



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 260**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05811302 .8**

96 Fecha de presentación : **29.11.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1818332**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.08.2007**

54 Título: **Proceso para producir un derivado de epoxitriazol.**

30 Prioridad: **30.11.2004 JP 2004-345719**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.06.2011**

73 Titular/es:  
**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED**  
**27-1, Shinkawa 2-chome**  
**Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es: **Ishibashi, Taro;**  
**Muraoka, Hideo y**  
**Mizuno, Tadashi**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 361 260 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

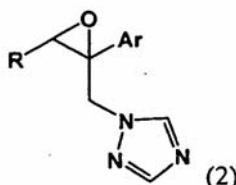
Proceso para producir un derivado de epoxitriazol

5 **Campo técnico**

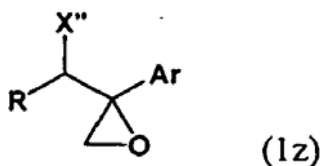
Esta invención se refiere a un intermedio sintético para un compuesto de triazol que es útil como agente anti-fúngico, especialmente un derivado de epoxitriazol, y a un proceso para producir su intermedio.

10 **Técnicas anteriores**

Un derivado de epoxitriazol representado por medio de la fórmula (2):



15 (en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-12 y Ar representa un grupo aromático sustituido de manera opcional por un átomo(s) de halógeno o un grupo(s) trifluorometilo), es un intermedio sintético para un compuesto de triazol que resulta útil como agente anti-fúngico (por ejemplo, JP-H05-230038A, JP-H04-356471A). Se sabe que el derivado de epoxitriazol se prepara por medio de un proceso que comprende la etapa de preparar un compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1z):



20 (en la que "X" representa un grupo hidróxido protegido de manera opcional o un grupo saliente, y R y Ar son como se ha definido anteriormente), y hacerlo reaccionar con 1,2,4-triazol en presencia de una base.

25 Por ejemplo, se propone un proceso de reacción usando una base que evita el agua tal como un hidruro de sodio y terc-butóxido de potasio (por ejemplo, JP-H04-74168A, WO2004/000826A, JP-2001-48873A, WO99/29675A, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1992, Vol. 40, N° 2, p. 562-564), un proceso de reacción en un disolvente aprótico tal como sulfóxido de dimetilo y N,N-dimetilformamida que disuelve carbonato de potasio, hidróxido de potasio o similar (por ejemplo, WO2004/018486A, JP-H05-213906A, Heterocycles, 1998, Vol. 49, p. 181-190) y a un proceso de reacción que usa una sal sólida de metal de 1,2,4-triazol preparada a partir de una base y 1,2,4-triazol.

35 En el proceso que usa la base que evita el agua, se requiere un disolvente anhidro para la reacción y el proceso debe estar estrictamente controlado en cuanto a humedad, ya que la base evita el agua. Además, incluso en el proceso de reacción en el disolvente aprótico que disuelve carbonato de potasio, hidróxido de potasio o similar, se requiere una base anhidra y un disolvente anhidro. Además, en el proceso de reacción que usa una sal sólida de metal de 1,2,4-triazol, se requiere que la sal de metal de 1,2,4-triazol de sea preparada a partir de una base y que 1,2,4-triazol se aislado con antelación, y las etapas que incluyen filtración y transporte de polvos o de la suspensión resultan problemáticas.

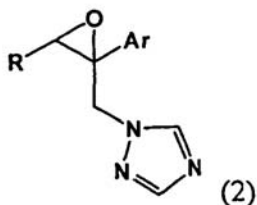
40 **Divulgación de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para producir un derivado de epoxitriazol (2), que resulta ventajoso en la industria y que no requiere ni el uso de materiales que evitan el agua ni de materiales anhidros o de procedimientos problemáticos de preparación y aislamiento de la sal de metal de 1,2,4-triazol.

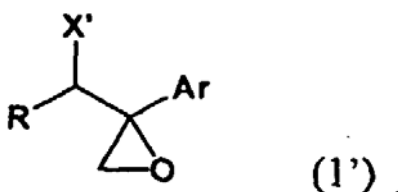
45 Los presentes inventores han estudiado con empeño para resolver estos problemas y han completado la presente invención.

Concretamente, la invención incluye lo siguiente:

50 <1> Un proceso para producir un derivado de epoxitriazol representado por medio de la fórmula(2):

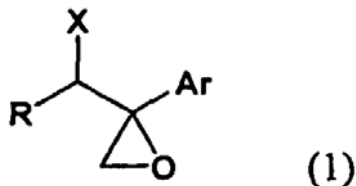


- 5 (en la que R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
(en lo sucesivo, denominado como derivado de epoxitriazol (2) según sea el caso) que comprende una etapa que incluye la reacción de un derivado de epóxido representado por medio de la fórmula (1'):

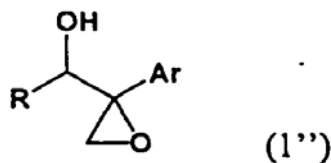


- 10 (en el que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-12 y Ar representa un grupo aromático sustituido de manera opcional por un átomo(s) de halógeno o un grupo(s) trifluorometilo, y X' representa un grupo hidróxido o un grupo saliente), (en lo sucesivo, referido como derivado de epóxido (1') según sea el caso) con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua.

<2> El proceso descrito en <1>, en el que el derivado epóxido (1') es un compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1):



- 15 (en el que X representa un grupo saliente, y R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
(en lo sucesivo, denominado compuesto de epóxido (1) según sea el caso).
- 20 <3> El proceso descrito en <2>, en el que el grupo saliente es  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  (en el que  $\text{R}^2$  representa de manera opcional un grupo alquilo C1-12 o de manera opcional un grupo aromático sustituido).
- <4> El proceso descrito en <3>, en el que  $\text{R}^2$  es un grupo metilo.
- 25 <5> El proceso descrito en una cualquiera de <2> a <4>, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.
- <6> El proceso descrito en <5>, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o 2,5-difluorofenilo.
- 30 <7> El proceso descrito en una cualquiera de <2> a <6>, en el que R es un grupo metilo.
- <8> El proceso descrito en una cualquiera de <2> a <7>, en el que la base es al menos una que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal de las tierras raras, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.
- 35 <9> El proceso descrito en <8>, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio en el menos uno que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.
- 40 <10> El proceso descrito en <3>, en el que el compuesto de epóxido (1), en el que X es un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  (en el que  $\text{R}^2$  es como se ha definido anteriormente), se obtiene por medio de reacción de un compuesto de epóxido representado por la fórmula (1'')



(en el que R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
(en lo sucesivo, denominado como compuesto de epóxido (1'') según sea el caso) con un haluro de sulfonilo representado por la fórmula (6):

5



(en la que Y' representa un átomo de cloro o un átomo de bromo y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente), (en lo sucesivo, denominado haluro de sulfonilo (6) según sea el caso) o anhídrido sulfónico representado por la fórmula (7):

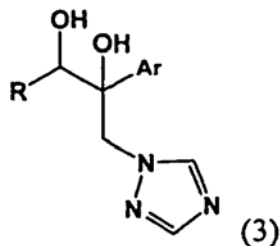
10



(en la que R<sub>2</sub> es como se ha definido anteriormente),  
(en lo sucesivo, denominado anhídrido sulfónico según sea el caso).

15

<11> El proceso descrito en <1>, en el que el derivado de epóxido (1'') es el derivado de epóxido (1''), la etapa proporciona un compuesto de dihidróxido representado por medio de la fórmula (3):



(en la que R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
(en lo sucesivo, denominado como compuesto de dihidróxido (3) según el caso) y además el proceso comprende una etapa de reacción del compuesto de dihidróxido (3) con un compuesto representado por medio de la fórmula (5):

20



25

(en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C1-12 opcionalmente sustituido o un grupo aromático opcionalmente sustituido e Y representa un átomo de cloro o un átomo de bromo), (en lo sucesivo, denominado como compuesto (5) según sea el caso) en presencia de una base.

<12> El proceso descrito en <11>, en el que el derivado de epoxitriazol (2) es un isómero ópticamente activo.

30

<13> El proceso descrito en <11> o <12>, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.

<14> El proceso descrito en <13>, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o 2,5-difluorofenilo.

35

<15> El proceso descrito en una cualquiera de <11> a <14>, en el que R es un grupo metilo.

<16> El proceso descrito en una cualquiera de <11> a <16>, en el que la base para la etapa de reacción con 1,2,4-triazol es al menos uno que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

40

<17> El proceso descrito en <16>, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio en el hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

45

<18> El proceso descrito en una cualquiera de <11> a <17>, en el que la base para la etapa de reacción del compuesto de hidróxido representado por medio de la fórmula (3) con el compuesto representado por la fórmula (5) es al menos uno que se escoge en el grupo que consiste en amina orgánica, hidróxido de metal alcalino y carbonato de metal alcalino.

<19> El proceso descrito en <18>, en el que la amina orgánica es trietilamina o piridina y el metal alcalino para el hidróxido de metal alcalino y el carbonato de metal alcalino es sodio o potasio.

5 <20> El proceso para producir el compuesto de dihidróxido (3) que comprende hacer reaccionar el compuesto de epóxido (1'') con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua.

<21> El proceso descrito en <20>, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.

10 <22> El proceso descrito en <21>, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o un grupo 2,5-difluorofenilo.

<23> El proceso descrito en una cualquiera de <20> a <22>, en el que R es un grupo metilo.

15 <24> El proceso descrito en una cualquiera de <20> a <23>, en el que la base es al menos uno que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

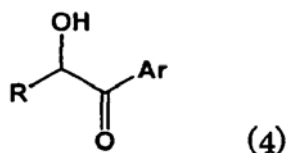
20 <25> El proceso descrito en <24>, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio en el hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

#### Mejor forma de llevar a cabo la invención

25 La presente invención se explica con detalle a continuación.

Haciendo reaccionar el derivado de epóxido (1') con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua, se obtiene el derivado de epoxitriazol (2) en el caso de que X' sea el grupo saliente, concretamente que el derivado de epóxido (1') sea el compuesto de epóxido (1), y se obtiene el compuesto de hidróxido (3) en el caso de que X' sea un grupo hidróxido, concretamente que el derivado de epóxido (1') sea el compuesto de epóxido (1''). Además, se puede obtener el derivado de epoxitriazol (2) haciendo reaccionar a este compuesto de dihidróxido (3) con el compuesto (5) en presencia de una base.

35 En la presente invención, se puede preparar el derivado de epóxido (1') de acuerdo con los métodos descritos en los documentos JP-H05-154377A, WO2004/000826A y similares. Por ejemplo, se puede obtener el compuesto de epóxido (1''), en el que X' es un grupo hidróxido, preparando un derivado de éster de lactato o un derivado de lactamida que da lugar a un compuesto aromático de cetona representado por medio de la fórmula (4):



40 (en la que R y Ar son como se ha definido anteriormente), a través de la reacción con un reactivo de Grignard y posteriormente sometiendo el compuesto aromático de cetona a epoxidación por medio de un haluro de trimetilsulfoxonio.

45 Además, se puede obtener el compuesto de epóxido (1), en el que X' es un grupo saliente, por medio de conversión del grupo de hidróxido del compuesto de epóxido (1'') anteriormente mencionado en un grupo saliente X.

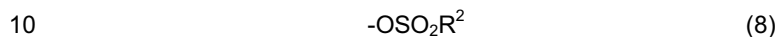
R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-12, y ejemplos del grupo alquilo incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo iso-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo, grupo ciclohexilo, grupo heptilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decilo, grupo undecilo y grupo dodecilo. Los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y terc-butilo resultan preferidos y el grupo metilo resulta más preferido.

55 Ar es un grupo aromático, un grupo aromático sustituido por un átomo(s) de halógeno o un grupo aromático sustituido por un grupo(s) trifluorometilo, y ejemplos de átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo. El átomo de flúor es preferido.

Ejemplos típicos de Ar incluyen un grupo fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-

diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo y 4-(trifluorometil)fenilo. Se prefieren los grupos 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo y 4-(trifluorometil)fenilo. Más preferibles son los grupos 2,4-difluorofenilo y 2,5-difluorofenilo.

Ejemplos del grupo saliente X y X' incluyen átomos de halógeno y un grupo representado por medio de la fórmula (8):



(en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C1-12 opcionalmente sustituido o un grupo aromático opcionalmente sustituido).

15 Ejemplos típicos de átomo de halógeno incluye átomo de cloro y átomo de bromo. Ejemplos típicos de grupo alquilo C1-12 de R<sup>2</sup> incluyen grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Se prefieren grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y terc-butilo, y se prefiere más el grupo metilo. Ejemplos de grupo aromático de R<sup>2</sup> incluyen los mismo ejemplos que para Ar mencionados anteriormente.

20 Ejemplos de grupo alquilo sustituido incluyen grupos alquilo sustituidos con fenilo tales como grupo bencilo, 2-feniletilo y 1-feniletilo; y grupos fluoroalquilo tales como grupo trifluorometilo y pentafluoroetilo. Ejemplos de grupo arilo sustituido incluyen grupo metilfenilo y grupo etilfenilo.

25 Los ejemplos representados por la fórmula (8) incluyen grupo metilbencenosulfonilóxido, bencenosulfonilóxido, metanosulfonilóxido, bencilsulfonilóxido y trifluorometanosulfonilóxido. Se prefieren los grupos 4-metilbencenosulfonilóxido y metanosulfonilóxido, y se prefiere más el grupo metanosulfonilóxido.

Ejemplos de R<sup>1</sup> del compuesto (5) incluyen los mismos ejemplos que se han mencionado para R<sup>2</sup>.

30 El derivado de epóxido (1'), compuesto de epóxido (1) y compuesto de epóxido (1'') incluyen todos compuestos activos ópticamente y sus mezclas que puedan existir (por ejemplo, racemato, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros).

35 El derivado de epoxitriazol (2) tiene un anillo 1,2,4-triazol y puede ser en forma de sal. Ejemplos incluyen aditivos con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético y metanosulfónico.

40 **Proceso para producir el derivado de epoxitriazol (2) a partir del compuesto de epóxido (1) (en lo sucesivo, denominado Proceso A según sea el caso).**

Se puede producir el derivado de epóxido (2) haciendo reaccionar el compuesto de epóxido (1) con 1,2,4-triazol en presencia de una base y de agua.

45 La basa usada para la reacción no se encuentra restringida con la condición de que se pueda disolver en agua, en el disolvente o disolvente de reacción descrito anteriormente, y se prefieren hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo. Ejemplos típicos del hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, y ejemplos típicos de hidróxido de metal alcalino térreo incluyen hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. Ejemplos típicos de carbonato de metal alcalino incluyen carbonato de sodio y carbonato de potasio, y ejemplos típicos de carbonato de metal alcalino térreo incluyen carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Se prefieren hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Hidróxido de sodio e hidróxido de potasio son más preferidos.

55 Normalmente, la cantidad de base es de 0,3 a 1,3 moles, preferentemente de 0,5 a 1,1 moles, más preferentemente de 0,8 a 1,0 mol por cada 1 mol de 1,2,4-triazol, con vistas a evitar el sobrante de 1,2,4-triazol y a evitar la disminución de rendimiento o la calidad de la reacción secundaria.

60 Normalmente, la cantidad de 1,2,4-triazol es de 0,8 a 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, más preferentemente de 1,1 a 2 moles por cada 1 mol de compuesto de epóxido (1) con vistas al rendimiento y a los costes.

Normalmente, la cantidad de agua es de 5 a 50 moles, preferentemente de 10 a 30 moles por cada 1 mol del compuesto de epóxido (1).

65 Se puede usar cualquier disolvente con la condición de que no inhiba la reacción. También se puede usar agua

como disolvente. En particular, preferentemente, se usa una mezcla de disolvente de agua y un disolvente orgánico. Cuando el disolvente mixto es agua con un disolvente orgánico, el sistema de reacción puede ser homogéneo o se pueden separar las fases en la reacción.

5 Ejemplos de disolvente incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano (THF), éter de metilo y terc-butilo, 1,4-dioxano, éter de dimetilo y dietilenglicol (diglyme), éter de dimetilo y etilenglicol, 1,3-dioxolano y 2-  
 10 metiltetrahidrofurano; disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulfolano, N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), hexametilfosforamida (HMPA), nitrobenzono, disulfuro de carbono, acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de  
 15 hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y 2-clorotolueno; disolventes de hidrocarburo tales como hexano, ciclohexano, heptano, tolueno y xileno; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol, etilenglicol y dietilenglicol; y disolventes de cetona tales como acetona, metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIBK) y ciclohexanona. Entre ellos, se prefieren THF, DMF, DMSO, tolueno, metanol, etanol, iso-propanol y acetona, y se prefieren más DMF, DMSO e iso-propanol.

Normalmente, la cantidad de disolvente es 0,5 l a 30 l, preferentemente de 0,8 l a 25 l, más preferentemente de 1 l a 20 l por cada 1 kg de compuesto de epóxido (1).

20 Además, con el fin de acelerar la reacción, también se pueden añadir los denominados catalizadores de transferencia de fase tales como sales de tetraalquilamonio (por ejemplo, bromuro de octadeciltrimetilamonio, sulfato de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio) y sales de trialquilbencilamonio (por ejemplo, bromuro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio).

25 El orden de adición o adición gota a gota de cada reactivo del compuesto de epóxido (1), base, 1,2,4-triazol, agua y disolvente no se encuentra restringido. Por ejemplo, se lleva a cabo un método de adición gota a gota de una mezcla de base, 1,2,4-triazol y agua sobre una disolución de compuesto de epóxido (1) y disolvente, o se lleva a cabo un método de adición gota a gota de una disolución acuosa de base sobre una mezcla del compuesto de epóxido (1),  
 30 1,2,4-triazol y disolvente.

La temperatura de reacción depende del tipo de disolvente usado en la reacción, y normalmente es de -20 ° a +150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, más preferentemente de 20 a 90 °C.

35 El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y de la concentración del compuesto de epóxido (1) y normalmente es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 15 horas, más preferentemente de 3 a 10 horas.

40 El derivado de epoxitriazol producido (2) se puede aislar y purificar por medio de la adopción de procedimientos convencionales de purificación y análisis tales como extracción, separación de fases, lavado, concentración, cristalización, cromatografía en columna y re-cristalización. También se puede proporcionar el derivado de epoxitriazol (2) sin purificación para una reacción que deriva en la obtención de un medicamento objetivo.

**Proceso de producción del compuesto de dihidróxido (3) a partir del compuesto de epóxido (1") (en lo sucesivo, denominado Proceso B según sea el caso).**

45 Se puede producir el compuesto de hidróxido (3) por medio de la reacción del compuesto de epóxido (1") con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua.

50 La base usada para la reacción no se encuentra restringida con la condición de que se pueda disolver en un disolvente o en el disolvente de reacción descrito anteriormente, y se prefieren hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo. Ejemplos típicos de hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, y ejemplos típicos de hidróxido de metal alcalino térreo incluyen hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. Ejemplos típicos de carbonato de metal alcalino incluyen carbonato de sodio y carbonato de potasio, y ejemplos típicos de carbonato de metal alcalino térreo incluyen carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Se prefieren hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Se prefieren más hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

60 Normalmente, la cantidad de base es de 0,01 a 1 mol, preferentemente de 0,05 a 0,8 moles, más preferentemente de 0,1 a 0,5 moles por cada 1 mol de 1,2,4-triazol con vistas a la velocidad de reacción, evitando el 1,2,4-triazol sobrante y evitando la disminución del rendimiento o la calidad de la reacción secundaria.

65 Normalmente, la cantidad de 1,2,4-triazol es de 0,8 a 5 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, más preferentemente de 1,1 a 2 moles por cada 1 mol de compuesto de epóxido (1") con vistas al rendimiento y a los costes.

Normalmente, la cantidad de agua es de 1 a 30 moles, preferentemente de 2 a 20 moles por cada 1 mol de compuesto de epóxido (1").

5 Se puede usar cualquier disolvente con la condición de que no inhiba la reacción. También se puede usar agua como disolvente. En particular, preferentemente, en la práctica se usa un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico. Cuando se usa el disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, el sistema de reacción puede ser homogéneo o se pueden separar las fases de la reacción.

10 Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano (THF), éter de metilo y terc-butilo, 1,4-dioxano, éter de dimetilo y dietilenglicol (diglyme), éter de dimetilo y etilenglicol, 1,3-dioxolano y 2-metiltetrahidrofurano; disolventes apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulfolano, N-metil-2-pirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), hexametilfosforamida (HMPA), nitrobenzoceno, disulfuro de carbono, acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y 2-clorotolueno; 15 disolventes de hidrocarburo tales como hexano, ciclohexano, heptano, tolueno y xileno; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol, etilenglicol y dietilenglicol; y disolventes de cetona tales como acetona, metil etil cetona (MEK), metil isobutil cetona (MIBK) y ciclohexanona. Entre ellos, se prefieren THF, DMF, DMSO, tolueno, metanol, etanol, iso-propanol y acetona, y se prefieren más DMF, DMSO e iso-propanol.

20 Normalmente, la cantidad de disolvente es de 0,5 l a 30 l, preferentemente de 0,8 l a 25 l, más preferentemente de 1 l a 20 l por cada 1 kg de compuesto de epóxido (1").

25 El orden de adición o adición gota a gota de cada reactivo del compuesto de epóxido (1"), base, 1,2,4-triazol, agua y disolvente no se encuentra restringido. Por ejemplo, se lleva a cabo un método de adición gota a gota de una mezcla de base, 1,2,4-triazol y agua sobre una disolución de compuesto de epóxido (1) y disolvente, o se lleva a cabo un método de adición gota a gota de una disolución acuosa de base sobre una mezcla del compuesto de epóxido (1"), 1,2,4-triazol y disolvente.

30 La temperatura de reacción depende del tipo de disolvente usado en la reacción, y normalmente es de -20 ° a +150 °C, preferentemente de 0 a 100 °C, más preferentemente de 20 a 90 °C.

35 El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y de la concentración del compuesto de epóxido (1") y normalmente es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 15 horas, más preferentemente de 3 a 10 horas.

40 El compuesto de dihidróxido producido (3) se puede someter a un procedimiento convencional de análisis, por ejemplo, vertido del líquido de reacción en agua, separación de fases, y posteriormente lavado, secado y concentración de la fase orgánica y se posteriormente se puede introducir el producto en el siguiente Proceso C como tal. De manera opcional, el producto se puede purificar por medio de cromatografía en columna de gel de sílice o por medio de re-cristalización.

**Proceso para producir el derivado de epoxitriazol (2) a partir del compuesto de dihidróxido (3) (en lo sucesivo, denominado Proceso C según sea el caso).**

45 Se puede producir un derivado de epoxitriazol (2) haciendo reaccionar el compuesto de dihidróxido (3) con el compuesto (5) en presencia de una base.

50 Normalmente, la cantidad de compuesto (5) es de 0,8 a 3 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, más preferentemente de 1 a 1,5 moles por cada 1 mol del compuesto de epóxido (1") con vistas al rendimiento y a la disminución de la reacción secundaria.

55 Ejemplos de la base usada para el Proceso C incluyen aminas terciarias alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, 2,6-lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y resinas básicas de intercambio iónico tales como Amberlite IRA-67 y Amberlite IRA-900. En lo sucesivo, las aminas terciarias alifáticas anteriormente mencionadas y las aminas aromáticas también se pueden denominar aminas orgánicas según sea el caso. Se prefieren trietilamina, piridina e hidróxido de sodio, y en especial, se prefieren más trietilamina e hidróxido de sodio. Las bases se pueden usar solas o en forma de mezcla 60 de dos o más, o se pueden usar mediante adición de dos o más de forma intermitente.

65 Normalmente la cantidad de base para el Proceso C es de 2 a 8 moles, preferentemente de 3 a moles por cada 1 mol del compuesto (5) con vistas a la velocidad de reacción, evitando el sobrante del compuesto de hidróxido (3) y la disminución de la reacción secundaria.

Se puede usar cualquier disolvente con la condición de que no inhiba la reacción. Ejemplos de disolvente incluyen



disolventes de hidrocarburo halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-dicloro-tolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,5-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno y monofluorobenceno; disolventes de hidrocarburo tales como nitrobenzoceno y tolueno; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo y propionitrilo; disolventes de éter tales como éter de metilo y terc-butilo, éter de dimetilo y etilenglicol, éter de dimetilo y dietilenglicol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,3-dioxolano y 1,4-dioxano; y disolventes de azufre tales como disulfuro de carbono. Se prefiere tolueno. El disolvente puede ser una mezcla que contiene dos o más disolventes mencionados anteriormente, en los que cualquier proporción de mezcla se encuentra disponible.

Normalmente, la cantidad de disolvente es de 0,5 l a 30 l, preferentemente de 0,8 l a 25 l, más preferentemente de 1 l a 20 l por cada 1 kg de compuesto de epóxido (1'') que es la materia prima.

El orden de adición de los reactivos no se encuentra restringido. Por ejemplo, se lleva a cabo un método de adición del compuesto de dihidróxido (3) y una base a un disolvente, y posteriormente se añade el compuesto (5) sobre ellos, o se lleva a cabo un método de adición del compuesto (3) y del compuesto (5) a un disolvente, y posteriormente se añade una base a ellos.

La temperatura de reacción depende de las materias primas y de la proporción usada de las mismas en la reacción, y normalmente es de -30 a +80 °C, preferentemente de -10 a +60 °C, más preferentemente de -5 a +35 °C.

El tiempo de reacción depende de la cantidad de materias primas, y normalmente es de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 10 horas.

El derivado de epoxitriazol (2) producido por medio del Proceso C se puede someter a procedimientos convencionales de purificación y análisis, por ejemplo, extracción, separación de fases, lavado, concentración, cristalización, cromatografía en columna y re-cristalización. También se puede proporcionar el derivado de epoxitriazol (2) sin purificación para una reacción que deriva en la obtención de un medicamento objetivo.

Los derivados de epoxitriazol obtenidos (2) incluyen todos los compuestos activos ópticamente y las mezclas de ellos (por ejemplo, racemato, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros) que puedan existir. Ejemplo típicos incluyen (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2R, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2S, 3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2S, 3R)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2S, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2S, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano, (2R, 3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano y (2R, 3R)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano. Se prefiere (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano y (2R, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano. Estos se pueden producir adoptando cualquier método de derivación química a partir del isómero óptico del compuesto de epóxido (1'); preparando mediante el uso de mezclas de isómeros ópticos (por ejemplo, racemato, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros) del compuesto de epóxido (1') y a continuación resolución óptica, re-cristalización y similar; y similar.

El derivado de epoxitriazol (2) se puede derivar hasta un compuesto de triazol que es útil como agente anti-fúngico de acuerdo con los métodos descritos en los documentos JP-H04-356471A, JP-H05-230038A y similares.

Producción de ejemplos del compuesto de epóxido (1)

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto de epóxido se puede producir convirtiendo el grupo hidróxido del compuesto de epóxido (1'') en un grupo saliente X.

Se explica haciendo referencia al caso de que el grupo saliente X se  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  como se muestra a continuación.

Por ejemplo, el compuesto de epóxido (1) en el que X es  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  se puede producir de forma fácil haciendo reaccionar el compuesto de epóxido (1'') con el haluro de sulfonilo (6) o el anhídrido sulfónico (7).

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

Ejemplos de bases alifáticas incluyen aminas terciarias alifáticas tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropilamina y N-metilmorfolina; aminas aromáticas tales como piridina, picolina, 2,6-lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio; y resinas básicas de intercambio iónico tales como Amberlite IRA-67 y Amberlite IRA-900. Se prefieren trietilamina y carbonato de sodio, y se prefiere más trietilamina.

Normalmente, la cantidad de base es de 0,8 a 3 moles, preferentemente de 1 a 2 moles, más preferentemente de 1 a 1,5 moles por cada 1 mol de haluro de sulfonilo (6) o de anhídrido sulfónico (7) (en lo sucesivo, denominado haluro de sulfonilo y en el caso de que estos no se distingan uno de otro) con vistas a la velocidad de reacción y a una disminución de la reacción secundaria y de los costes.

Se puede usar cualquier disolvente con la condición de que no inhiba la reacción. Ejemplos del disolvente incluyen cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorobuteno, 3-clorobuteno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno y monofluorobenceno, nitrobenzoceno, disulfuro de carbono, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, éter de metilo y terc-butilo, éter dimetilo y etilenglicol, éter de dimetilo y dietilenglicol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,3-dioxolano y 1,4-dioxano. El disolvente puede ser una mezcla que contenga dos o más disolventes, en los que cualquier proporción de mezcla se encuentra disponible.

Normalmente, la cantidad de disolvente es de 0,5 l a 30 l, preferentemente de 0,8 l a 25 l, más preferentemente de 1 l a 20 l por cada 1 kg de compuesto de epóxido (1").

La temperatura de reacción depende de las materias primas y de su proporción usada en la reacción, y es normalmente de -30 a +80 °C, preferentemente de -10 a +60 °C, más preferentemente de -5 a +35 °C. El tiempo de reacción depende de la cantidad de materias primas, y es normalmente de 0,5 a 10 horas, preferentemente de 1 a 5 horas.

El orden de adición de los reactivos no se encuentra restringido. Por ejemplo, se lleva a cabo un método de adición del compuesto de epóxido (1") y una base sobre un disolvente, y posteriormente adición de haluro de sulfonilo sobre ellos, o se lleva a cabo un método de adición del compuesto de epóxido (1") y haluro de sulfonilo sobre un disolvente, y a continuación adición de una base sobre ellos.

La presente invención se puede explicar con más detalle por medio de los ejemplos siguientes; no obstante, no se encuentra restringida a estos ejemplos.

#### Rendimiento y Análisis de Pureza Química; condiciones de HPLC

Columna: Symmetry C18  
(producida por Waters Corp., 5 µm, 3,9 mm Φ x 150 mm)  
Fase móvil: disolución acuosa de acetonitrilo de 20 %  
Caudal: 1,0 ml/min  
Temperatura de la columna: 35 °C  
Longitud onda de detección: 210 nm

Tiempo de retención de (2R, 3S)-(2,4- o 2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 15,2 minutos  
Tiempo de retención de (2S, 3S)-(2,4- o 2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 17,3 minutos.

#### Análisis de Pureza Óptica (condición-1 de HPLC)

Columna: Chiralcel OD-H  
(producida por Daicel Chemical Industries, 5 µm, 4,6 mm Φ x 250 mm)  
Fase móvil: disolución de n-hexano/2-propanol (9/1: v/v)  
Caudal: 1,0 ml/min  
Temperatura de la columna: 30 °C  
Longitud onda de detección: 260 nm

Tiempo de retención de (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 18,0 minutos  
Tiempo de retención de (2S, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 24,1 minutos.

#### Análisis de Pureza Óptica (condición-2 de HPLC)

Columna: Chiralpak AD  
(producida por Daicel Chemical Industries, 10 µm, 4,6 mm Φ x 250 mm)  
Fase móvil: disolución de n-hexano/dietilamina (930/70/0,04; v/v)  
Caudal: 1,2 ml/min  
Temperatura de la columna: 30 °C  
Longitud onda de detección: 265 nm

Tiempo de retención de (2S, 3R)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 12,7 minutos  
Tiempo de retención de (2R, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano: 19,6 minutos.

Se prepararon (2R, 3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano y (2R, 3R)-3-(2,5-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano por medio del método descrito en el documento WO2004/000826A.

**Ejemplo 1**

Se disolvieron (2R, 3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano (82,8 g, 0,3 moles) y 1,2,4-triazol (26,7 g, 0,39 moles) en DMF (130 ml) y se calentaron hasta alrededor de 60 °C con agitación. Se añadió a continuación gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio (103,8 g, 0,37 moles) durante alrededor de 1,5 horas y posteriormente se agitó durante 7 horas a la misma temperatura de reacción. Después de la reacción, se enfrió la mezcla y se añadió tolueno (150 ml). Se neutralizó la mezcla obtenida (pH 7-8) con ácido clorhídrico de 35 % y se sometió a separación de fases. Se sometió a extracción la fase acuosa con tolueno (150 ml) tres veces. Se lavó la fase combinada de tolueno con ácido clorhídrico diluido, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y posteriormente agua, y se destiló el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo concentrado a recristalización a partir de un disolvente mixto de tolueno/heptano (20/80; v/v, 400 ml) para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (27,1 g, rendimiento de 36,0%, pureza óptica (condición-1-HPLC) de 100 % e.e., punto de fusión 89 °C).

**Ejemplo 2**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 45 % (32,9 g, 0,37 moles) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de potasio de 20% (103,8 g, 0,37 moles), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano (27,0 g, rendimiento de 35,8 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

**Ejemplo 3**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó una disolución acuosa de carbonato de potasio de 20 % (103,8 g, 0,37 moles), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano (26,8 g, rendimiento de 35,6 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

**Ejemplo 4**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó DMSO (130 ml) en lugar de DMF (130 ml), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano (27,1 g, rendimiento de 36,0 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

**Ejemplo 5**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó metanol (130 ml) en lugar de DMF (130 ml), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano (27,1 g, rendimiento de 36,0 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

**Ejemplo 6**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó isopropanol (130 ml) en lugar de DMF (130 ml), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-il)metil]oxirano (27,1 g, rendimiento de 36,0 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

**Ejemplo 7**

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó (2R, 3S)-3-(2,5-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano (82,8 g, 0,3 moles) en lugar de (2R, 3S)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano (82,8 g, 0,3 moles) y que la neutralización con ácido clorhídrico de 35 % se llevó a cabo a pH 3-5, para dar (2R, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (27,1 g, rendimiento de 36,0 %, pureza óptica (condición-2 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 69 °C).

**Ejemplo 8**

Se disolvieron (2R, 3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol (20,0 g, 0,1 moles) y 1,2,4-triazol (10,4 g, 0,15 moles) en DMSO (26,4 ml) y se calentó hasta alrededor de 60 °C con agitación. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 20 % (6,0 g, 0,03 moles) durante alrededor de 15 minutos y posteriormente se agitó durante 5 horas a la misma temperatura de reacción. Tras la reacción, se enfrió la mezcla, se diluyó con agua (40 ml) y se neutralizó (pH 6-7) con ácido clorhídrico de 35 %. Se añadió acetato de etilo (100

ml), se agitó y se sometió a separación de fases. Se sometió a extracción la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml) tres veces. Se tomó una parte del acetato de etilo y se concentró, y posteriormente se sometió a análisis de RMN para confirmar que la muestra era (2R, 3R)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-butanodiol.

5 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 0,98 (3H, d, J=6Hz), 2,62 (1H, d, J=9Hz), 4,31-4,34 (1H, m), 4,79, 4,80 (cada uno 1H, d, J=14Hz), 4,82 (1H, s), 6,72-6,79 (2H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,83, 7,85 (cada uno 1H, s).

10 Se combinaron las fases de acetato de etilo y posteriormente se destilaron a presión reducida. Posteriormente, se añadió tolueno (50 ml) y trietilamina (65,8 g, 0,65 moles) y se enfrió hasta alrededor de 5 °C y se agitó. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (17,2 g, 0,15 moles) durante una hora y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura durante la reacción. Tras la reacción, se añadió agua (50 ml) y se agitó, y posteriormente se separó la fase acuosa y se sometió a extracción con tolueno (100 ml) tres veces. Se lavaron con agua las fases combinadas de tolueno y se destiló el disolvente a presión reducida. Se sometió a re-cristalización el residuo concentrado a partir de un disolvente mixto de tolueno/heptano (20/80; v/v, 400 ml) para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (11,6 g, rendimiento de 46,2 %, pureza óptica (condición-1 HPLC) de 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

### Ejemplo 9

20 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 9, exceptuando que se usó una disolución acuosa de hidróxido de potasio de 20 % (8,4g, 0,03 moles) en lugar de la disolución acuosa de hidróxido de sodio de 20 % (6,0 g, 0,03 moles), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (11,0 g, rendimiento de 43,8 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

### Ejemplo 10

25 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 9, exceptuando que se usó DMF (26,4 ml) en lugar de DMSO (26,4 ml), para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (9,3 g, rendimiento de 37,0 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

### Ejemplo 11

35 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de tratamiento y análisis que en el Ejemplo 1, exceptuando que se usó (2R, 3R)-3-(2,5-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol (20,0 g, 0,1 moles) en lugar de (2R, 3R)-3-(2,4-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol (20,0 g, 0,1 moles), para dar (2R, 3S)-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (11,3 g, rendimiento de 45,0 %, pureza óptica (condición-2 de HPLC) 100 % e.e., punto de fusión de 69 °C).

### Ejemplo 12

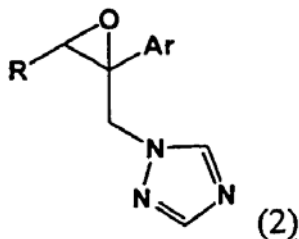
40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8, exceptuando que la cantidad de trietilamina fue de 15,2 g (0,15 moles) en lugar de 65,8 g (0,65 moles) hasta reacción con cloruro de metanosulfonilo (17,2 g, 0,15 moles). Tras la reacción, se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 20 % (100,0 g, 0,50 moles) y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. (se agitó y se hizo reaccionar en la separación de dos fases).

45 Tras la reacción, se dejó reposar la disolución y se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a extracción con tolueno (100 ml) tres veces. Se combinaron las fases de tolueno, se lavó con agua y se destiló el disolvente a presión reducida. Se re-cristalizó el residuo concentrado a partir de un disolvente mixto, concretamente tolueno/heptano (20/80; v/v, 400 ml) para dar (2R, 3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (11,4 g, rendimiento de 45,4 %, pureza óptica (condición-1 de HPLC) de 100 % e.e., punto de fusión de 89 °C).

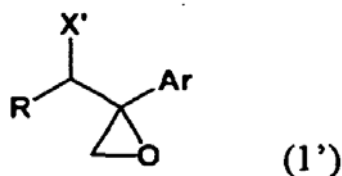
50 De acuerdo con la presente invención, se puede producir el derivado de epoxitriazol (2) que resulta útil como intermedio sintético para la obtención de un agente anti-fúngico a través de un procedimiento sencillo.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un derivado de epoxitriazol representado por medio de la fórmula (2):

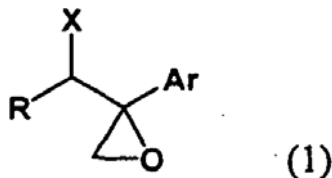


5 (en el que R y Ar son como se ha definido anteriormente), que comprende una etapa que incluye una reacción de un derivado de epóxido representado por medio de la fórmula (1'):



10 (en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-12 y Ar representa un grupo aromático sustituido de manera opcional por un átomo(s) de halógeno o por un grupo(s) trifluorometilo, y X' representa un grupo hidróxido o un grupo saliente), con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua.

15 2. El proceso descrito en la reivindicación 1, en el que el derivado de epóxido (1') es un compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1):



20 3. El proceso descrito en la reivindicación 2, en el que el grupo saliente es  $-\text{SO}_2\text{R}^2$ , (en el que  $\text{R}^2$  representa un grupo alquilo C1-12 sustituido de manera opcional o un grupo aromático sustituido de manera opcional).

4. El proceso que se describe en la reivindicación 3, en el que  $\text{R}^2$  es un grupo metilo.

5. El proceso descrito en la reivindicación 2, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.

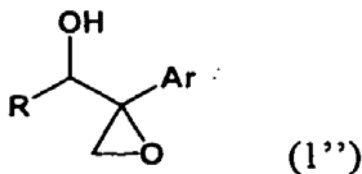
25 6. El proceso descrito en la reivindicación 5, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o un grupo 2,5-difluorofenilo

7. El proceso descrito en la reivindicación 2, en el que R es un grupo metilo.

30 8. El proceso descrito en la reivindicación 2, en el que la base es al menos una que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

35 9. El proceso descrito en la reivindicación 8, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio, en al menos uno que se escoge en el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

40 10. El proceso descrito en la reivindicación 3, en el que el derivado de epóxido representado por medio de la fórmula (1), en la que X es un grupo  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  (en la que  $\text{R}^2$  es como se ha definido anteriormente), se obtiene por medio de la reacción del compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1''):



(en la que R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
con un haluro de sulfonilo representado por medio de la fórmula (6):

5



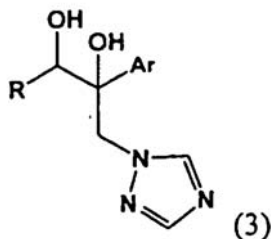
(en la que Y' representa un átomo de cloro o un átomo de bromo y R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente), o con un anhídrido de sulfónico representado por medio de la fórmula (7):

10



(en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente).

15 11. El proceso descrito en la reivindicación 1, en el que el derivado de epóxido representado por medio de la fórmula (1') es el compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1''), la etapa proporciona un compuesto de dihidróxido representado por medio de la fórmula (3):



20

(en la que R y Ar son como se ha definido anteriormente),  
y además comprende una etapa de reacción del compuesto de dihidróxido (3) con un compuesto representado por medio de la fórmula (5):

25



(en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C1-12 sustituido de manera opcional o un grupo aromático sustituido de manera opcional e Y representa un átomo de cloro o un átomo de bromo), en presencia de una base.

30 12. El proceso descrito en la reivindicación 11, en el que el derivado de epoxitriazol representado por medio de la fórmula (2) es un isómero ópticamente activo.

13. El proceso descrito en la reivindicación 11, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.

35 14. El proceso descrito en la reivindicación 13, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o un grupo 2,5-difluorofenilo.

15. El proceso descrito en la reivindicación 11, en el que R es un grupo metilo.

40 16. El proceso descrito en la reivindicación 11, en el que la base para la etapa de reacción del compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1'') con 1,2,4-triazol es al menos una que se escoge entre el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

45 17. El proceso descrito en la reivindicación 16, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio en el hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

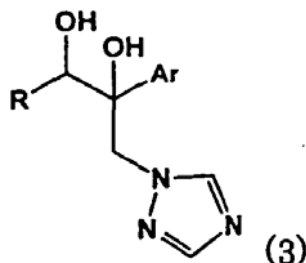
50 18. El proceso descrito en la reivindicación 11, en el que la base para la etapa de reacción del compuesto de dihidróxido representado por medio de la fórmula (3) con el compuesto representado por medio de la fórmula (5) es al menos uno que se escoge en el grupo que consiste en amina orgánica, hidróxido de metal alcalino y carbonato de

metal alcalino.

19. El proceso de la reivindicación 18, en el que la amina orgánica es trietilamina o piridina y el metal alcalino es sodio o potasio.

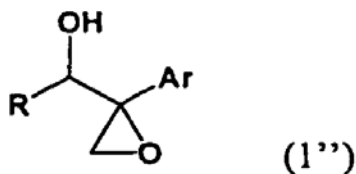
5

20. Un proceso para producir un compuesto de dihidróxido de fórmula (3):



(en el que R y Ar son como se ha definido anteriormente),

10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de epóxido representado por medio de la fórmula (1''):



15 (en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-12 y Ar representa un grupo aromático, y al menos un átomo de hidrógeno de dicho grupo aromático puede estar sustituido por un átomo(s) de halógeno o por un grupo(s) trifluorometilo), con 1,2,4-triazol en presencia de una base y agua.

21. El proceso descrito en la reivindicación 20, en el que Ar es un grupo difluorofenilo.

20 22. El proceso descrito en la reivindicación 21, en el que el grupo difluorofenilo es un grupo 2,4-difluorofenilo o un grupo 2,5-difluorofenilo.

23. El proceso descrito en la reivindicación 20, en el que R es un grupo metilo.

25 24. El proceso descrito en la reivindicación 20, en el que la base es al menos una que se escoge entre el grupo que consiste en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.

30 25. El proceso que se describe en la reivindicación 24, en el que el metal alcalino es sodio o potasio y el metal alcalino térreo es calcio o magnesio en el hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino térreo, carbonato de metal alcalino y carbonato de metal alcalino térreo.