



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 659**

51 Int. Cl.:

C07D 301/24 (2006.01) **C07D 303/14** (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01) **C07D 309/12** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **C07C 33/46** (2006.01)
C07C 29/10 (2006.01) **C07C 43/178** (2006.01)
C07C 41/26 (2006.01) **C07C 69/28** (2006.01)
C07C 67/29 (2006.01) **C07F 7/08** (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04747351 .7**

96 Fecha de presentación : **05.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1647551**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54

Título: **Derivado de halohidrina ópticamente activo y proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo a partir del mismo.**

30

Prioridad: **18.07.2003 JP 2003-199447**
19.02.2004 JP 2004-42437

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

73

Titular/es: **KANEKA CORPORATION**
2-4, Nakanoshima 3-chome
Kita-ku, Osaka-shi, 530-8288, JP

72

Inventor/es: **Okuro, Kazumi;**
Tanaka, Tatsuyoshi;
Mitsuda, Masaru y
Inoue, Kenji

74

Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 364 659 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

Derivado de halohidrina ópticamente activo y proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo a partir del mismo

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo que es un compuesto intermedio importante para su uso en muchos campos incluyendo productos farmacéuticos. El derivado de halohidrina ópticamente activo es un material intermedio importante para sintetizar el derivado de epoxi alcohol. Además, la presente invención divulga un proceso para producir un intermedio para un agente antifúngico de triazol permitiendo a una halohidrina ópticamente activa reaccionar con una sulfonamida de triazol.

Técnica Anterior

10 Es conocido que los compuestos 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano y 2-aril-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,4-butanodiol, en particular, aquellos compuestos en los que el grupo arilo en la posición 2 es un grupo 2,4-difluorofenilo o un grupo 2,5-difluorofenilo son intermedios importantes para agentes antifúngicos de triazol (Publicaciones de Solicitudes de Patentes Japonesas Pendientes de Examen N° 2-191262, 3-128338, 10-306079 y 8-165263; y US 6,300,353).

15 Los ejemplos de procesos para producir un compuesto de 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano incluyen:

- (1) un proceso de producción que incluye 3 etapas usando oxidación de osmio estereoselectiva de un derivado de cloruro de alilo ópticamente activo como una reacción clave, estando preparado el derivado de cloruro de alilo a través de las 4 etapas de ácido L-láctico y 1,3-difluorobenceno (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Pendiente de Examen N° 2-191262);

(2) un proceso de producción que incluye una reacción de adición estereoselectiva de un reactivo de Grignard para dar un derivado de α -ceto alcohol ópticamente activo y de 3 a 9 etapas, estando preparado el derivado α -ceto alcohol a través de 6 etapas a partir de ácido L-láctico y 1,3-difluorobenceno (Publicaciones de Solicitud de Patentes Japonesas Pendientes de Examen N° 2-191262 y 10-212287);

- 25 (3) un proceso de producción que incluye epoxidación estereoselectiva de un derivado de α -ceto alcohol ópticamente activo y 3 etapas más, estando preparado el derivado de α -ceto alcohol a través de 3 etapas a partir de ácido D-láctico (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Pendiente de Examen N° 10-306079 y US 6.300.353); y

(4) un proceso de producción que incluye la oxidación asimétrica de un derivado de alcohol alílico como una reacción clave y 2 etapas más, preparándose el derivado de alcohol alílico a través de 7 etapas a partir de cloruro cloroacético y 1,3-difluorobenceno, estando desarrollada la oxidación asimétrica por Sharpless *et al.* (Synlett, 1110-1112, 1995).

- 30 Un compuesto de 2-aril-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,4-butanodiol se prepara por dihidroxilación estereoselectiva de un compuesto de 3-aril-4-buteno-4-alcoxi-1-buteno como una reacción clave y 3 etapas más, estando preparado el compuesto de 3-aril-4-buteno-4-alcoxi-1-buteno a través de 5 etapas a partir de un compuesto de 3-hidroxi-2-metilpropionato ópticamente activo (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Pendiente de Examen N° 8-165263).

- 35 Un 1,2-epoxi-2-arilbutan-3-ol, que es un 1,2-epoxi alcohol ópticamente activo, usado como un material importante para el intermediario de 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano que se ha descrito anteriormente, se produce por un proceso conocido de oxidación estereoselectiva un derivado de alcohol alílico usando hidropéroxido de terc-butilo en presencia de un catalizador de metales, estando preparado el alcohol alílico a través de al menos 4 etapas a partir de ácido L-láctico y un compuesto aromático (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Pendiente de Examen N° 2-191262).

40 Sin embargo, debe usarse un proceso para producir (2R,3S)-2-aril-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,4-butano diol que tiene problemas con la seguridad y los costes, ya que se sabe que el óxido de osmio y la dicitohexilcarbodiimida son caros y altamente tóxicos. Además, el proceso requiere 9 etapas partiendo de un material fácilmente disponible. Es decir, no es un proceso sencillo.

- 45 El proceso para producir el 1,2-epoxi alcohol ópticamente activo debe usar un perácido como oxidante, por lo tanto, dando como resultado desventajosamente una difícil producción de masa en vista a la seguridad industrial. Además, la oxidación es una reacción diastereoselectiva inducida por un grupo hidroxilo unido a un carbono asimétrico originado a partir de ácido L-láctico. Aunque hay 2 tipos de diastereómeros (diastereómero *treo* y diastereómero *eritro*), un compuesto que puede producirse por el proceso únicamente es el diastereómero *eritro*. Por lo tanto, para obtener el diastereómero *treo* requerido para producir un intermedio para un agente antifúngico de triazol, se requieren 2 etapas para convertir el diastereómero *eritro* en el diastereómero *treo* del epoxi alcohol ópticamente activo.

50 Los procesos conocidos que se han descrito anteriormente para producir el compuesto 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano que sirve como un intermedio para un agente antifúngico de triazol tienen, en la práctica, muchos

5 problemas industriales como se describe a continuación: en el proceso (1), debe usarse un óxido de osmio que es caro y altamente tóxico; en el proceso (2), debe usarse un óxido de osmio como en el proceso (1), y se necesitan de 10 a 15 etapas partiendo de un material disponible en el mercado; en el proceso (3), se prepara un compuesto de oxirano diastereomérico por la epoxidación estereoselectiva de un derivado de α -ceto alcohol ópticamente activo, pero se usa cromatografía en columna para purificar el diastereómero resultante; y en el proceso (4), la oxidación asimétrica de Sharpless debe usar hidroperóxido de terc-butilo, que es un perácido, como fuente de oxígeno.

El documento EP-A-415 748 divulga una síntesis química asimétrica específica de derivados de treonina y productos intermediarios para preparar compuestos antifúngicos.

Divulgación

10 Con respecto a un proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo, que es un intermedio importante en el campo farmacéutico o similar, en vista de los problemas que se han descrito anteriormente en los procesos conocidos, los presentes inventores han realizado intensos estudios, en un proceso que puede funcionar con seguridad incluso en la producción de masa usando únicamente un material y un agente que se manejan fácilmente de forma industrial y esta disponible de forma económica. Como resultado, los presentes inventores han desarrollado un nuevo proceso para someter un derivado de halocetona ópticamente activo que puede prepararse de forma eficaz a través de 2 etapas a partir de un lactato ópticamente activo para una reacción de adición altamente estereoselectiva con un compuesto aril-metal para preparar un derivado de halohidrina ópticamente activo y estructuralmente novedoso, y posteriormente realizar 1 ó 2 etapas para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo. La estereoselectividad en la reacción de adición del compuesto de aril-metal al derivado de halocetona puede controlarse cambiando un sustituyente en la posición α del derivado de halocetona. Es decir, el proceso de producción puede producir cualquier diastereómero deseado del derivado de halohidrina ópticamente activo y por lo tanto es ampliamente aplicable. Además, el proceso de producción se aplica más ampliamente usando un derivado de halocetona que tiene uno o más átomos de carbono distintos del número de átomos de carbono en el derivado de halocetona que se ha descrito anteriormente.

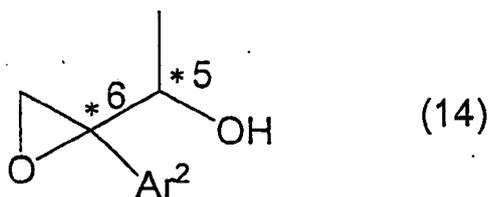
25 El epoxi alcohol se deja reaccionar con triazol para producir un 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano que sirve como un intermedio para un agente antifúngico de triazol. De forma análoga, un epoxi alcohol obtenido a partir del derivado de halocetona que tiene más de un átomo de carbono también se deja reaccionar con triazol para producir 2-aril-3-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,4-butanodiol que sirve como un intermedio útil para un agente antifúngico de triazol.

30 Además, también se desarrolló un proceso para producir un 2-aril-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano que sirve como intermedio para un agente antifúngico de triazol en una etapa para permitir que pueda prepararse una halohidrina ópticamente activa en la presente invención para reaccionar con triazol sulfonamida.

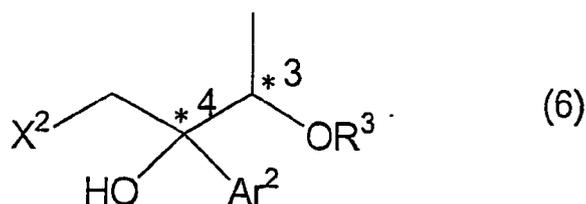
La presente invención puede aplicarse ampliamente para producir diversos intermedios conocidos para agentes antifúngicos de triazol y es útil de este modo.

35 La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Sin embargo, se describe un proceso adicional en este documento para fines de referencia.

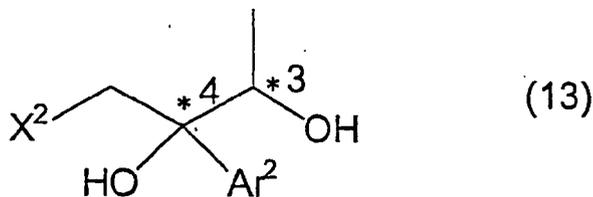
Se divulga un proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo representado por la fórmula general (14):



40 (en la que Ar^2 representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; y cada uno de *5 y *6 representan un carbonilo asimétrico), el proceso incluye someter un compuesto representado por la fórmula general (6):

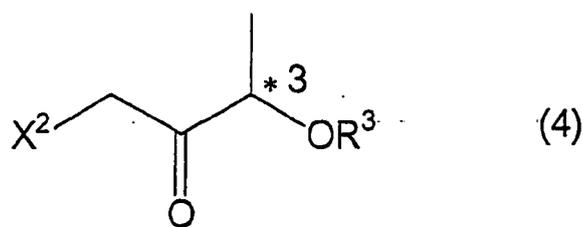


- 5 (en la que X^2 representa un átomo de halógeno; R^3 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir; Ar^2 es el mismo que se ha descrito anteriormente; y cada uno de *3 y *4 representa un carbono asimétrico) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar un derivado de halo tiol ópticamente activo representado por la fórmula general (13):



- 10 (en la que X^2 , Ar^2 , *3 y *4 son los mismos que se han descrito anteriormente), y después tratar el derivado de halo diol resultante con una base; o el proceso incluye tratar el compuesto representado por la fórmula general (6) con una base.

La presente invención también se refiere a un proceso para producir un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por dicha fórmula general (6), incluyendo el proceso permitir reaccionar un derivado de halocetona ópticamente activo representado por la fórmula general (4):

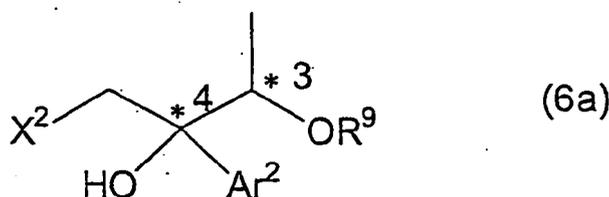


- 15 (en la que X^2 , R^3 y *3 son los mismos que se han descrito anteriormente) con un compuesto representado por la fórmula general (5):



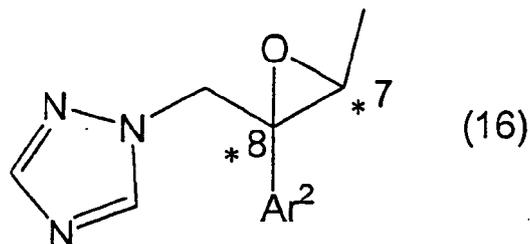
- 20 (en la que Ar^2 es el mismo que se ha descrito anteriormente; y M^2 representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo halogenado).

Se describe un proceso para producir un derivado de halo diol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (13), incluyendo el proceso someter el compuesto representado por la fórmula general (6a):

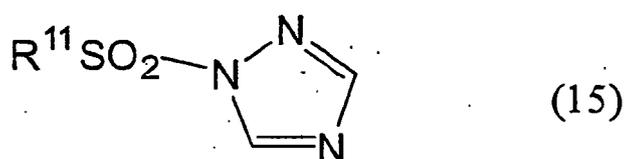


- 25 (en la que X^2 , Ar^2 , *3 y *4 son los mismos que se han descrito anteriormente; y R^9 representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, o un heterociclo sustituido o sin sustituir) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento con un compuesto de flúor e hidrogenólisis.

- 30 Adicionalmente se describe un proceso para producir un derivado de epóxido ópticamente activo representado por la fórmula general (16):



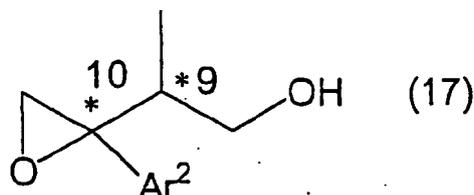
(en la que Ar^2 es el mismo que se ha descrito anteriormente; y cada uno de *7 y *8 representa un carbono asimétrico), incluyendo el proceso de dejar reaccionar un derivado de halo diol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (13) con un compuesto representado por la fórmula general (15):



5

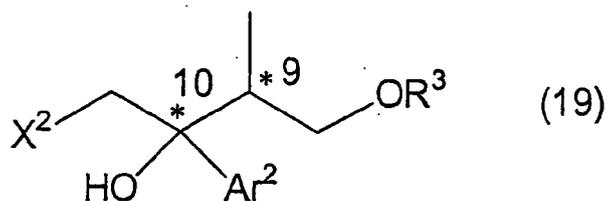
(en la que R^{11} representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene 6 a 20 átomos de carbono, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono).

Se describe un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (17):



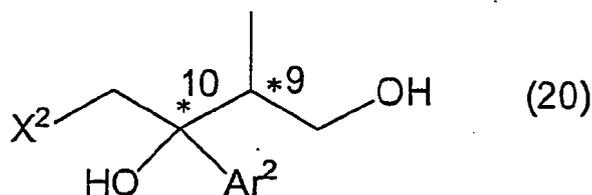
10

(en la que Ar^2 es el mismo que se ha descrito anteriormente; y cada uno de *9 y *10 representa un carbono asimétrico), incluyendo el proceso de someter un compuesto representado por la fórmula general (19):



15

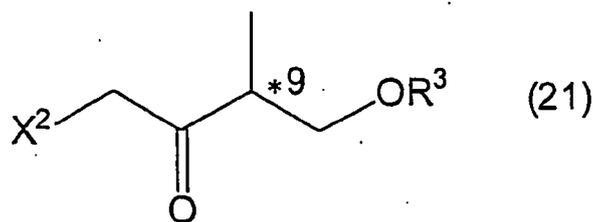
(en la que X^2 , R^3 , Ar^2 , *9 y *10 son los mismos que se han descrito anteriormente) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar un derivado halo diol ópticamente activo representado por la fórmula general (20):



20

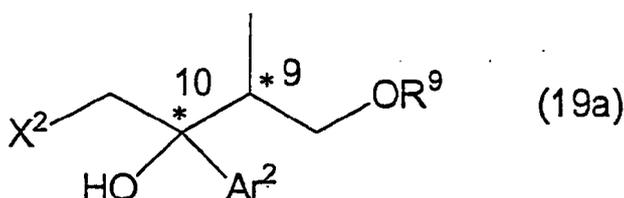
(en la que X^2 , Ar^2 , *9 y *10 son los mismos que se han descrito anteriormente), y a continuación tratar el derivado de diol resultante con una base; o incluyendo el proceso de tratar el compuesto representado por la fórmula general (19) con una base.

La presente descripción también describe un proceso para producir un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por dicha fórmula general (19), incluyendo el proceso dejar reaccionar un derivado de halocetona ópticamente activo representado por la fórmula general (21):



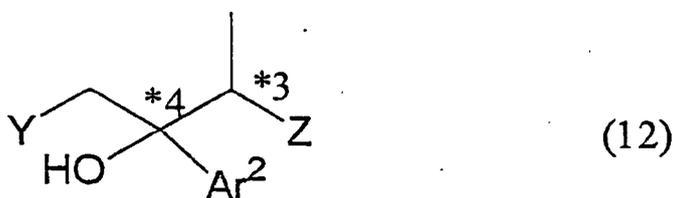
- 5 (en la que X^2 , R^3 y *9 son los mismos que se han descrito anteriormente) con el compuesto representado por dicha fórmula general (5).

Se describe un proceso para producir un derivado de halo diol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (20), incluyendo el proceso someter un compuesto representado por la fórmula general (19a):



- 10 (en la que X^2 , Ar^2 , R^9 , *9 y *10" son los mismos que se han descrito anteriormente) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis.

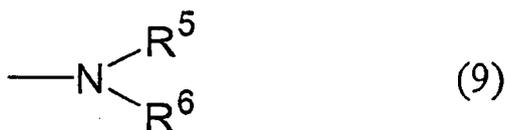
También se describe un proceso para producir un compuesto de hidroxilo ópticamente activo representado por la fórmula general (12):



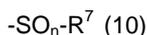
- 15 (en la que Y representa un átomo de halógeno o un heterociclo sustituido o sin sustituir, Ar^2 es el mismo que se ha descrito anteriormente; cada uno de *3 y *4 representa un carbono asimétrico; y Z representa la fórmula general (8):



[en la que R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir], de la fórmula general (9):



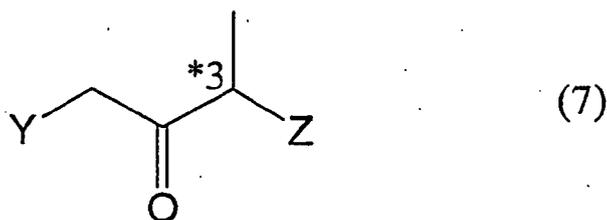
- 25 [en la que R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene 1 a 20 átomos de carbono, un grupo alquilocarbonilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo aralquilocarbonilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, o un grupo ariloxycarbonilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono], de la fórmula general (10):



[donde R^7 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono; y n representa un número entero de 0 a 2], o la fórmula general (11):

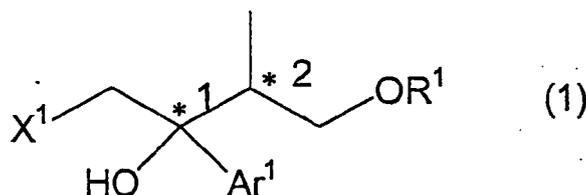


10 [en la que R^B representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir], incluyendo el proceso permitir reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (7):



(en el que Y, Z y *3 son los mismos que se han descrito anteriormente) con el compuesto representado por dicha fórmula general (5).

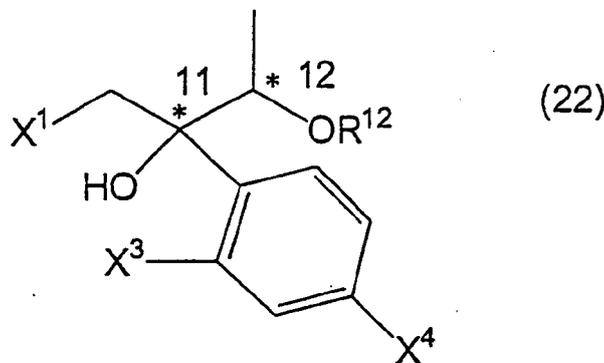
Se describe un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (1):



15 (en la que X^1 representa un átomo de halógeno; Ar^1 representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir; y cada uno de *1 y *2 representa un carbono asimétrico).

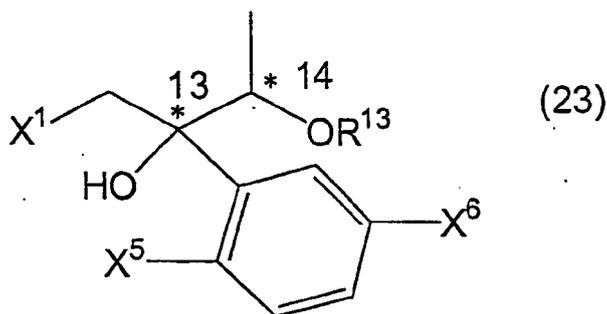
20

Se describe un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (22):



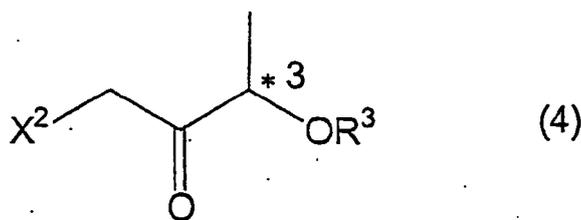
25 (en la que cada uno de X^1 , X^3 y X^4 representa un átomo de halógeno; R^{12} representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 8 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, o un grupo acilo alifático; y cada uno de *11 y *12 representa un carbono asimétrico).

Adicionalmente se describe un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (23):

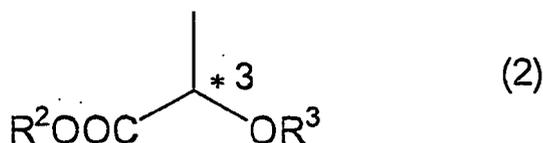


- 5 (en la que cada uno de X^1 , X^5 y X^6 representa un átomo de halógeno; R^{13} representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir; y cada uno de *13 y *14 representa un carbono asimétrico).

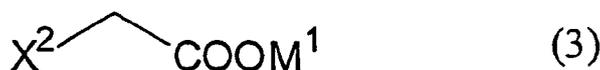
Se describirá una etapa para producir un derivado de halocetona representado por la fórmula general (4):



- 10 La etapa incluye permitir reaccionar un compuesto de propionato representado por la fórmula general (2):



con un enolato que se prepara por reacción de un derivado de ácido haloacético representado por la fórmula general (3)



con una base, y después someter el compuesto resultante a tratamiento ácido.

- 15 Un L-lactato o D-lactato disponible en el mercado puede usarse directamente como el derivado de propionato (2) usado en esta etapa. Como alternativa, según se necesite, también puede usarse un L-lactato o D-lactato en el que el grupo hidroxilo se reemplaza con un sustituyente por un método general conocido como una técnica típica (por ejemplo, un método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición).

- 20 En la fórmula, R^2 representa un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo. Se describirán los grupos individuales. El número de átomos de carbono descrito en esta memoria descriptiva no incluye el número de átomos de carbono en un sustituyente.

- 25 El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y grupo 4-bromofenilo. El

5 grupo aralquilo incluye grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. Entre estos, se prefiere un grupo alquilo, y son más preferidos un grupo metilo o un grupo etilo.

10 R^3 representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo. El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenil y grupo 4-bromofenilo. El grupo aralquilo incluye aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. El grupo sililo representa un grupo sililo en el que se unen de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono y un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo sililo incluyen un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y grupo trifenilsililo. El grupo acilo incluye grupos acilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo pivaloilo, grupo pentilcarbonilo, grupo isopentilcarbonilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilfenilbenzoilo y grupo 4-metoxibenzoilo. Los ejemplos del heterociclo incluyen un grupo tetrahidropirranilo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropirranilo, grupo 4-metoxitetrahidropirranilo y grupo 1,4-dioxan-2-ilo. Entre estos, es preferible un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo. Es más preferible el grupo terc-butildimetilsililo como grupo sililo. Es más preferible el grupo pivaloilo como grupo acilo. Es más preferible el grupo tetrahidropirranilo como heterociclo. Se prefiere particularmente el grupo pivaloilo.

30 El carbono asimétrico representado por *3 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S pero preferiblemente tiene la configuración R.

35 En la fórmula (3), X^2 representa un átomo de halógeno. Los ejemplos del mismo incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Es preferible un átomo de cloro o un átomo de bromo. Es más preferible un átomo de cloro.

En la fórmula (3), M^1 representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo halogenado. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, litio, sodio, potasio, cloromagnesio, bromomagnesio y clorocalcio. Es preferible sodio o cloromagnesio. Es más preferible sodio.

40 Por consiguiente, los ejemplos preferibles del derivado de ácido haloacético (3) incluyen cloroacetato sódico y bromoacetato sódico.

La cantidad del derivado de ácido haloacético (3) usado es de 1 a 10 equivalentes molares y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes molares con respecto al derivado de propionato (2).

45 Los ejemplos de la base usada en la generación del enolato del derivado de ácido haloacético (3) incluyen, pero particularmente sin limitación, amidas de metales, tales como amida de litio, amida sódica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de cloromagnesio, diisopropilamida de bromomagnesio y diciclohexilamida de cloromagnesio; metales de alquilo, tales como metil litio, n-butil litio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de terc-butilmagnesio; alcóxidos de metales, tales como metóxido sódico, etóxido de magnesio y terc-butóxido potásico; y metal hidruro, tal como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico e hidruro cálcico. Entre estos, es preferible cloruro de terc-butilmagnesio.

50 La cantidad de la base usada es de 1 a 10 equivalentes molares y preferiblemente de 2 a 5 equivalentes molares con respecto al derivado de propionato (2).

En esta etapa, la presencia de una amina además de la base al permitir reaccionar el enolato (3) con el derivado de propionato (2) puede aumentar el rendimiento.

55 La amina no se limita particularmente pero es preferiblemente una amina terciaria. Los ejemplos de las mismas incluyen alquilaminas, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, trioctilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina y N-metilpiperidina; arilaminas, tales como dimetilanimina y dietilanimina; y aminas aromáticas, tales como piridina y quinolina. Es más preferible trietilamina.

La cantidad de la amina usada es de 1 a 5 equivalentes molares y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes molares con respecto al derivado de propionato (2).

5 En esta etapa, el derivado de ácido haloacético (3), la base, el derivado de propionato (2) y la amina pueden mezclarse en cualquier orden. Por ejemplo, añadiendo gota a gota una solución de base en una solución mezclada del derivado de ácido haloacético (3), el derivado de propionato (2) y la amina, la preparación del enolato y la reacción del enolato con el derivado de propionato (2) puede realizarse al mismo tiempo.

10 Un disolvente de reacción usado en esta etapa no está particularmente limitado. Cuando se usa una amida de metal o una sal de metales alcalinos como base, se usa preferiblemente un disolvente aprótico. Los ejemplos del disolvente aprótico incluyen disolventes de hidrocarburo, tales como benceno, tolueno, n-hexano y ciclohexano; disolventes de éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dimetoxietano y etilenglicol dimetil éter; disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,1,1-tricloroetano; y disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Se prefiere THF. Estos pueden usarse solos o en combinación con dos o más.

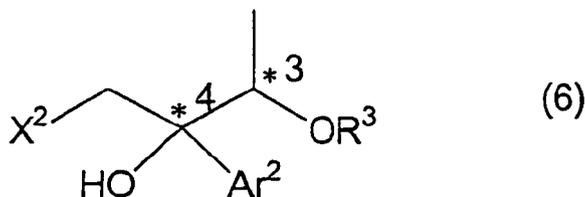
15 La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -100°C a 120°C. Una temperatura de reacción preferible varía dependiendo de los tipos de base y disolventes usados, pero está dentro del intervalo de -20°C a 60°C.

En esta etapa, después de que se complete la reacción del compuesto (2) y el enolato, se realiza el tratamiento ácido para producir un compuesto representado por dicha fórmula general (4). Un ácido usado en el tratamiento ácido debe ser generalmente un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación particularmente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido cítrico.

20 La temperatura a la que se realiza el tratamiento ácido no se limita particularmente es adecuadamente en el intervalo de -20°C a 60°C. La cantidad del ácido es de 1 equivalente molar a 100 equivalentes molares, preferiblemente de 1 equivalente molar a 50 equivalentes molares, y más preferiblemente de 1 equivalente molar a 20 equivalentes molares con respecto a la base.

25 Después de la reacción en esta etapa, el producto representado por dicha fórmula general (4) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano o tolueno. Según sea necesario, el producto puede purificarse y aislarse por cromatografía, cristalización, destilación o similares. Como alternativa, el producto puede someterse a una etapa posterior sin purificación.

A continuación, se describirá una etapa para producir un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (6):



dejando reaccionar el derivado de halocetona representado por dicha fórmula general (4) con un compuesto representado por la fórmula general (5):



35 En las fórmulas (4) y (6), R³, X² y *3 son los mismos que se han descrito anteriormente, y *4 representa un carbono asimétrico.

40 En la fórmula (5), Ar² representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 2-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorfenilo, grupo 4-bromofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,5-difluorofenilo, grupo 3,4-difluorofenilo, grupo 2,3-dimetilfenilo, grupo 2,4-dimetilfenilo y se prefiere el grupo 3,4-dimetilfenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,5-difluorofenilo o el grupo 3,4-difluorofenilo. Es más preferible el grupo 2,4-difluorofenilo o el grupo 2,5-difluorofenilo.

45 M² representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo halogenado. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen, pero sin limitación, litio, sodio, potasio, cloromagnesio, bromomagnesio y clorocalcio. Se prefiere litio, cloromagnesio o bromomagnesio. Es más preferible cloromagnesio o bromomagnesio.

El compuesto (5) está disponible en el mercado. Como alternativa, el compuesto (5) puede prepararse por un método conocido (por ejemplo, Tetrahedron Letters, 42, 3331, 2001) a partir del haluro aromático correspondiente y cualquier metal o compuesto metálico correspondiente. La cantidad del compuesto (5) usado es de 0,5 a 5,0 equivalentes molares y preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto de halocetona (4).

- 5 La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -100°C a 50°C. Una temperatura de la reacción preferible varía dependiendo del tipo de disolvente descrito a continuación, pero es preferiblemente de -20°C a 30°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción pero es normalmente de 0,5 a 36 horas y preferiblemente de 1,0 a 24 horas.

- 10 Un disolvente de reacción usado en esta etapa no se limita particularmente, pero es preferiblemente un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolvente aprótico incluyen disolventes de hidrocarburo, tales como benceno, tolueno, n-hexano y ciclohexano; disolventes de éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dimetoxietano y etilenglicol dimetil éter; disolventes halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo y 1,1,1-tricloroetano, y disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Es preferible THF, tolueno o hexano. Estos pueden usarse solos o en combinación con dos o más.

- 15 En esta etapa, el método de adición y la orden de adición del compuesto (4), el compuesto (5), y el disolvente de reacción no se limitan particularmente.

- 20 El carbono asimétrico representado por *3 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma análoga, el carbono asimétrico representado por *4 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El carbono asimétrico representado por *3 tiene preferiblemente la configuración R, y el carbono asimétrico representado por *4 tiene preferiblemente la configuración S.

Después de la reacción en esta etapa, el producto (6) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano, o tolueno.

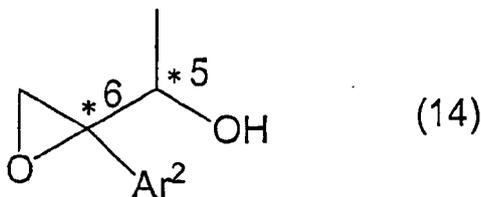
Esta reacción se desarrolla normalmente estereoselectivamente alto para producir el derivado de halohidrina ópticamente activo (6) con una alta proporción diastereomérica dependiendo del tipo de sustituyente.

- 25 Además, según sea necesario, puede realizarse la purificación y el aislamiento por cromatografía, cristalización, destilación o similares. Como alternativa, el producto puede someterse a una etapa posterior sin purificación y aislamiento.

- 30 Además, el compuesto (6) se forma normalmente como una mezcla diastereomérica. Por lo tanto, según sea necesario, el exceso diastereomérico puede aumentarse adecuadamente por cristalización. El exceso diastereomérico se define por: (contenido de diastereómero A - contenido de diastereómero B)/(contenido de diastereómero A + contenido de diastereómero B) x 100%.

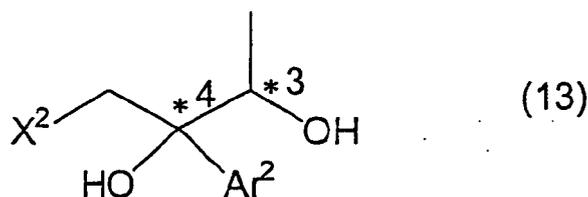
- 35 Un disolvente usado para la cristalización varía dependiendo del compuesto y por lo tanto no está limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen pentano, hexano, heptano, octano, agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, benceno, xileno, trimetilbenceno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc-butilo, éter dimetílico, terc-butil metil éter, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetona, DMF, DMSO y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y un disolvente mezclado de dos o más de éstos.

Ahora se describirá un proceso para producir un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo representado por la fórmula general (14):



40

El proceso incluye someter un compuesto representado por dicha fórmula general (S) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento de compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar un derivado de halodiol ópticamente activo representado por la fórmula general (13):



y después someter el derivado halo diol resultante a un tratamiento de base; o el proceso incluye someter el compuesto representado por dicha fórmula general (6) a un tratamiento base.

5 En las fórmulas, Ar^2 , X^2 , R^3 , *3 y *4 son los mismos que se han descrito anteriormente, y cada uno de *5 y *6 representa un carbono asimétrico.

10 Cuando R^3 en dicha fórmula general (6) se representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, o un heterociclo sustituido o sin sustituir, un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (14) se produce preferiblemente sometiendo el compuesto (6) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar un derivado de halo diol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (13), y después someter el derivado de halo diol resultante a un tratamiento de base. El proceso se describirá en más detalle a continuación.

15 Al convertir el compuesto (S) en el compuesto (13), puede emplearse cualquiera de un tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis con referencia al método descrito en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición". Los ejemplos de un ácido usado en el tratamiento ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y cloruro de amonio. Es preferible ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o cloruro de amonio. Los ejemplos de un compuesto de flúor usados en el tratamiento por un compuesto de flúor incluyen fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), fluoruro potásico, fluoruro sódico, fluoruro de litio y fluoruro de cesio. Es preferible TBAF, fluoruro potásico o fluoruro sódico. La hidrogenólisis debería realizarse con un compuesto que sirva como una fuente de hidrógeno, tal como, hidrógeno, ácido fórmico o formiato amónico, usando un compuesto de metal noble, tal como un compuesto de paladio, un compuesto de platino, un compuesto de rodio o un compuesto de rutenio.

20 Cuando R^3 representa un grupo sililo, es preferible el tratamiento ácido o el tratamiento por un compuesto de flúor. Cuando R^3 representa un grupo alquilo, es preferible un grupo aralquilo o un grupo arilo, el tratamiento ácido o la hidrogenólisis. Cuando R^3 representa un heterociclo, es preferible un tratamiento ácido.

Después de la reacción en esta etapa, el producto (13) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano, o tolueno.

30 Según sea necesario, la purificación y el aislamiento pueden realizarse por cromatografía, cristalización o destilación o similar. Como alternativa, el producto puede someterse a la siguiente etapa sin purificación.

35 Un disolvente usado para la cristalización varía dependiendo del compuesto y por lo tanto no se limita particularmente. Los ejemplos de los mismos incluyen pentano, hexano, heptano, octano, agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, benceno, xileno, trimetilbenceno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de terc-butilo, éter dimetilico, terc-butil metil éter, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, acetona, DMF, DMSO y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y un disolvente mezclado de dos o más de estos.

Ahora se describirá una etapa para convertir el halo diol representado por dicha fórmula general (13) en el derivado epoxi alcohol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (14).

40 Los ejemplos de la base usados en la reacción incluyen, pero no se limitan particularmente, bases inorgánicas y bases orgánicas. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de litio. Los ejemplos de la base orgánica incluyen acetato sódico, acetato potásico, acetato de litio, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, trietilamina y diisopropiletilamina. Se prefiere hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido de litio, metóxido sódico o metóxido potásico. Es más preferible hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

45 La cantidad de la base usada es 1,0 a 10,0 equivalentes molares y preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (13).

Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen, pero no se limitan particularmente a, benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, metil terc-butil éter, dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMSO, metanol, etanol, isopropanol y agua. Estos pueden usarse solos o en combinación con dos o más.

El método de adición y el orden de adición del compuesto (13), la base y el disolvente no se limitan particularmente.

- 5 La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20°C a 60°C . Una temperatura de la reacción preferible varía dependiendo de los tipos de base y de disolvente usados, pero está dentro del intervalo de -10°C a 50°C .

- 10 El carbono asimétrico representado por *5 puede tener configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma análoga, el carbono asimétrico representado por *6 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El carbono asimétrico representado por *5 tiene preferiblemente configuración R, y el carbono asimétrico representado por *6 tiene preferiblemente la configuración R.

- 15 Cuando R^3 en dicha fórmula general (6) representa hidrógeno o un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un derivado epoxi alcohol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (14) se produce preferiblemente sometiendo el compuesto (6) a un tratamiento de base. A continuación, el proceso se describirá en más detalle.

- 20 Los ejemplos de la base usada incluyen, pero sin limitación particularmente, bases inorgánicas, tales como hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de litio, y bases orgánicas, tales como acetato sódico, acetato potásico, acetato de litio, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, trietilamina y diisopropiltilamina. Se prefiere particularmente hidróxido de tetrabutilamonio, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico, etóxido sódico o terc-butóxido potásico.

La cantidad de la base usada es de 1,0 a 10,0 equivalentes molares y preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (6).

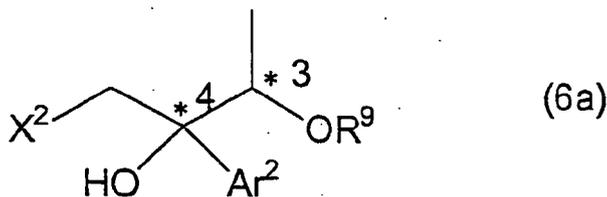
- 25 Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen, pero sin limitarse particularmente, benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), DMSO, solo o en combinación con dos o más.

La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20°C a 60°C . Una temperatura de reacción preferible varía dependiendo de los tipos de base y de disolvente usados, pero está dentro del intervalo de -10°C a 50°C .

- 30 El método de adición y el orden del compuesto (6), la base y el disolvente de reacción no se limitan particularmente.

El producto (14) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano o tolueno. Según sea necesario, la purificación y el aislamiento pueden realizarse por cromatografía, cristalización o destilación.

- 35 A continuación, se describirá un proceso para producir un compuesto representado por dicha fórmula general (13) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (6a):



En dicha fórmula general (6a), X^2 , Ar^2 , *3 y *4 son los mismos que anteriormente. Los ejemplos de R^9 incluyen un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo y un heterociclo.

- 40 El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y un grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-bromofenilo.
- 45 El grupo aralquilo incluye grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo,

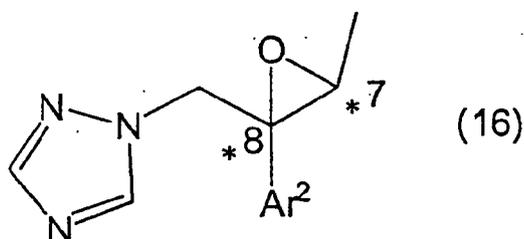
5 grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y un grupo 2-fenilpropilo. El grupo sililo representa un grupo sililo en el que se unen de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene 6 a 20 átomos de carbono y un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono unidos a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos del grupo sililo incluyen un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo 2-etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y un grupo trifenilsililo.

10 El heterociclo representa un heterociclo sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo tetrahidropirano, grupo tetrahydrofurano, grupo tetrahidrotiopirano, grupo 4-metoxitetrahidropirano y un grupo 1,4-dioxan-2-ilo.

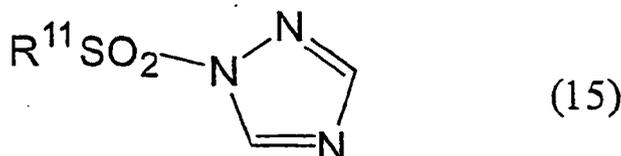
Entre estos, es preferible un grupo sililo o un heterociclo. Es más preferible el grupo terc-butildimetilsililo como el grupo sililo. El grupo tetrahidropirano es más preferible como el heterociclo.

15 La reacción del compuesto (6a) con el compuesto (13) puede realizarse por el mismo proceso que se emplea en la reacción del compuesto (6) con el compuesto (13).

A continuación se describirá una etapa para producir un compuesto representado por la fórmula general (16):



dejando reaccionar un compuesto representado por dicha fórmula general (13) con un compuesto representado por la fórmula general (15):



20

En las fórmulas (16) y (13), Ar², X², *3 y *4 son las mismas que se han descrito anteriormente, y cada uno de *7 y *8 representa un carbono asimétrico.

El compuesto representado por dicha fórmula general (15) se produce a partir de, por ejemplo, triazol y cloruro del ácido sulfónico (J. Am. Chem. Soc., 97, 7332, 1975).

25 En la fórmula (15), R¹¹ representa un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo. El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y un grupo 4-bromofenilo. El grupo aralquilo incluye grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y un grupo 2-fenilpropilo. La cantidad del compuesto (15) usado es de 1,0 a 5,0 equivalentes molares y preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (13).

La reacción de los compuestos representados por dichas fórmulas generales (13) y (15) se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base usados bases inorgánicas incluyen, tales como hidruro sódico, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de litio y bases orgánicas, tales como acetato sódico, acetato potásico, acetato de litio, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, n-butil litio, diisopropilamida de litio,

40

hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano potásico y hexametildisilazano sódico. Se prefiere particularmente hidruro sódico o terc-butóxido potásico.

La cantidad de la base usada es de 1,0 a 10,0 equivalentes molares, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares y más preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (13).

- 5 Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen, pero sin limitación particularmente, benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y DMSO. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

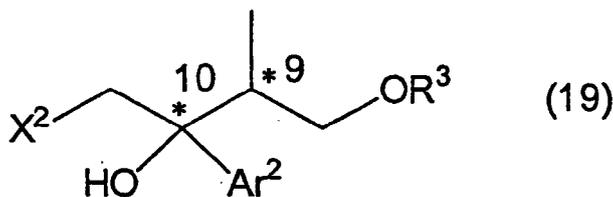
El método de adición y el orden de adición del compuesto (13), el compuesto (15), el disolvente de reacción y la base no se limitan particularmente.

- 10 La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20°C a 60°C . Una temperatura preferible de la reacción varía dependiendo de los tipos de base y del disolvente usado pero es de 0°C a 50°C .

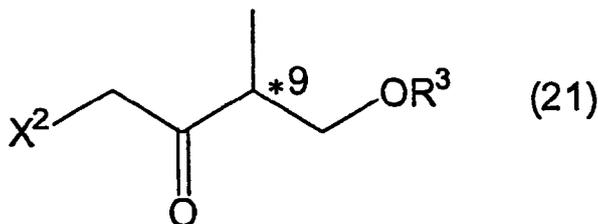
El producto (16) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano o tolueno. Según sea necesario, la purificación y el aislamiento pueden realizarse por cromatografía, cristalización, destilación o similares.

- 15 El carbono asimétrico representado por *7 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma análoga, el carbono asimétrico representado por *8 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El carbono asimétrico representado por *7 tiene preferiblemente la configuración S, y el carbono asimétrico representado por *8 tiene preferiblemente la configuración R.

- 20 A continuación, se describirá una etapa para producir un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (19):



dejando reaccionar un derivado de halocetona representado por la fórmula general (21):



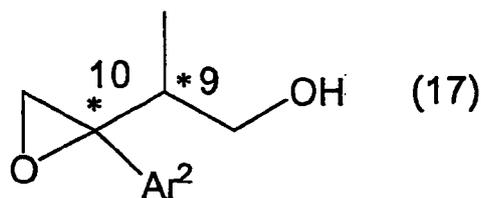
con un compuesto representado por dicha fórmula general (5).

- 25 En las fórmulas, R^3 , X^2 , Ar^2 y M^2 son los mismos que se han descrito anteriormente. Cada uno de *9 y *10 representa un carbono asimétrico que puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S.

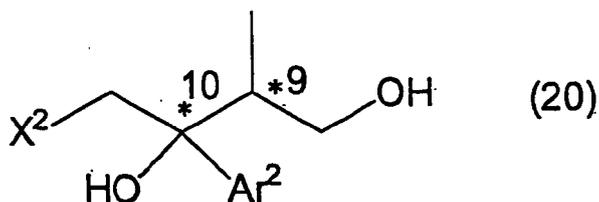
El compuesto (21) está disponible mediante la síntesis de un compuesto descrito en el documento W09623756 y reactivos disponibles en el mercado.

- 30 Esta reacción puede realizarse usando el mismo disolvente de reacción y las condiciones de reacción de la etapa para producir el derivado de halohidrina ópticamente activo representado por dicha fórmula general (6) por reacción del compuesto representado por dicha fórmula general (4) y el compuesto representado por dicha fórmula general (5). De forma análoga, el compuesto (19) se somete a postratamiento, purificación y aislamiento en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente.

A continuación, se describirá un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (17):



sometiendo un compuesto representado por dicha fórmula general (19) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento por un compuesto de flúor e hidrogenólisis, para preparar un derivado de halo diol ópticamente activo representado por la fórmula general (20):



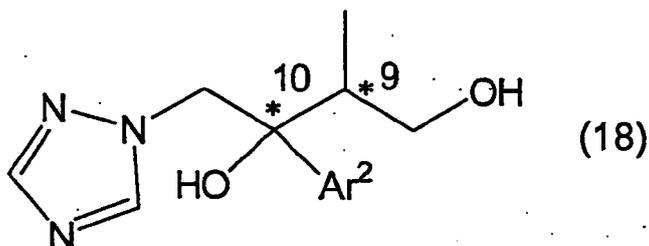
5

y después someter el derivado de halo diol resultante a un tratamiento de base; o someter un compuesto representado por dicha fórmula general (19) a un tratamiento de base.

En las fórmulas, X^2 , Ar^2 , R^3 , *9 y *10 son los mismos que se han descrito anteriormente. El proceso de producción puede realizarse usando el mismo disolvente de reacción y las condiciones de reacción que en el proceso para producir el compuesto representado por dicha fórmula general (14) sometiendo el compuesto representado por dicha fórmula general (6) a al menos un tratamiento seleccionado entre tratamiento ácido, tratamiento con un compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar el derivado de halo diol ópticamente activo representado por dicha fórmula general (13) y después sometiendo el derivado halo diol resultante a un tratamiento de base, o sometiendo el compuesto representado por dicha fórmula general (6) a un tratamiento de base. Puede realizarse postratamiento, purificación y aislamiento en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente.

15

A continuación, se describirá un proceso para producir un derivado de triazol representado por la fórmula general (18):



dejando reaccionar el compuesto representado por dicha fórmula general (17) con 1,2,4-triazol.

En la fórmula, Ar^2 , *9 y *10 son los mismos que se han descrito anteriormente.

20

Esta reacción se realiza en presencia de una base. Los ejemplos de la base usada incluyen bases inorgánicas, tales como hidruro sódico, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de litio, y bases orgánicas, tales como acetato sódico, acetato potásico, acetato de litio, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, n-butillitio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano potásico y hexametildisilazano sódico. Es preferible una base inorgánica. Es más preferible carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de litio. Es mucho más preferible carbonato potásico.

25

La cantidad de la base usada es 1,0 a 10,0 equivalentes molares y preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes molares con respecto al compuesto (17).

30

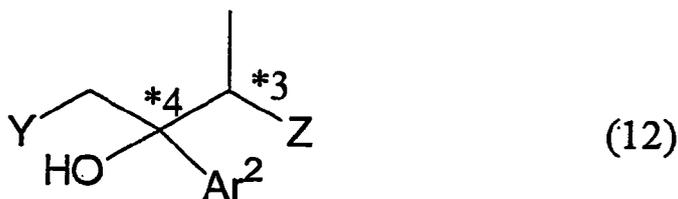
Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen, pero sin limitarse particularmente a, benceno, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, terc-butil metil éter, dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y DMSO. Es preferible DMF o DMSO. Es más preferible DMSO. Estos pueden usarse solos o junto en combinación de dos o más.

La temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 20°C a 120°C. La temperatura preferible de la reacción varía dependiendo de los tipos de base y de disolvente pero es de 40°C a 100°C.

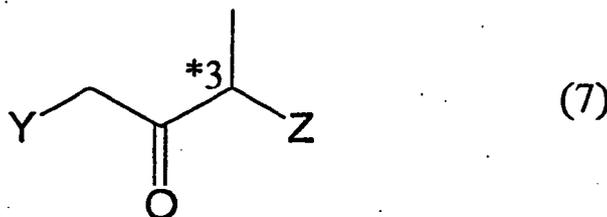
5 El producto (18) puede obtenerse por extracción con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, éter, hexano o tolueno. Según sea necesario, la purificación y el aislamiento pueden realizarse por cromatografía, cristalización, destilación o similares.

El método de adición y el orden de adición del compuesto (17), 1,2,4-triazol, la base y el disolvente de reacción no se limita particularmente.

A continuación, se describirá un proceso para producir un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (12):



dejando reaccionar un derivado de halocetona representado por la fórmula general (7):



con un compuesto representado por dicha fórmula general (5). Ar², M², *3 y *4 son los mismos que se han descrito anteriormente.

15 Y representa un átomo de halógeno o un heterociclo sustituido o sin sustituir.

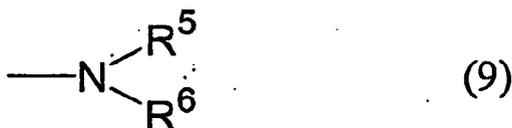
Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Es preferible un átomo de cloro o un átomo de bromo. Es más preferible un átomo de cloro.

20 Los ejemplos del heterociclo incluyen heterociclos sustituidos o sin sustituir, tales como el grupo tetrahidropiraniilo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidrotienilo, grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo tienilo, grupo hidroxipiridilo, grupo imidazol, grupo tiazol, grupo pirazol, grupo pirazolona, grupo isoxazol, grupo isotiazol, grupo pirrol, grupo furano y un grupo triazol. Es preferible el grupo triazol.

En la fórmula (7), Z representa la fórmula general (8):



25 [en la que R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo], de fórmula general (9):



[en la que, R⁵ y R⁶ independientemente representan hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo, un grupo alquiloxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo, o un grupo ariloxicarbonilo], de fórmula general (10):



[en la que R⁷ representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, o un grupo aralquilo. n representa un número entero de 0 a 2], o de fórmula general (11):



5 [en la que R⁸ representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo].

En las fórmulas (8), (9), (10) y (11), los ejemplos de grupos alquilo representados por R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ incluyen grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. Los ejemplos de grupo aralquilo incluyen grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y grupo 4-bromofenilo.

Los ejemplos de grupos sililo representados por R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ incluyen un grupo sililo en el que de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, y un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, se unen a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo sililo incluyen el grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y grupo trifenilsililo.

Los ejemplos de grupos acilo representados por R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ incluyen grupos acilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo pivaloilo, grupo pentilcarbonilo, grupo isopentilcarbonilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilfenilbenzoilo y un grupo 4-metoxibenzoilo.

Los ejemplos del grupo alquilo oxicarbonilo representado por R⁵ o R⁶ incluyen grupos oxicarbonilo sustituidos con un grupo alquilo que tienen de 1 a 18 átomos de carbono. El grupo alquilo oxicarbonilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos del grupo alquilo oxicarbonilo incluyen un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo piropiloxicarbonilo, grupo isopropiloxicarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo terc-butiloxicarbonilo, grupo pentiloxicarbonilo, grupo isopentiloxicarbonilo, grupo sec-pentiloxicarbonilo, grupo terc-pentiloxicarbonilo y un grupo neopentiloxicarbonilo. Los ejemplos del grupo aralquilo oxicarbonilo incluyen grupos oxicarbonilo sustituidos con un grupo aralquilo que tienen de 7 a 20 átomos de carbono. Los grupos aralquilo oxicarbonilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos del grupo aralquilo oxicarbonilo incluyen un grupo benciloxicarbonilo, grupo 1-feniletiloxicarbonilo, grupo 2-feniletiloxicarbonilo, grupo 4-metilbenciloxicarbonilo, grupo 3-metilbenciloxicarbonilo, grupo 2-metilbenciloxicarbonilo, grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, grupo 3-metoxibenciloxicarbonilo, grupo 2-metoxibenciloxicarbonilo, grupo 4-clorobenciloxicarbonilo, grupo 3-clorobenciloxicarbonilo, grupo 2-clorobenciloxicarbonilo, grupo 4-cianobenciloxicarbonilo, grupo 3-cianobenciloxicarbonilo, grupo 2-cianobenciloxicarbonilo, grupo 3,4-dimetilbenciloxicarbonilo, grupo 2,4-dimetilbenciloxicarbonilo, grupo 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, grupo 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, grupo 1-fenilpropiloxicarbonilo, grupo 2-fenilpropiloxicarbonilo y grupo 3-fenilpropiloxicarbonilo. Los ejemplos del grupo arilo oxicarbonilo incluyen un grupo oxicarbonilo sustituidos con un grupo arilo que tienen de 6 a 20 átomos de carbono. Los grupos arilo oxicarbonilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos del grupo arilo oxicarbonilo incluyen un grupo feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, grupo 2-naftiloxicarbonilo, grupo 4-metilfeniloxicarbonilo, grupo 3-metilfeniloxicarbonilo, grupo 2-metilfeniloxicarbonilo, grupo 4-metoxifeniloxicarbonilo, grupo 3-metoxifeniloxicarbonilo, grupo 2-metoxifeniloxicarbonilo, grupo 4-nitrofeniloxicarbonilo, grupo 3-nitrofeniloxicarbonilo, grupo 2-nitrofeniloxicarbonilo, grupo 4-clorofeniloxicarbonilo, grupo 3-clorofeniloxicarbonilo, grupo 2-clorofeniloxicarbonilo, grupo 4-bromofeniloxicarbonilo, grupo 3-bromofeniloxicarbonilo, grupo 2-bromofeniloxicarbonilo, grupo 4-cianofeniloxicarbonilo, grupo 3-cianofeniloxicarbonilo, grupo feniloxicarbonilo y grupo 2-cianofeniloxicarbonilo.

Los ejemplos de heterociclos representados por R⁴ y R⁸ incluyen heterociclos sustituidos o sin sustituir, tales como un grupo tetrahidropirano, grupo tetrahidrofurano, grupo tetrahidrotiopirano, grupo 4-metoxitetrahidropirano y un grupo 1,4-dioxan-2-ilo.

Entre estos, es preferible un grupo sililo, un grupo acilo, o es preferible un heterociclo como R⁴. Entre los grupos sililo, es particularmente preferido el grupo terc-butildimetilsililo. Entre los grupos acilo, es particularmente preferido el grupo pivaloilo. Entre los heterociclos, es particularmente preferido el grupo tetrahidropirano. Es particularmente más preferido el grupo pivaloilo.

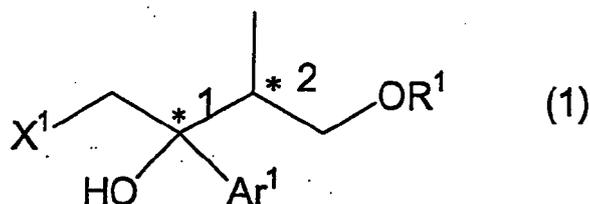
R⁵ y R⁶ no se limitan particularmente. Puede usarse cualquier combinación de los sustituyentes que se han descrito anteriormente. Preferiblemente, R⁵ representa hidrógeno, y R⁶ representa un grupo benciloxycarbonilo, grupo terc-butiloxycarbonilo o un grupo metiloxycarbonilo.

R⁷ representa preferiblemente un grupo metilo o un grupo fenilo.

- 5 Es preferible un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo como R⁸. Entre los grupos sililo, se prefiere particularmente un grupo terc-butildimetilsililo. Entre los grupos acilo, es preferible particularmente un grupo pivaloílo. Entre los heterociclos, es preferible un grupo tetrahidropiraniolo.

La reacción puede realizarse por las mismas condiciones que en la etapa para producir el compuesto (6) por reacción de los compuestos (4) y (5) que se han descrito anteriormente.

- 10 A continuación se describirá un derivado de halohidrina representado por la fórmula general (1):



X¹ representa un átomo de halógeno. Los ejemplos de los mismos incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Es preferible un átomo de cloro o un átomo de bromo. Es más preferible un átomo de cloro.

- 15 R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo o heterociclo.

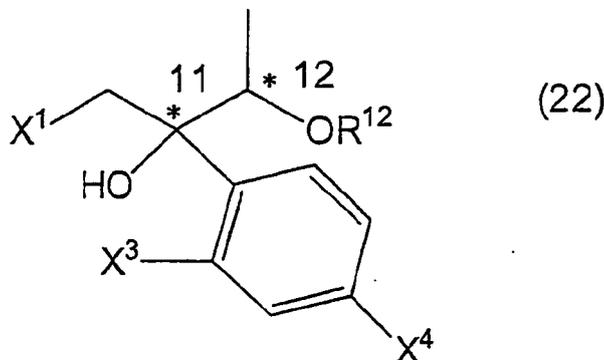
Los ejemplos de grupo alquilo incluyen grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y grupo 4-bromofenilo. Los ejemplos de grupo aralquilo incluyen grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. El grupo sililo representa un grupo sililo en el que de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, y un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono se unen a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo, y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo sililo incluyen el grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y un grupo trifenilsililo. Los ejemplos del grupo acilo incluyen grupos acilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo pivaloílo, grupo pentilcarbonilo, grupo isopentilcarbonilo, grupo benzoílo, grupo 4-metilfenilbenzoílo y un grupo 4-metoxibenzoílo. Los ejemplos del heterociclo incluyen heterociclos sustituidos o sin sustituir, tales como un grupo tetrahidropiraniolo, grupo tetrahydrofuranoílo, grupo tetrahydrotiopiraniolo, grupo 4-metoxitetrahydrotiopiraniolo y un grupo 1,4-dioxan-2-ilo.

Entre estos, es preferible un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo. En el grupo sililo, es más preferible el grupo terc-butildimetilsililo. En el grupo acilo, es más preferible el grupo pivaloílo. En el heterociclo, es más preferible el grupo tetrahidropiraniolo. El grupo pivaloílo es particularmente preferible.

Los ejemplos de Ar¹ incluyen grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 2-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo, grupo 4-bromofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,5-difluorofenilo, grupo 3,4-difluorofenilo, grupo 2,3-dimetilfenilo, grupo 2,4-dimetilfenilo y grupo 3,4-dimetilfenilo. Es preferible el grupo 4-fluorofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,5-difluorofenilo o grupo 3,4-difluorofenilo. Es más preferible el grupo 2,4-difluorofenilo o el grupo 2,5-difluorofenilo. El carbono asimétrico representado por *1 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma

análoga, el carbono asimétrico representado por *2 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El compuesto (1) es un nuevo compuesto, y los presentes inventores descubrieron que el compuesto era útil como un intermedio para un agente antifúngico de triazol.

A continuación se describirá un compuesto derivado de halohidrina representado por la fórmula general (22):



5

X^1 es el mismo que anteriormente.

Cada uno de X^3 y X^4 representa un átomo de halógeno y pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los mismos incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Preferiblemente, cada uno de X^3 y X^4 representa un átomo de flúor.

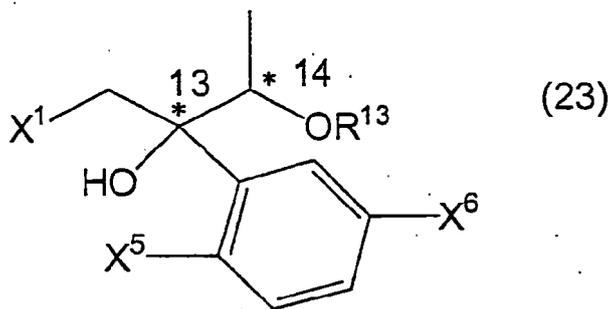
10 R^{12} representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo o un grupo acilo alifático.

El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupos arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo. El grupo aralquilo incluye grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. El grupo sililo representa un grupo sililo en el que de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, y un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono que se unen a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo sililo incluyen un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo triisopropilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y un grupo trifenilsililo. Los ejemplos del grupo acilo alifático incluyen un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo pivaloilo, grupo pentilcarbonilo y grupo isopentilcarbonilo.

30 Entre estos, es preferible un grupo sililo o un grupo acilo alifático. Es más preferible el grupo terc-butildimetilsililo para el grupo sililo. El grupo pivaloilo es más preferible para el grupo acilo alifático. El grupo pivaloilo es particularmente preferible.

El carbono asimétrico representado por *11 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma análoga, el carbono asimétrico representado por *12 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El carbono asimétrico representado por *11 tiene preferiblemente la configuración S, y el carbono asimétrico representado por *12 tiene preferiblemente la configuración R. El compuesto (22) que tiene dicha configuración es un nuevo compuesto, y los presentes inventores descubrieron que el compuesto era útil como un intermedio para un agente antifúngico de triazol.

A continuación se describirá un compuesto derivado de halohidrina representado por la fórmula general (23):



X¹ es el mismo que se ha descrito anteriormente.

Cada uno de X⁵ y X⁶ representa un átomo de halógeno y pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los mismos incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Preferiblemente, cada uno de X⁵ y X⁶ representa un átomo de flúor.

R¹³ representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo.

El grupo alquilo incluye grupos alquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo y un grupo n-hexilo. El grupo arilo incluye grupo como arilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 4-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 4-nitrofenilo, grupo 4-fenilfenilo, grupo 4-clorofenilo y grupo 4-bromofenilo. El grupo aralquilo incluye grupos aralquilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, grupo 4-metilbencilo, grupo 3-metilbencilo, grupo 2-metilbencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 3-metoxibencilo, grupo 2-metoxibencilo, grupo 1-feniletilo, grupo 2-feniletilo, grupo 1-(4-metilfenil)etilo, grupo 1-(4-metoxifenil)etilo, grupo 3-fenilpropilo y grupo 2-fenilpropilo. El grupo sililo representa un grupo sililo en el que de 0 a 3 grupos seleccionados independientemente entre un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono que se unen a silicio. Los ejemplos del grupo alquilo, el grupo arilo y el grupo aralquilo incluyen los grupos respectivos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo sililo incluyen un grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tripropilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo dimetilfenilsililo, grupo etildimetilsililo, grupo dimetilpropilsililo, grupo dimetilisopropilsililo y el grupo trifenilsililo. Los grupos acilo incluyen grupos acilo sustituidos o sin sustituir que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, grupo etilcarbonilo, grupo propilcarbonilo, grupo isopropilcarbonilo, grupo butilcarbonilo, grupo isobutilcarbonilo, grupo sec-butilcarbonilo, grupo pivaloilo, grupo pentilcarbonilo, grupo isopentilcarbonilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilfenilbenzoilo y un grupo 4-metoxibenzoilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen heterociclos sustituidos o sin sustituir, tales como un grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahydrofuranoilo, grupo tetrahidrotiopiranilo, grupo 4-metoxitetrahidropiranilo y un grupo 1,4-dioxan-2-ilo.

Entre estos, es preferible un grupo sililo, un grupo acilo o un heterociclo. Es más preferible el grupo terc-butildimetilsililo para el grupo sililo. Es más preferible el grupo pivaloilo para el grupo acilo. Es más preferible el grupo tetrahidropiranilo para el heterociclo. Es particularmente preferible el grupo pivaloilo.

El carbono asimétrico representado por *13 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. De forma análoga, el carbono asimétrico representado por *14 puede tener la configuración absoluta R o la configuración absoluta S. El carbono asimétrico representado por *13 tiene preferiblemente la configuración S, y el carbono asimétrico representado por *14 tiene preferiblemente la configuración R. El compuesto (23) que tiene dicha configuración es un nuevo compuesto, y los presentes inventores descubrieron que el compuesto era útil como un intermedio para un agente antifúngico de triazol.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá con mayor detalle en base a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

(Ejemplo 1)

(R)-1-Cloro-3-hidroxitentan-2-ona

Una mezcla de 6,25 g (60 mmol) de lactato de (R)-metilo, 10,49 g (90 mmol) de cloroacetato sódico, 9,09 g (90 mmol) de trietilamina y 250 ml de THF se enfrió en hielo y al mismo se le añadieron gota a gota 137 g (240 mmol) de una

5 solución 1,75 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 2 horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se dejó desarrollarse a temperatura ambiente durante 2 horas más y a la solución de reacción se le añadió una solución de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado/50 ml de agua. La agitación se realizó a 25°C durante 0,5 horas. Después, se extrajo un producto con acetato de etilo (200 ml x 2). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 6,03 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 82%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 4,30 (s, 2H), 4,55 (q, 1H, J = 6,3 Hz).

(Ejemplo 2)

(R)-1-Cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona

10 Una mezcla de 5,00 g (21,52 mmol) de (R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propionato de etilo, 3,76 g (32,3 mmol) de cloroacetato sódico, 2,18 g (21,5 mmol) de trietilamina y 50 ml de THF se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 37 ml (64,6 mmol) de una solución 1,75 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 1 hora. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se dejó desarrollarse a 0°C durante 3 horas y a la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 6 M (aproximadamente 20 ml) para ajustar el pH a 6,0.

15 Posteriormente, la agitación se realizó a 25°C durante 2 horas. Se extrajo un producto con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5,19 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 100%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,10 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 4,35 (c, 1H, J = 6,8 Hz), 5,50 (q, 2H, J = 17,0 Hz).

(Ejemplo 3)

20 1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol

En una atmósfera de nitrógeno, se sumergieron 0,693 g (28,5 mmol) de magnesio en 5 ml de THF anhidro y a la misma se le añadió gota a gota una solución de 5,00 g (26,0 mmol) de 2,4-difluorofenilbromobenceno en 21 ml de THF a 0°C. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación se realizó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 1 hora más para obtener bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio (0,62 M).

25 Después, una solución de 0,69 g (3,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron gota a gota 5,3 ml (3,3 mmol) de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparado como se ha descrito anteriormente durante un periodo de 15 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 2 horas más y después se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, a la misma se le añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la concentración se realizó a presión reducida para obtener 1,01 g de un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (columna: COSMOSIL fabricada por Nacalai Tesque Inc., fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa del 0,01% en peso de ácido fosfórico = 7/3, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de la columna: 40°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 25 minutos (2S,3R), 20 minutos (2R,3R)). De este modo se obtuvieron 0,92 g del compuesto del título (rendimiento: 89%) ((2S, 3R): (2R, 3R) = 91: 9). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2S,3R) δ: 0,10 (s, 6H), 0,93 (s, 12H), 3,85 (d, 1H, J = 12, 0 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 12, 0 Hz), 4,36 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H).

35

(Ejemplo 4)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol

40 Una solución de 0,69 g (3,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a -20°C, y se añadieron gota a gota 5,3 ml (3,3 mmol) de una solución de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 15 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 2 horas más y después se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, a la misma se le añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC a las del Ejemplo 3). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 68% ((2S,3R):(2R,3R) = 92:8).

45

(Ejemplo 5)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol

50 Una solución de 0,69 g (3,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de tolueno se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 5,3 ml (3,3 mmol) de una solución de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 15 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 2 horas más y después se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, a la misma se le añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a

55

presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 3). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 94% ((2S,3R):(2R,3R) = 90:10).

(Ejemplo 6)

5 1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2)3-diol

A una solución de 0,45 g (1,28 mmol) de 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililo)butan-2-ol ((2S,3R)/(2R,3R) = 91/9) en 5 ml de metanol se le añadieron 0,25 ml de ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 77% ((2S, 3R)/(2R, 3R)) = 90/10) (HPLC, columna: CAPCELL PAK C18 TYPE MG fabricada por Shiseido Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 3/7, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 26 minutos (2S,3R), 17 minutos (2R,3R). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2S,3R) δ: 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,50 (s a, 1H), 3,21 (s, 1H), 4,11-4,23 (m, 3H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H); (2R,3R) δ: 1,93 (dd, 3H, J = 6,3, 1,2 Hz), 2,25 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 3,15 (s, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Hz), 4,08 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 4,35 (d, J = 11,2 Hz), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H)).

(Ejemplo 7)

20 (2S,3R)-1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol

Una solución de 0,45 g (1,28 mmol) de 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililo)butan-2-ol ((2S, 3R)/(2R, 3R) = 91/9) en 5 ml de THF se enfrió en hielo y se añadieron gota a gota 1,3 ml de una solución 1,0 M de TBAF en THF. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se realizó durante 1,5 horas y después a temperatura ambiente durante 11 horas más. Después, se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 6). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 15% ((2S,3R)/(2R,3R) = 91/9).

(Ejemplo 8)

30 1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol

A una solución de 0,27 g (0,77 mmol) de 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililo)butan-2-ol ((2S, 3R)/(2R, 3R) = 91/9) en 3 ml de metanol se le añadieron 0,06 g (0,94 mmol) de fluoruro potásico, la reacción se realizó durante 10 horas y después a 50°C durante 25 horas más. Después, se añadieron 5 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto resultante se analizó cuantitativamente por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 6). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 17% ((2S,3R)/(2R,3R) = 95/5).

(Ejemplo 9)

(2R, 3R)-1,2-Epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol

40 Una solución de 0,12 g (0,45 mmol) de (2S,3R)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol en 3 ml de metanol se enfrió en hielo y se añadieron 0,12 g (0,6 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol. La reacción se realizó durante 2 horas y se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción. La extracción se realizó con acetato de etilo (10 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,09 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).

(Ejemplo 10)

1,2-Epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol

50 Una solución de 0,28 g (1,2 mmol) de (2S,3R)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol ((2S, 3R)/(2R, 3R) = 88/12) en 3 ml de metanol se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron 1,4 ml de una solución acuosa 1 M de NaOH. La reacción se realizó durante 1,5 horas y se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción. La extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se analizó cuantitativamente por HPLC. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 95% ((2R,3R)/(2S,3R) = 88/12) (HPLC, columna:

CAPCELL PAK C18 TYPE MG, fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 2/8, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 28 minutos (2S,3R), 30 minutos (2R,3R)). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3R) δ: 1,16 (d, 3H, J = 6,1 Hz), 2,80 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,09 (q, 1H, J = 6,1 Hz), 6,80-6,93 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H)).

5 (Ejemplo 11)

(S)-1-Cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona

Una mezcla de 5,00 g (21,52 mmol) de (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)propionato de etilo, 3,76 g (32,3 mmol) de cloroacetato sódico, 2,18 g (21,5 mmol) de trietil amina y 50 ml de THP se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 37 ml (64,6 mmol) de una solución 1,75 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 1 hora. Después de que se completara la adición gota a gota, se realizó la reacción a 0°C durante 3 horas más y a la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 6 M (aproximadamente 20 ml) para ajustar el pH a 6. 0. Posteriormente, la agitación se realizó a 25°C durante 2 horas. Se extrajo un producto con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5,01 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,10 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,24 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 4,3 5 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,5 0 (c, 2H, J = 17,0 Hz).

(Ejemplo 12)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol

Una solución de 0,69 g (3,0 mmol) de (S)-1-cloro-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de tolueno se enfrió a 20°C y a la misma se le añadieron 5,3 ml (3. 3 mmol) de una solución de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 15 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 2 horas más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la concentración se realizó a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 3). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 91% (2R, 3S)/(2S, 3S) = 92/8). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3S) δ: 0,10 (s, 6H), 0,92 (s, 12H), 3,85 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,35 (q, 1H, J. = S.6 Hz), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,93-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H.).

(Ejemplo 13)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol

A una solución de 0,45 g (1,28 mmol) de 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol ((2R, 3S)/(2S, 3S) = 92/8) en 5 ml de metanol se le añadieron 0,25 ml de ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 6). De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 75% ((2R, 3S)/(2S, 3S) = 91/9). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3S) δ: 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,48 (s a, 1H), 3,20 (s, 1H), 4,11-4,23 (m, 3H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H); (2S,3S) δ: 1,93 (dd, 3H, J = 6,3, 1,2 Hz), 2,25 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 3,1,5 (s, 1H), 3,97 (d, J = 11,0 Hz), 4,06 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 4,35 (d, J = 11,2 Hz), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H).

(Ejemplo 14)

(2S, 3S)-1,2-Epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol

Una solución de 0,12 g (0,45 mmol) de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butan-2,3-diol en metanol 3 ml se enfrió en hielo y se añadieron 0,12 g (0,6 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol. La reacción se realizó durante 2 horas. Después, se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo (10 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,086 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).

(Ejemplo 15)

50 (R)-1-Cloro-3-trimetilsililoxibutan-2-ona

Una mezcla de 5,00 g (42,3 mmol) de lactato de (R)-etilo, 7,40 g (63,5 mmol) de cloroacetato sódico, 4,28 g (42,3 mmol) de trietilamina y 50 ml de THF se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 97 g (109 mmol) de una solución 1,75 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 2 horas. Después de que se completara la

adición gota a gota, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas más y a la solución de reacción se le añadió una solución de 20 ml de ácido clorhídrico concentrado/50 ml de agua. La agitación se realizó a 25°C durante 0,5 horas. Después, se extrajo un producto con acetato de etilo (200 ml x 2). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un aceite incoloro.

- 5 Después, el concentrado resultante se disolvió en 50 ml de THF y a la misma se le añadieron gota a gota 8,1 ml (63,5 mmol) de TMSCl durante un periodo de 5 minutos en refrigeración con hielo. Posteriormente, a la misma se le añadieron 11,8 ml (84,6 mmol) de trietilamina a la misma temperatura durante un periodo de 10 minutos. Después de la reacción se realizó durante 1 hora más, se añadieron 80 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (100 ml x 2). El secado se realizó con sulfato sódico anhidro y después se realizó la concentración a presión reducida para obtener 5,04 g del compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento: 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,17 (s, 9H), 1,35 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 4,35 (q, 1H, J = 6,0 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 17,1 Hz).

(Ejemplo 16)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(trimetilsililoxi)butan-2-ol

- 15 Una solución de 0,7 g (3,6 mmol) de (R)-1-cloro-3-(trimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a 0°C, a la misma se le añadieron gota a gota 5,4 ml (3,8 mmol) de una solución 0,7 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 10 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 5 horas más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC a las del Ejemplo 6). Como resultado, el rendimiento se determinó que era del 87% ((2S,3R)/(2R,3R) = 41/59).

(Ejemplo 17)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(trimetilsililoxi)butan-2-ol

- 25 Una solución de 0,7 g (3,6 mmol) de (R)-1-cloro-3-(trimetilsililoxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a -20°C y a la misma se le añadieron gota a gota 5,4 ml (3,8 mmol) de una solución 0,7 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por un método como el del Ejemplo 3 durante un periodo de 10 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 5 horas más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol en forma de un aceite incoloro. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 6). Como resultado, el rendimiento se determinó que era del 79% ((2S,3R)/(2R,3R) = 43/57).

(Ejemplo 18)

35 (R)-1-Cloro-3-pivaloiloxibutan-2-ona

- Una mezcla de 3 2,8 g (14 7 mmol) de (R)-2-pivaloiloxipropionato de metilo, 30,5 g (2 61,8 mmol) de cloroacetato sódico, 25,4 g (261,55 mmol) de trietilamina, y 400 ml de THF se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 299 g (523,5 mmol) de una solución 1,75 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 3 horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se realizó a 25°C durante 2 horas más y la solución de reacción se enfrió en hielo. A la misma se le añadió una solución de 45 ml de ácido clorhídrico concentrado/200 ml de agua y posteriormente se añadieron 250 ml de acetato de etilo. Además, se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 6,0. La agitación se realizó a 25°C durante 1 hora. La capa de acetato de etilo resultante se separó y a la capa acuosa resultante se le añadieron 150 ml de acetato de etilo a para realizar la extracción de nuevo. Las capas de acetato de etilo resultantes se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 42,6 g de un producto en bruto en forma de un aceite. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. De este modo, se obtuvieron 29,4 g del compuesto del título (rendimiento: 82%, 98,7% de e.e.) (HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 5 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,25 (s, 9H), 1,46 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 4,30 (s, 2H), 5,27 (q, 1H, J = 6,6 Hz).

50 (Ejemplo 19)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-pivaloiloxibutan-2-ol

- 55 Una solución de 0,41 g (2,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-pivaloiloxibutan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a 0°C, y a la misma se le añadieron gota a gota 3,2 ml (2,2 mmol) de una solución 0,69 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de

5 cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. Por lo tanto, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 15% ((2S,3R)/(2R,3R) = 92/8) (HPLC, columna: YMC-A3 02 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 10 minutos (2S,3R) y 8 minutos (2R,3R)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,05 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,25 (s, 9H), 3,86 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,19 (d, 1H, 11,5 Hz), 5,3 8 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H).

(Ejemplo 20)

10 1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-pivaloiloibutari-2-ol

15 Una solución de 0,41 g (2,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-pivaloiloibutan-2-ona en 5 ml de tolueno se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron 3,2 ml (2,2 mmol) de una solución 0,69 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,54 g de un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,450 g del compuesto del título (rendimiento: 71%) ((2S, 3R)/(2R, 3R) = 93/7 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 19)).

20 (Ejemplo 21)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-pivaloiloibutan-2-ol

25 En primer lugar, se enfriaron 8,9 ml (8,0 mmol) de una solución 0,9 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 a 0°C y a la misma se le añadieron gota a gota una solución de 0,83 g (4,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-pivaloiloibutan-2-ona en 10 ml de tolueno durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (30 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 1,57 g de un producto en bruto. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 94% ((2S,3R)/(2R,3R) = 93/7 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 19)).

(Ejemplo 22)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-pivaloiloibutan-2-ol

35 Una solución de 0,41 g (2,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-pivaloiloibutan-2-ona en 5 ml de tolueno se enfrió a -20°C y a la misma se le añadieron gota a gota 3,2 ml (2,2 mmol) de una solución 0,69 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro y se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. Por lo tanto, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60% ((2S,3R)/(2R,3R) = 94/6 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo 19)).

(Ejemplo 23)

1,2-Epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol

45 Una solución de 0,45 g (1,4 mmol) de 1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(pivaloiloxi)butan-2-ol ((2S,3R)/(2R,3R) = 93/7) en 3 ml de metanol se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron 0,33 g (1,7 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol. La reacción se realizó durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas más. Después, se añadieron 5 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,31 g de un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g del compuesto del título (rendimiento: 40%) ((2R,3R)/(2S,3R) = 96/4 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC en las mismas condiciones de medición de HPLC que en el Ejemplo 10)).

(Ejemplo 24)

(R)-1-Cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butan-2-ona

Una mezcla de 9,41 g (50 mmol) de (R)-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propionato de metilo, 8,74 g (75 mmol) de cloroacetato sódico, 7,53 g (75 mmol) de trietilamina y 200 ml de THF se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 199 g (300 mmol) de una solución 1,6 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 2 horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas más, y la solución de reacción se enfrió de nuevo en hielo. Después, a la misma se le añadieron 50 ml de agua y posteriormente se le añadieron 100 ml de acetato de etilo. Además, se añadió ácido clorhídrico al 10%, de manera que el pH era de 6,0. Después de que se realizara la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la capa orgánica resultante se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 9,81 g de un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 6,79 g del compuesto del título (rendimiento: 73%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,50-1,55 (m, 4H), 1,80-1,84 (m, 3H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 1H), 4,24 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,58 (m, 2H).

(Ejemplo 25)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butan-2-ol

Una solución de 0,413 g (2,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a 0°C, y a la misma se le añadieron 2,7 ml (2,2 mmol) de una solución 0,81 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 2 horas más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,634 g de aceite incoloro. El aceite resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g del compuesto del título (rendimiento: 79%) ((2R,3R)/(2S,3R) = 82/18 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC; condiciones de HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 15 y 17 minutos (2R,3R), 19 y 22 minutos (2S,3R))). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3R) δ: 0,87-1,86 (m, 10H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,81-4,39 (m, 4H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H); (2S, 3R) δ: 0,95-1,85 (m, 10H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,85-4,95 (m, 4H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H).

(Ejemplo 26)

(2R, 3R)-1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol

Una solución mixta de 0,15 g (0,47 mmol) de (2R,3R)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)butan-2-ol, 5 ml de metanol y 0,02 g de ácido p-toluenosulfónico monohidrato se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración se realizó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,12 g del compuesto del título (rendimiento: 97%).

(Ejemplo 27)

(2S,3R)-1,2-Epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol

Una solución de 1,00 g (4,23 mmol) de (2R,3R)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol en 8 ml de metanol se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron 0,91 g (4,65 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol. La reacción se realizó durante 2 horas y se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción. Después, la extracción se realizó con 20 ml de acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto se analizó cuantitativamente por HPLC (en las mismas condiciones de medición de HPLC que las del Ejemplo.10). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 97%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 2,22 (s, 1H), 2,91 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 3,28 (d, 1H, J = 4,9 Hz), 4,11 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 6,80-6,91 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H).

(Ejemplo 28)

(R)-1-Cloro-3-(terc-butiloxi)butan-2-ona

Una mezcla de 8,00 g (50 mmol) de (R)-2-(terc-butiloxi)propionato de metilo, 8,74 g (75 mmol) de cloroacetato sódico, 7,53 g (75 mmol) de trietilamina y 200 ml de THF se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron gota a gota 93,8 g (150 mmol) de una solución 1,6 M de cloruro de terc-butilmagnesio durante un periodo de 2 horas. Después de que se completara la adición gota a gota, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas más y la solución de reacción se enfrió de nuevo en hielo. Después, a la misma se le añadieron 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y posteriormente se añadieron 100 ml de acetato de etilo. La agitación se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la capa orgánica resultante se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 7,35 g de un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 6,66 g del compuesto del título (rendimiento: 80%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (s, 9H), 1,35 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 4,20 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 5,50 (s, 2H).

(Ejemplo 29)

1-Cloro-2-(2,5-difluorofenil)-3-pivaloiloibutan-2-ol

Una solución de bromuro de 2,5-difluorofenilmagnesio preparada a partir de 5,79 g (30,0 mmol) de 2,5-difluorobromobenceno y 0,759 g (31,2 mmol) de magnesio por el mismo método que en el Ejemplo 3 se enfrió a 0°C, y a la misma se le añadió gota a gota una solución de 3,10 g (15,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-pivaloiloibutan-2-ona en 15 ml de tolueno. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 63% ((2S,3R)/(2R,3R) = 94/6) (HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 17,0 minutos (2S,3R), 13 minutos (2R,3R)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (2S,3R) δ: 1,07 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,24 (s, 9H), 3,86 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,20 (d, 1H, 11,5 Hz), 5,42 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H); (2R,3R) δ: 1,03 (s, 9H), 1,58 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 3,91 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,28 (d, 1H, 11,5 Hz), 5,31 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 1H).

(Ejemplo 30)

1,2-Epoxi-2-(2,5-difluorofenil)butan-3-ol

Una solución de 1,70 g (5,3 mmol) de 1-cloro-2-(2,5-difluorofenil)-3-(pivaloiloxi)butan-2-ol ((2S,3R)/(2R,3R) = 94/6) en 20 ml de THF se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron 3,5 g (17,8 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol. La reacción se realizó durante 5 horas y se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 M para detener la reacción. Después, la extracción se realizó con acetato de etilo (30 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 1,51 g de un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,838 g del compuesto del título (rendimiento: 79%) ((2R,3R)/(2S,3R) = 98/2 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC en las mismas condiciones de medición de HPLC que en el Ejemplo 10, (2R,3R) 32 minutos, (2S,3R) 30 minutos). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3R) δ: 1,70 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,80 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 3,34 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,17 (q, 1H, 6,6 Hz), 6,98-7,00 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 1H).

(Ejemplo 31)

1-Cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butiloxi)butan-2-ol

Una solución de 0,385 g (2,0 mmol) de (R)-1-cloro-3-(terc-butiloxi)butan-2-ona en 5 ml de THF se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron gota a gota 3,3 ml (2,2 mmol) de una solución 0,68 M de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro y se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,489 g de un aceite. El aceite resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g del compuesto del título (rendimiento: 58%) ((2S,3R)/(2R,3R) = 59/41) (la proporción diastereomérica se midió por HPLC; condiciones de HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 8 minutos (2R,3R), 9 minutos (2S,3R)). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15-1,48 (m, 12H), 3,55-4,31 (m, 3H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,69-7,71 (m, 1H).

(Ejemplo 32)

(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano

En primer lugar, se suspendieron 0,21 g (5,10 mmol) de hidruro sódico (contenido al 60%) en 3 ml de DMF y la suspensión resultante se enfrió en hielo. A la misma se le añadió una solución de 0,53 g (2,19 mmol) de (2R,3R)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)butano-2,3-diol en 5 ml de DMF y la agitación se realizó durante 1 hora. Se añadió una solución de 0,64 g (2,85 mmol) de 1-(p-toluenosulfonil)-1,2,4-triazol y 0,06 g (0,88 mmol) de triazol en 3 ml de DMF y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. Después, la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y se realizó la concentración a presión reducida. Se realizó un análisis cuantitativo por HPLC. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 43% (condiciones de HPLC, columna: CAPCELL PAK C18 TYPE MG fabricada por Shiseido Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 2/8, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 37 minutos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,64 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 3,19 (c, 1H, J = 5,6 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,87 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,69-6,80 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

(Ejemplo de Referencia 33)

3,4-Epoxi-3-(2,5-difluorofenil)-2-metilbutan-1-ol

Una solución de 0,66 g (3,0 mmol) de (S)-1-cloro-3-metil-4-pivaloiloxibutan-2-ona en 4 ml de THF se enfrió a 0°C y a la misma se le añadieron 3,9 ml (3,3 mmol) de una solución 0,86 M de bromuro de 2,5-difluorofenilmagnesio preparada por el mismo método que en el Ejemplo 3 durante un periodo de 5 minutos. Después de que se completara la adición gota a gota, la agitación continuó durante 1 hora más y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción. Además, se añadieron 10 ml de agua y la extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de 1-cloro-2-(2,5-difluorofenil)-3-metil-4-pivaloiloxibutan-2-ol en forma de una mezcla diastereomérica (rendimiento: 50%) ((2S,3S):(2R,3S) = 72:28) (HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 6/4, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 18 minutos (2S,3S), 20 minutos (2R,3S)). El compuesto resultante se disolvió en 10 ml de THF y al mismo se le añadieron 1,02 g (5,25 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol en refrigeración con hielo. La reacción se realizó durante 5 horas. Se extrajo un producto de reacción con acetato de etilo (10 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, la concentración se realizó a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,28 g del compuesto del título (rendimiento: 88%) (HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 3/7, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 17 minutos (2R,3S), 18 minutos (2S,3S)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (2R,3S) δ: 0,97 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,25 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,88 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,21 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,51 (d, 2H, J = 6,1 Hz), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H); (2S,3S) δ: 1,27 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,14 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,83 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,17 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,60 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H).

(Ejemplo de Referencia 34)

3-(2,5-Difluorofenil)-2-metil-4-[1-(1,2,4-triazolil)]-1,3-butanodiol

La reacción de 0,44 g (2,1 mmol) de 3,4-epoxi-3-(2,5-difluorofenil)-2-metilbutan-1-ol ((2S,3S):(2R,3S) = 72:28), 0,21 g (3,0 mmol) de 1,2,4-triazol, 0,83 g (6,0 mmol) de carbonato potásico y se realizaron 10 ml de DMSO a 80°C durante 2 horas. Se extrajo un producto de reacción con acetato de etilo (10 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g del compuesto del título (rendimiento: 83%) ((2S,3S)/(2R,3S) = 70/30) (HPLC, columna: YMC-A302 fabricada por YMC Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 3/7, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 6 minutos (2S,3S), 8 minutos (2R,3S)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (2S,3S) δ: 1,36 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 4,56 (d, 1H, J = 13,9 Hz), 4,87 (d, 2H, J = 13,9 Hz), 5,19 (s, 1H), 6,85-6,97 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H); (2R,3S) δ: 0,86 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,35-2,37 (m, 1H), 3,51-3,54 (1H, s a), 3,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,0 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 2,14 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 5,37 (s, 1H), 6,85-6,97 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

(Ejemplo de Producción 1)

(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano

Una solución de 0,25 g (1,25 mmol) de (2R,3R)-1,2-epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol ((2R,3R)/(2S,3R) = 90/10)/0,19 ml (1,37 mmol) de trietilamina/2,5 ml de cloruro de metileno se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron 0,11 ml (1,37 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se realizó durante 2 horas y se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico para detener la reacción. La extracción se realizó con acetato de etilo (20 ml x 2). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,35 g de un aceite.

Después, se suspendieron 0,13 g (3,55 mmol) de hidruro sódico (contenido al 60%) en 1 ml de DMF y la suspensión resultante se enfrió en hielo. Después, a la misma se le añadió una solución de 0,29 g (4,15 mmol) de triazol en 3 ml de DMF y la reacción se realizó durante 1,5 horas. A la misma se le añadió una solución de 0,35 g del aceite que se ha descrito anteriormente en 3 ml de DMF y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50°C durante 3,5 horas. Después, se añadieron 5 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción y la extracción se realizó con 30 ml de tolueno. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener 0,284 g de cristales de color amarillo. El producto resultante se purificó en columna sobre gel de sílice para obtener 0,189 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco (rendimiento: 63%) ((2R,3S)/(2S,3S) = 90/10 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC; condiciones de HPLC, columna: CAPCELL PAK C18 TYPE MG fabricada por Shiseido Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 2/8, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 37 minutos (2R,3S), 41 minutos (2S,3S))).

Después, se suspendieron 0,170 g de los cristales de color blanco en 2 ml de hexano y se añadió gradualmente acetato de etilo hasta que los cristales se disolvieron completamente a 50°C. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 3 horas. Los cristales de color blanco precipitados se filtraron para obtener el diastereómero (2R,3S) (0,07 g).

5 (Ejemplo de Producción 2)

(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano

10 Una solución de 18,0 g (90,0 mmol) de (2R,3R)-1,2-epoxi-2-(2,4-difluorofenil)butan-3-ol ((2R,3R)/(2S,3R) = 93/7)/10,9 g (108 mmol) de trietilamina/150 ml de tolueno se enfrió en hielo y se añadieron 12,4 g (108 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se realizó durante 2 horas. Después, se añadieron 30 ml de agua y posteriormente se añadieron 50 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido potásico para detener la reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 32,07 g de un aceite.

15 Una mezcla de 4,2 g (21,6 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol, 1,5 g (21,6 mmol) de triazol y 16 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a la misma se le añadió de una sola vez una solución de 5,0 g (18,0 mmol) del mesilato que se ha descrito anteriormente en 19 ml de DMF. La reacción se realizó a 60°C durante 7 horas. La solución de reacción resultante se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 90 ml de agua para detener la reacción. Después, se añadieron 90 ml de tolueno. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 90 ml de tolueno. Las fases de tolueno resultantes se combinaron, se lavaron con 90 ml de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 4,776 g de cristales de color amarillo. El compuesto resultante se analizó por HPLC. De este modo, se obtuvieron 3,17 g del compuesto del título (rendimiento: 71%) ((2R,3S)/(2S,3S) = 92/8 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC; condiciones de HPLC, columna: CAPCELL PAK CI 8 TYPE MG fabricada por Shiseido Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 2/8, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 37 minutos (2R,3S), 41 minutos (2S,3S)).

(Ejemplo de Producción 3)

25 (2R,3S)-2-(2,5-Difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano

Una solución de 27,2 g (135,7 mmol) de (2R,3R)-1,2-epoxi-2-(2,5-difluorofenil)butan-3-ol ((2R,3R)/(2S,3R) = 93/7)/17,9 g (176,4 mmol) de trietilamina/225 ml de tolueno se enfrió en hielo y a la misma se le añadieron 20,3 g (176,4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La reacción se realizó 2 horas. Después, a la misma se le añadieron 46 ml de agua y posteriormente se le añadieron 80 ml de una solución acuosa al 5% de hidróxido potásico para detener la reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 47,9 g de un aceite.

35 Una mezcla de 29,8 g (154,5 mmol) de una solución al 28% de NaOMe en metanol, 10,7 g (154,5 mmol) de triazol y 111 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió de una sola vez una solución de 47,9 g del mesilato en bruto que se ha descrito anteriormente en 134 ml de DMF. La reacción se realizó a 60°C durante 4 horas. Después, la solución de reacción resultante se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota 650 ml de agua para detener la reacción. Después, se añadieron 900 ml de tolueno y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 900 ml de tolueno. Las fases de tolueno resultantes se combinaron, se lavaron con 650 ml de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 34,3 g de cristales de color amarillo. El compuesto resultante se analizó por HPLC. De este modo, se obtuvieron 26,4 g del compuesto del título (rendimiento: 82%) ((2R, 3S)/(2S,3S) = 93/7 (la proporción diastereomérica se midió por HPLC; condiciones de HPLC, columna: CAPCELL PAK C18 TYPE MG fabricada por Shiseido Co. Ltd., fase móvil: acetonitrilo/solución de tampón fosfato (potásico) 20 mM (pH = 2,5) = 3/7, caudal: 1,0 ml/min, temperatura de columna: 30°C, detector: UV 210 nm, tiempo de retención: 14 minutos (2R,3S), 15 minutos (2S,3S))). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,64 (d, 3H, J = 5,6 Hz), 3,20 (q, 1H, J = 5,6 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,97 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

(Ejemplo de Producción 4)

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

50 A una solución de 0,22 g (5,4 mmol) de hidruro sódico (contenido al 60%) en 3 ml de DMF se le añadieron 0,37 g (5,4 mmol) de triazol. Además, a la misma se le añadió una solución de 0,63 g (1,8 mmol) de (2R,3S)-1-cloro-2-(2,4-difluorofenil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)butan-2-ol en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50°C durante 12 horas. Después, se añadieron 10 ml de agua para detener la reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo (30 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,18 g del compuesto del título (rendimiento: 25%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,22 (s, 6H), 0,97 (s, 12H), 4,42 (dq, 1H, J = 5,9, 1,2 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 4,81 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,67-6,78 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H).

(Ejemplo de Producción 5)

(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butano-2,3-diol

5 A una solución de 0,10 g de (2R,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-(2,4-difluorofenilo)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol en 1 ml de THF se le añadieron 0,3 ml de TBAF (1 M) a temperatura ambiente. La agitación se realizó a temperatura ambiente durante 3,5 horas y a la misma se le añadieron 5 ml de agua. Después, la extracción se realizó con acetato de etilo (30 ml). Después del secado sobre sulfato sódico anhidro, se realizó la concentración a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto resultante se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 0,61 g del compuesto del título (rendimiento: 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 4,31 (q, 1H, J = 6,3 Hz), 4,79-4,82 (m, 2H), 6,67-6,81 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

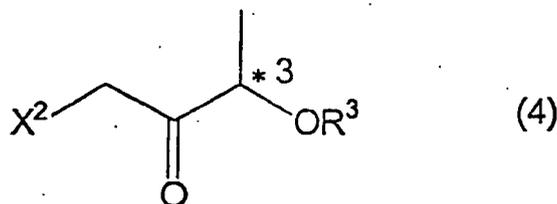
10 **Aplicabilidad Industrial**

15 Puede producirse un intermedio para un agente antifúngico de triazol mediante un proceso industrialmente seguro que puede realizarse fácilmente a partir de materiales económicamente disponibles. Además, puede producirse un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo útil como un intermedio para, por ejemplo, productos farmacéuticos tales como un agente antifúngico. Además, puede proporcionarse un derivado de halohidrina ópticamente activo que sirve como un intermedio importante para el derivado de epoxi alcohol.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende las etapas de:

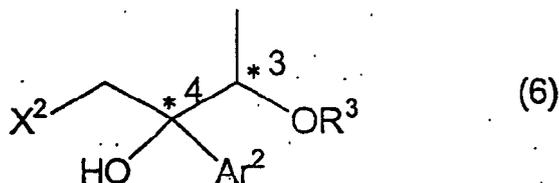
dejar reaccionar un derivado de halocetona ópticamente activo representado por la fórmula general (4):



5 (en la que X^2 representa un átomo de halógeno; R^3 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir; y *3 representa un carbono asimétrico) con un compuesto representado por la fórmula general (5):

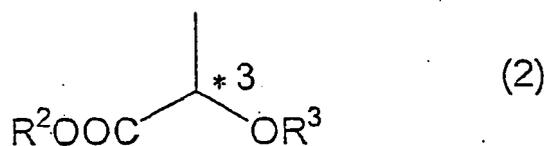


(en la que Ar^2 representa un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono; y M^2 representa un metal alcalino o un metal alcalinotérreo halogenado), por lo que se obtiene un derivado de halohidrina ópticamente activo representado por la fórmula general (6):

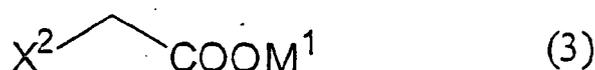


15 (en la que X^2 , Ar^2 , R^3 , *3 son los mismos que los citados anteriormente y *4 representa un carbono asimétrico).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de halocetona ópticamente activo representado por dicha fórmula general (4) se prepara dejando reaccionar un compuesto de propionato ópticamente activo representado por la fórmula general (2);



20 (en la que R^2 representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono; R^3 representa hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir que tiene de 7 a 20 átomos de carbono, un grupo sililo sustituido o sin sustituir, un grupo acilo sustituido o sin sustituir que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, o un heterociclo sustituido o sin sustituir; y *3 representa un carbono asimétrico) con un enolato preparado por reacción de un derivado de ácido haloacético representado por la fórmula general (3):

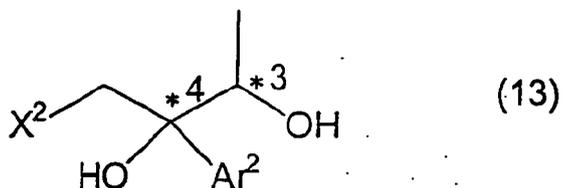


30 (en la que X^2 es según se ha definido en la reivindicación 1, y M^1 representa hidrógeno, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo halogenado) con una base, y después sometiendo el compuesto resultante a tratamiento ácido.

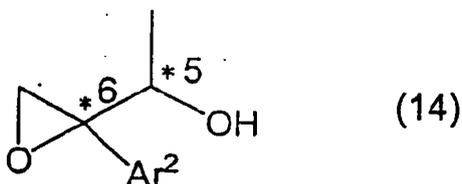
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base es cloruro de terc-butilmagnesio.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el que el compuesto representado por dicha fórmula general (2) se deja reaccionar con el compuesto representado por dicha fórmula general (3) en presencia de una amina.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto representado por la fórmula general (6) se somete al menos a un tratamiento seleccionado de entre tratamiento ácido, tratamiento con un compuesto de flúor e hidrogenólisis para preparar un derivado de halo diol ópticamente activo representado por la fórmula general (13):



(en la que X^2 , Ar^2 , *3 y *4 son los mismos que los citados anteriormente, y después se trata el derivado de halo diol resultante con una base, por lo que se obtiene un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo representado por la fórmula general (14):



10

(en la que Ar^2 es el mismo que se ha citado anteriormente y cada uno de *5 y *6 representa un carbono asimétrico);

o el proceso comprende:

tratar el compuesto representado por dicha fórmula general (6) con una base, por lo que se obtiene un derivado de epoxi alcohol ópticamente activo representado por la fórmula general (14) según se ha definido anteriormente.

15

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- JP 2191262 A [0002] [0003] [0005]
- JP 3128338 A [0002]
- JP 10306079 A [0002] [0003]
- JP 8165263 A [0002] [0004]
- US 6300353 B [0002] [0003]
- JP 10212287 A [0003]
- EP 415748 A [0009]
- WO 9623756 A [0102]

Literatura no patente citada en la descripción

- **Sharpless et al.** *Synlett*, 1995, 1110-1112 [0003]
- *Tetrahedron Letters*, 2001, vol. 42, 3331 [0050]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, vol. 97, 7332 [0091]