandlung mit (C_1 - bis C_4)-Alkylmagnesiumhalogenid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid ein Triol der Formel IV

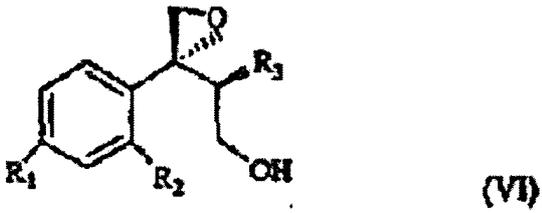


ergibt, wobei R, R_1 , R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, und dadurch gekennzeichnet ist, dass das Triol der Formel IV mit einem Sulfonsäurechlorid oder mit einem Halogenierungsmittel, danach mit einer starken Base behandelt wird, um die Verbindung der Formel V

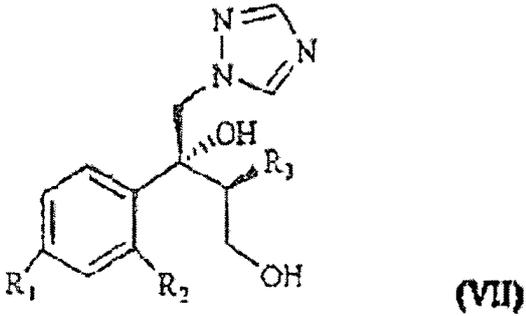


zu ergeben, wobei R_1 , R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind und Lg Halogen oder eine OSO_2R^{IV} Gruppe

ist, wobei R^{IV} eine (C_1 - bis C_4)-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls methylsubstituierte Phenylgruppe ist, die einer Reaktion zum Ersetzen der Lg-Abgangsgruppe unterzogen wird, was die Verbindung der Formel VI



ergibt, wobei R_1 , R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, die mit 1,2,4-Triazol in basischem Medium behandelt wird und die Verbindung der Formel VII



ergibt, in der R_1 , R_2 und R_3 wie in Anspruch 1 definiert sind, die mit dem geeigneten Polyfluoralkylderivat umgesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen