

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 275**

51 Int. Cl.:
C07D 301/02 (2006.01)
C07D 303/14 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03730869 .9**
96 Fecha de presentación: **10.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1535914**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE EPOXITRIAZOL Y COMPUESTO INTERMEDIO PARA EL MISMO.**

30 Prioridad:
20.06.2002 JP 2002180610
28.10.2002 JP 2002313317
31.10.2002 JP 2002318833

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2012

73 Titular/es:
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP

72 Inventor/es:
WANG, Weiqi y
IKEMOTO, Tetsuya

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 275 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

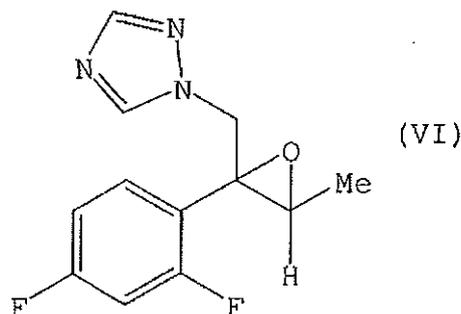
Procedimiento para producir un derivado de epoxitriazol y compuesto intermedio para el mismo.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a métodos de producción de compuestos intermedios, en particular de derivados de epoxitriazol, para compuestos de triazol útiles como agentes antifúngicos.

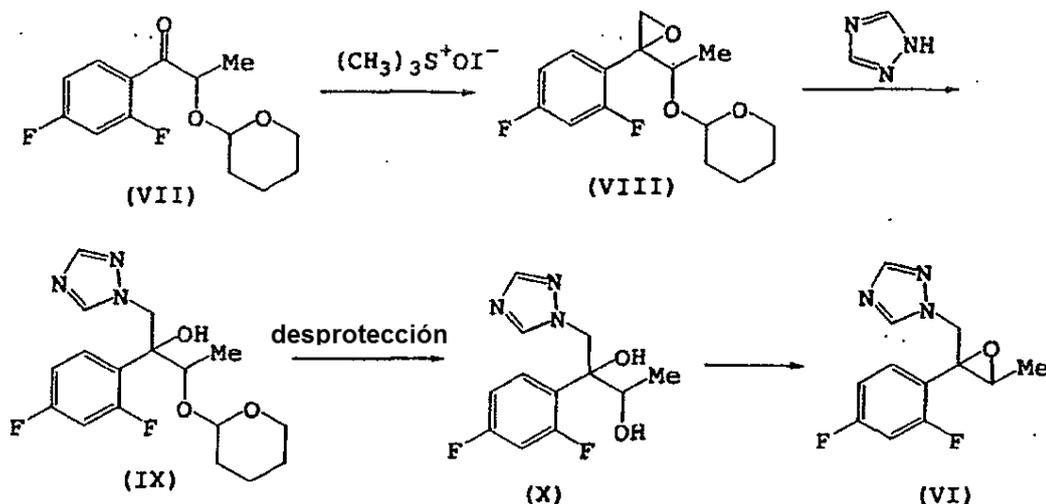
Antecedentes de la invención

El derivado de epoxitriazol representado por la fórmula (VI)



10 (en lo sucesivo denominado también derivado de epoxitriazol (VI)) es un compuesto intermedio sintético útil para agentes antifúngicos, tales como los compuestos de triazol descritos en los documentos JP-A-4-356471, JP-A-230038 (equivalente a US 5.405.861) y similares.

15 Los métodos de producción del derivado de epoxitriazol (VI) se han descrito, por ejemplo, en el Bulletin of the Chemical Society of Japan (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*), Vol. 67, 1427-1433 (1994), Chemical & Pharmaceutical Bulletin (*Chem. Pharm. Bull.*), Vol. 43(3), 432-440 (1995), y similares. De acuerdo con estos métodos, como se muestra en los siguientes esquemas de reacción, la epoxidación de un compuesto de fórmula (VII) (en lo sucesivo denominado también compuesto (VII)) en el que el grupo hidroxilo está protegido mediante un grupo protector, tal como el grupo tetrahidropiraniolo y similares, se lleva a cabo usando haluro de trimetiloxosulfonio.



20 El compuesto (VII) usado como un material de partida en métodos convencionales, se puede producir protegiendo el grupo hidroxilo de un compuesto, en el que el grupo tetrahidropiraniolo de la fórmula (VII) se ha sustituido por el grupo hidroxilo (denominado también un compuesto desprotegido del compuesto (VII)), con el grupo tetrahidropiraniolo. Sin embargo, la introducción de un grupo protector es poco rentable porque requiere una cantidad equimolar del derivado de tetrahidropiraniolo con respecto al compuesto desprotegido del compuesto (VII), y similares. Además, la introducción del grupo protector necesita una etapa de desprotección, aumentando así el número de etapas y similares.

25 Además, la introducción del grupo protector conduce a la ineficacia. Por lo tanto, este método es desventajoso industrialmente. Además, de acuerdo con los métodos convencionales, se producen como subproductos aproximadamente 20% de estereoisómeros, que están en una relación de diastereoisómeros, y no se pueden usar como un producto intermedio para un compuesto de triazol que es un agente antifúngico. El derivado de α -hidroxicetona, que es un compuesto desprotegido del compuesto (VII), es químicamente inestable, y se ha

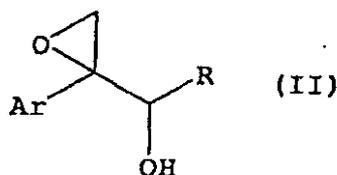
considerado que la epoxidación mencionada antes sin protección del grupo hidroxilo, es difícil.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción económica y eficaz del derivado de epoxitriazol (V) que se menciona a continuación, tal como el derivado de epoxitriazol (VI) y similares, o un compuesto intermedio del mismo, con alta calidad por un medio industrial.

5 Descripción de la invención

Como resultado de los estudios intensivos hechos por los autores de la presente invención, han encontrado que la epoxidación mencionada antes procede inesperadamente incluso sin proteger el compuesto desprotegido del compuesto (VII), lo cual se esperaba que fuera difícil. Además, han encontrado que la diastereoselectividad se puede mejorar espectacularmente, lo cual produce la realización de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

1. Un método de producción de un compuesto de fórmula (II)

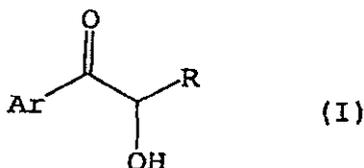


en la que

Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

15 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 12 átomos de carbono (en lo sucesivo denominado también compuesto (II)),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)

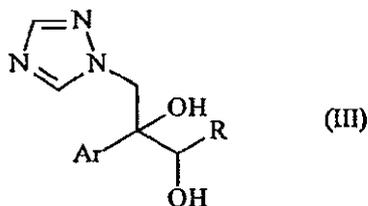


20 en la que cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo denominado también compuesto (I)) con una sal de trimetiloxosulfonio o una sal de trimetilsulfonio en presencia de una base.

2. El método de producción mencionado en 1, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

3. El método de producción mencionado en 2, en el que R es un grupo metilo.

4. Un método de producción de un compuesto de fórmula (III)



25 en la que cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo denominado también compuesto (III)), o una de sus sales, que comprende:

producir un compuesto (II) de acuerdo con el método mencionado en 1;

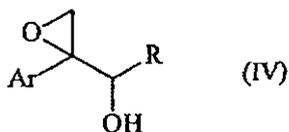
y

30 hacer reaccionar el compuesto (II) con 1,2,4-triazol en presencia de una base.

5. El método de producción mencionado en 4, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

6. El método de producción mencionado en 5, en el que R es un grupo metilo.

7. Un método de producción de un compuesto de fórmula (IV)



5 en la que X es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se han definido antes (en lo sucesivo denominado también compuesto (IV)), que comprende:

producir un compuesto (II) de acuerdo con el método mencionado en 1;

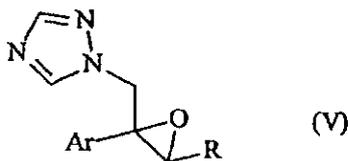
y

10 convertir el compuesto (II) en el compuesto (IV).

8. El método de producción mencionado en 7, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

9. El método de producción mencionado en 8, en el que R es un grupo metilo.

10. Un método de producción de un derivado de epoxitriazol de fórmula (V)



15 en la que cada símbolo es como se ha definido antes (en lo sucesivo denominado también derivado de epoxitriazol (V)), o una de sus sales, que comprende:

producir un compuesto (IV) de acuerdo con el método mencionado en 7;

y

20 hacer reaccionar el compuesto (IV) con 1,2,4-triazol en presencia de una base.

11. El método de producción mencionado en 10, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

12. El método de producción mencionado en 11, en el que R es un grupo metilo.

25 13. El método de producción de cualquiera de los mencionados en 3, 6, 9 y 12 en el que el compuesto de fórmula (I) es la (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona que se puede obtener por desprotección de la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-(2,4-difluorofenil)-1-propanona.

14. (2R)-2',5'-Difluoro-2-hidroxiopropiofenona

15. (2R,3R)-3-(2',5'-Difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol.

16. (2R,3R)-3-(2',5'-Difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano.

30 Realización para llevar a cabo la invención

La presente invención se explica con detalle a continuación.

La definición de cada símbolo se explica a continuación.

El alquilo en la presente invención es lineal cuando no lleva un prefijo (p. ej., iso, neo, sec-, terc- y similares). Cuando pone sencillamente, por ejemplo, "propilo" significa propilo lineal.

El "átomo de halógeno" del "grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo" se ilustra por átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y similares, dando preferencia al átomo de flúor.

5 El "grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo" se ilustra mediante el grupo fenilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 4-clorofenilo, grupo 4-bromofenilo, grupo 4-yodofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,5-difluorofenilo, grupo 3,4-difluorofenilo, grupo 3,5-difluorofenilo, grupo 2,6-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2,4-diclorofenilo, grupo 3,4-diclorofenilo, grupo 3,5-diclorofenilo, grupo 2,6-diclorofenilo, grupo 2,4-dibromofenilo, grupo 2,4,6-trifluorofenilo, grupo 2-trifluorometilfenilo, grupo 3-trifluororaetilfenilo, grupo 4-trifluorometilfenilo y similares, dando preferencia al grupo 2,4-difluorofenilo o grupo 2,5-difluorofenilo.

El "grupo alquilo inferior" significa grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares, dando preferencia al metilo.

15 La "sal de trimetiloxosulfonio" se ilustra mediante el cloruro de trimetiloxosulfonio, bromuro de trimetiloxosulfonio, yoduro de trimetiloxosulfonio, metilsulfato de trimetiloxosulfonio y similares. Por su facilidad de disponibilidad son preferibles el bromuro de trimetiloxosulfonio y el yoduro de trimetiloxosulfonio.

Los ejemplos de "sal de trimetilsulfonio" incluyen cloruro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio, yoduro de trimetilsulfonio, metilsulfato de trimetilsulfonio y similares. Por su facilidad de disponibilidad son preferibles el bromuro de trimetilsulfonio y el yoduro de trimetilsulfonio.

"El sustituyente saliente" y "grupo saliente" son los mismos, y se mencionan, por ejemplo, $-\text{OSO}_2\text{R}^1$ (R^1 es grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o grupo fenilo opcionalmente sustituido) y similares, dando preferencia a $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$.

25 El "grupo alquilo inferior" del "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" mencionado antes para R^1 es como se ha definido para el "grupo alquilo inferior" mencionado antes.

El sustituyente para el "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" mencionado antes para R^1 se ilustra mediante el átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo y similares, dando preferencia al átomo de flúor.

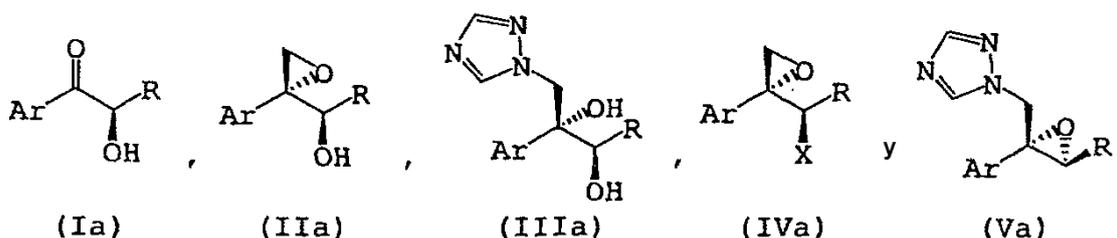
30 Los ejemplos del "grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido" mencionado antes para R^1 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, fluorometilo, trifluorometilo y similares, dando preferencia a metilo y trifluorometilo.

35 El sustituyente del "grupo fenilo opcionalmente sustituido" mencionado antes para R^1 se ilustra mediante el grupo alquilo inferior, átomo de halógeno y similares, en el que el "grupo alquilo inferior" y el "átomo de halógeno" son como se definen para el "grupo alquilo inferior" y el "átomo de halógeno" mencionados antes, y preferiblemente es metilo.

El "grupo fenilo opcionalmente sustituido" mencionado antes para R^1 se ilustra mediante el grupo fenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 4-etilfenilo, grupo 4-propilfenilo, grupo 4-isopropilfenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 4-clorofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 4-bromofenilo y similares, dando preferencia al grupo 4-metilfenilo.

40 En el compuesto (I) - compuesto (IV) y el derivado de epoxitriazol (V) de la presente invención, Ar es en particular preferiblemente el grupo 2,4-difluorofenilo o 2,5-difluorofenilo y R es en particular preferiblemente grupo metilo.

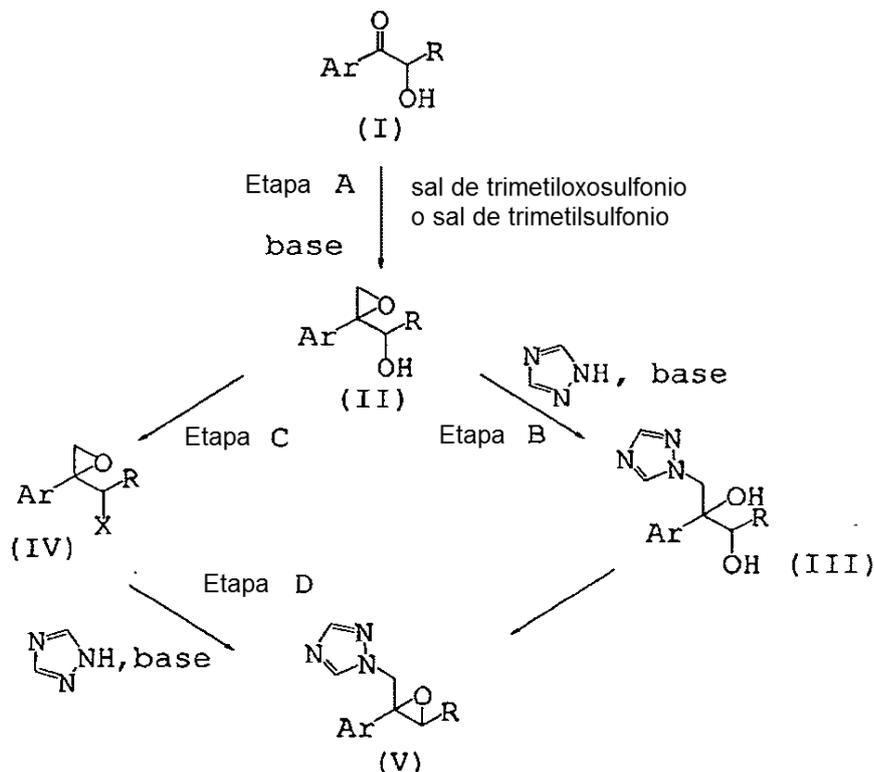
45 El compuesto (I) - compuesto (IV) y el derivado de epoxitriazol (V) de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos, y el compuesto (I) - compuesto (IV) y el derivado de epoxitriazol (V) de la presente invención abarcan todas las formas ópticamente activas imaginables y mezclas de las mismas (p. ej., racematos, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereoisómeros y similares). Las configuraciones preferidas de los compuestos (I) - (IV) son respectivamente los compuestos de fórmulas:



en las que cada símbolo es como se ha definido para los mencionados antes 1 y 8.

El compuesto (III) y el derivado de epoxitriazol (V) tienen un anillo de 1,2,4-triazol, y pueden tener la forma de una sal. Las sales del compuesto (III) y el derivado de epoxitriazol (V) incluyen, por ejemplo, sales con ácidos minerales (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares), ácidos orgánicos (p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico y similares), y similares.

Los métodos de producción de la presente invención se muestran en el siguiente esquema en forma de resumen,



en el que cada símbolo es como se define para los mencionados antes 1 y 8.

1. Método de producción del compuesto (II) (Etapa A)

El compuesto (II) se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (I) con sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio en un disolvente en presencia de una base. El orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado, y por ejemplo, se pueden añadir la sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio y una base a un disolvente y después se puede añadir el compuesto (I); o se puede añadir una disolución de la sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio a un disolvente y después se puede añadir a este una base para permitir la reacción, y la disolución obtenida se puede añadir a una disolución del compuesto (I) en un disolvente.

La base que se usa en la etapa A no está particularmente limitada siempre que reaccione con la sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio para dar el iluro de azufre. Los ejemplos de las mismas incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio y similares; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio y similares; alquil-metales alcalinos tales como n-butil-litio, metil-litio, n-hexil-litio y similares; amidas de metales alcalinos tales como amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, dicitlohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido potasio, terc-butóxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico y similares; y similares, dando preferencia al hidruro sódico. El hidruro sódico se puede dispersar en aceite mineral, tal como parafina líquida y similares, y añadir gota a gota.

La cantidad de base que se usa en la etapa A es en general 0,25 mol - 1,1 mol, preferiblemente 0,5 mol - 1,0 mol, más preferiblemente 0,6 mol - 0,9 mol, con respecto a 1 mol de sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio. Cuando la cantidad de base que se usa en la etapa A es menor que 0,25 mol con respecto a 1 mol de sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio, queda más sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio de la necesaria, lo cual es económicamente desventajoso, y de forma no preferible produce reacciones secundarias. Cuando la cantidad de base que se usa supera 1,1 mol con respecto a 1 mol de la sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio, queda en exceso la base que no reacciona con la sal de trimetilo-sulfonio o sal de trimetilsulfonio,

lo cual es económicamente desventajoso y produce una reacción secundaria (principalmente isomerización) que posiblemente disminuye el rendimiento y la calidad.

La cantidad de sal de trimetiloxosulfonio o sal de trimetilsulfonio que se usa en la etapa A en general es 0,8 mol - 5,0 mol, preferiblemente 1,0 mol - 3,0 mol, más preferiblemente 1,1 mol - 2,5 mol, con respecto a 1 mol del compuesto (I). Cuando la cantidad de sal de trimetiloxosulfonio o sal de trimetilsulfonio que se usa en la etapa A es menor que 0,8 mol con respecto a 1 mol del compuesto (I), el compuesto (I) queda parcialmente sin reaccionar y posiblemente disminuye el rendimiento. Cuando la cantidad de sal de trimetiloxosulfonio o sal de trimetilsulfonio que se usa supera 5,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto (I), no se puede permitir el efecto que corresponde a la cantidad usada, lo cual es económicamente desventajoso.

El disolvente que se usa en la etapa A puede ser cualquiera siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como tetrahidrofurano (THF), éter de terc-butilo y metilo, 1,4-dioxano, éter dimetílico del dietilenglicol (diglime), éter dimetílico del etilenglicol, 1,3-dioxolano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), hexametilfosforamida (HMPA), nitrobenzoceno, disulfuro de carbono, acetonitrilo, propionitrilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,5-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno, monofluorobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; y similares, y un disolvente mezcla de los mismos. Cuando se usa una mezcla de disolventes, los disolventes se pueden mezclar en relaciones óptimas por un método convencional conocido.

La cantidad de disolvente que se usa en general es 1 litro - 50 litros, preferiblemente 4 litros - 30 litros, más preferiblemente 5 litros - 25 litros, con respecto a 1 kg del compuesto (I).

Aunque la temperatura de la reacción en la etapa A depende del reactivo que se usa y similares, la reacción de la etapa A en general procede de -40°C a 120°C, preferiblemente de -20°C a 60°C, más preferiblemente de -10°C a 40°C, en general durante 0,5 h - 24 h, preferiblemente 1 h - 8 h.

El compuesto (II) que se obtiene en la etapa A se puede aislar y purificar por un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se reparte, la capa orgánica se lava y se filtra, y el filtrado obtenido se lava, se seca y se concentra a presión reducida para aislar el compuesto (II). Después del aislamiento, por ejemplo, se somete a cromatografía en columna de gel de sílice para la purificación. El compuesto (II) se puede usar para la siguiente reacción sin purificación.

El (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol que es uno de los compuestos (II) obtenido en la etapa A, es un compuesto nuevo y se puede preparar usando la (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona como compuesto (I).

El compuesto (I), que es el material de partida en la etapa A, se puede sintetizar por un método descrito en *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 60, 1027-1036 (1987) y similares. Por ejemplo, el compuesto (I) en el que Ar es un grupo 2,4-difluorofenilo y R es metilo, se puede obtener por desprotección del grupo tetrahidropiranioloxi del compuesto (VII) descrito en *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 67, 1427-1433 (1994), por un método conocido.

Un compuesto (I) ópticamente activo se puede obtener por desprotección del compuesto (VII) ópticamente activo descrito en *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 41(6), 1035-1042 (1993), de la misma forma o por el método descrito en *Tetrahedron Letters*, 37, 8117-8120 (1996). Mediante el uso del compuesto (I) ópticamente activo, se puede obtener una forma ópticamente activa del compuesto (II).

La (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona, que es uno de los compuestos (I), se puede preparar por desprotección de la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona. La (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona es un compuesto nuevo y se puede preparar por un método descrito en el ejemplo de referencia 1 a continuación, o un método análogo al mismo. Es decir, el (R)-lactato de alquilo se hace reaccionar con dialquilamina para dar la (R)-dialquil-lactamida, que se hace reaccionar con éter de etilo y vinilo para proteger el grupo hidroxilo con el grupo 1-etoxietilo, y después se hace reacción con haluro de 2,4-difluorofenilmagnesio.

La (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona, que es el otro compuesto (I), se puede preparar por desprotección de la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona. La (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona y la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona son compuestos nuevos y se pueden producir de la misma forma que antes usando el haluro de 2,5-difluorofenilmagnesio en lugar del haluro de 2,4-difluorofenilmagnesio.

2. Método de producción del compuesto (III) (etapa B)

El compuesto (III) se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con 1,2,4-triazol en un disolvente en presencia de una base. El orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden añadir el 1,2,4-triazol y una base a un disolvente y después se puede añadir el compuesto (II); o se puede añadir el 1,2,4-triazol a un disolvente y se puede añadir una base para permitir la reacción, y la disolución

se puede añadir a una disolución del compuesto (II) en un disolvente.

La base que se usa en la etapa B no está particularmente limitada siempre que forme una sal estable con el 1,2,4-triazol. Los ejemplos de la misma incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio y similares; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio y similares; alquil-metales alcalinos tales como n-butil-litio, metil-litio, n-hexil-litio y similares; amidas de metales alcalinos tales como amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido potasio, terc-butóxido sódico, metóxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, etóxido potásico y similares; aminas terciarias tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, N,N-diisopropiletildiamina, trietilamina y similares; y similares, dando preferencia al hidruro sódico y carbonato potásico. El hidruro sódico se puede dispersar en aceite mineral, tal como parafina líquida y similares, y añadir gota a gota.

La cantidad de base que se usa en la etapa B en general es 0,3 mol - 1,3 mol, preferiblemente 0,5 mol - 1,1 mol, más preferiblemente 0,8 mol - 1,0 mol, con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol. No se prefiere una cantidad de base para usar en la etapa B que sea menor que 0,3 mol con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol, porque queda más 1,2,4-triazol del necesario, lo cual es económicamente desventajoso, y es necesario separar el 1,2,4-triazol que queda después de la reacción. Cuando la cantidad de la base que se usa supera 1,3 mol con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol, queda en exceso base que no reacciona con el 1,2,4-triazol, lo cual es económicamente desventajoso, y produce una reacción secundaria que posiblemente disminuye el rendimiento y la calidad.

La cantidad de 1,2,4-triazol que se usa en la etapa B en general es 0,8 mol - 5,0 mol, preferiblemente 1,0 mol - 3,0 mol, más preferiblemente 1,1 mol - 2,0 mol con respecto a 1 mol de compuesto (II). Cuando la cantidad de 1,2,4-triazol que se usa en la etapa B es menor que 0,8 mol con respecto a 1 mol de compuesto (II), queda compuesto (II) parcialmente sin reaccionar y posiblemente disminuye el rendimiento. No es preferible que la cantidad de 1,2,4-triazol que se use supere 5,0 mol con respecto a 1 mol de compuesto (II), porque el 1,2,4-triazol no implicado en la reacción permanece en exceso, lo cual es económicamente desventajoso, y es necesario separar el 1,2,4-triazol que queda después de la reacción.

Para promover la reacción en la etapa B, por ejemplo, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como sales de tetraalquilamonio (p. ej., bromuro de octadeciltrimetilamonio, sulfato de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio y similares), sales de trialquilbencilamonio (p. ej., bromuro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y similares); y similares.

El disolvente que se usa en la etapa B puede ser cualquiera siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como THF, éter de terc-butilo y metilo, 1,4-dioxano, éter dimetílico del dietilenglicol (diglime), éter dimetílico del etilenglicol, 1,3-dioxolano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; disolventes polares apróticos tales como DMF, DMAc, DMSO, sulfolano, NMP, DMI, HMPA, isobutilmetilcetona, metiletilcetona, acetona, ciclohexanona, 3-pentanona, nitrobenzono, disulfuro de carbono, acetonitrilo, propionitrilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,5-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno, monofluorobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; y similares, y un disolvente mezcla de los mismos. Cuando se usa una mezcla de disolventes, los disolventes se pueden mezclar en relaciones óptimas por un método convencional conocido.

La cantidad de disolvente que se usa en general es 1 litro - 50 litros, preferiblemente 3 litros - 30 litros, más preferiblemente 5 litros - 25 litros, con respecto a 1 kg del compuesto (II).

Aunque la temperatura de la reacción en la etapa B depende del reactivo que se usa y similares, la reacción de la etapa B en general procede de -20°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C, más preferiblemente de 20°C a 90°C, en general durante 0,5 h - 24 h, preferiblemente 1 h - 10 h.

El compuesto (III) que se obtiene en la etapa B se puede aislar y purificar por un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se reparte, la capa orgánica se lava y se filtra, y el filtrado obtenido se lava, se seca y se concentra a presión reducida para aislar el compuesto (III). Después del aislamiento, por ejemplo, se somete a cromatografía en columna de gel de sílice para la purificación. El compuesto (III) se puede usar para la siguiente reacción sin purificación.

El derivado de epoxitriazol (V) se puede obtener del compuesto (III) por un método conocido, por ejemplo, un método descrito en *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 67, 1427-1433 (1994).

3. Método de producción del compuesto (IV) (Etapa C)

El compuesto (IV) se puede preparar, por ejemplo, introduciendo en el grupo hidroxilo del compuesto (II) un éster de

ácido sulfónico (-OSO₂R¹).

En la etapa C, un método para convertir el grupo hidroxilo del compuesto (II) en éster de ácido sulfónico, puede ser, por ejemplo, un método que comprende hacer reaccionar el compuesto (II) con el haluro de sulfonilo de fórmula: YSO₂R¹ (XI) en la que Y es un átomo de cloro o átomo de bromo y R¹ es como se ha definido antes (en lo sucesivo denominado también haluro de sulfonilo (XI)), o el anhídrido sulfónico de fórmula: -O(SO₂R¹)₂ (XII) en la que R¹ es como se ha definido antes (en lo sucesivo denominado también anhídrido sulfónico (XII)) en un disolvente en presencia de una base. El orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden añadir el compuesto (II) y la base a un disolvente y después se puede añadir el haluro de sulfonilo (XI) o anhídrido sulfónico (XII) (en lo sucesivo denominado también haluro de sulfonilo y similares, cuando estos no se distinguen particularmente); o se pueden añadir el compuesto (II), el haluro de sulfonilo y similares a un disolvente y después se puede añadir una base.

La base que se usa en la etapa C son, por ejemplo, aminas terciarias alifáticas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropilietilamina, N-metilmorfolina y similares), aminas aromáticas (p. ej., piridina, picolina, 2,6-lutidina, colidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina y similares) o carbonatos de metales alcalinos (p. ej., carbonato sódico, carbonato potásico y similares), resinas de intercambio iónico básicas, (p. ej., amberlight IRA- 67, amberlight IRA-900 y similares), y similares. Se prefiere la trietilamina o el carbonato sódico, y en particular se prefiere la trietilamina.

La cantidad de base que se usa en la etapa C en general es 0,8 mol - 3,0 mol, preferiblemente 1,0 mol - 2,0 mol, más preferiblemente 1,0 mol - 1,5 mol, con respecto a 1 mol de haluro de sulfonilo y similares. Cuando la cantidad de la base que se usa en la etapa C es menor que 0,8 mol con respecto a 1 mol de haluro de sulfonilo y similares, el ácido generado no se puede atrapar y se producen reacciones secundarias. Además, la velocidad de reacción tiende a ser menor, lo cual no es preferible. Cuando la cantidad de la base que se usa supera 3,0 mol con respecto a 1 mol de haluro de sulfonilo y similares, no se puede permitir el efecto correspondiente a la cantidad usada, lo cual es económicamente desventajoso.

La cantidad de haluro de sulfonilo y similares que se usan en la etapa C en general es 0,8 mol - 3,0 mol, preferiblemente 1,0 mol - 2,0 mol, más preferiblemente 1,0 mol - 1,5 mol, con respecto a 1 mol de compuesto (II). Cuando la cantidad de haluro de sulfonilo y similares que se usa en la etapa C es menor que 0,8 mol con respecto a 1 mol del compuesto (II), el compuesto (II) queda parcialmente sin reaccionar y posiblemente disminuye el rendimiento. Cuando la cantidad de haluro de sulfonilo y similares que se usa supera 3,0 mol con respecto a 1 mol del compuesto (II), quedan en exceso el haluro de sulfonilo y similares no implicados en la reacción, lo cual es económicamente desventajoso, y produce reacciones secundarias, lo cual no es preferible.

El disolvente que se usa en la etapa C puede ser cualquiera siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,5-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno, monofluorobenceno, nitrobenzono, disulfuro de carbono, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, éter de terc-butilo y metilo, éter dimetilico del etilenglicol, éter dimetilico del dietilenglicol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano y similares, dando preferencia al tolueno. Además, se puede usar una mezcla de estos disolventes, y cuando se usa una mezcla de disolventes, los disolventes se pueden mezclar en relaciones opcionales por un método conocido convencional.

La cantidad de disolvente que se usa en general es 1 litro - 50 litros, preferiblemente 4 litros - 30 litros, más preferiblemente 5 litros - 25 litros, con respecto a 1 kg del compuesto (II).

Aunque la temperatura de la reacción en la etapa C depende del reactivo que se usa y similares, la reacción de la etapa C en general procede de -30°C a 80°C, preferiblemente de -10°C a 60°C, más preferiblemente de -5°C a 30°C, en general durante 0,5 h - 24 h, preferiblemente 1 h - 10 h.

El compuesto (IV) que se obtiene en la etapa C se puede aislar y purificar por un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se reparte, la capa orgánica se lava y se filtra, y el filtrado obtenido se lava, se seca y se concentra a presión reducida para aislar el compuesto (IV). Después del aislamiento, por ejemplo, se somete a cromatografía en columna de gel de sílice para la purificación. El compuesto (IV) se puede usar para la siguiente reacción sin purificación.

El (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2- metanosulfoniloxibutano, que es uno de los compuestos (IV) obtenido en la etapa C es un compuesto nuevo y se puede preparar usando el (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol como compuesto (II).

Como compuesto (II), que es un material de partida en la etapa B y etapa C, por ejemplo, se puede usar el obtenido en la etapa A mencionada antes. Usando el compuesto (I) ópticamente activo como material de partida de la etapa A mencionada antes, se puede obtener un compuesto (II) ópticamente activo. En la etapa B o etapa C, el uso de un compuesto (II) ópticamente activo proporciona un compuesto (III) ópticamente activo o un compuesto (IV) ópticamente activo.

4. Método de producción del derivado de epoxitriazol (V) (Etapa D)

El derivado de epoxitriazol (V) se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (IV) con 1,2,4-triazol, en un disolvente en presencia de una base. El orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden añadir el 1,2,4-triazol y una base a un disolvente y después se puede añadir el compuesto (IV); o se puede añadir el 1,2,4-triazol a un disolvente, se puede añadir una base para permitir la reacción, y la disolución obtenida se puede añadir a una disolución del compuesto (IV) en un disolvente.

La base que se usa en la etapa D no está particularmente limitada siempre que forme una sal estable con el 1,2,4-triazol. Los ejemplos de la misma incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio y similares; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio y similares; alquil-metales alcalinos tales como n-butillitio, metil-litio, n-hexil-litio y similares; amidas de metales alcalinos tales como amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, dicitlohexilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, metóxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, etóxido potásico y similares; y similares, dando preferencia al hidruro sódico, carbonato potásico y metóxido sódico. El hidruro sódico se puede dispersar en aceite mineral, tal como parafina líquida y similares, y añadir gota a gota.

La cantidad de base que se usa en la etapa D en general es 0,3 mol - 1,3 mol, preferiblemente 0,5 mol - 1,1 mol, más preferiblemente 0,8 mol - 1,0 mol, con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol. No se prefiere una cantidad de base para usar en la etapa D que sea menor que 0,3 mol con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol, porque queda más 1,2,4-triazol del necesario, lo cual es económicamente desventajoso, y es necesario separar el 1,2,4-triazol que queda después de la reacción. Cuando la cantidad de la base que se usa en la etapa D supera 1,3 mol con respecto a 1 mol de 1,2,4-triazol, queda en exceso base que no reacciona con el 1,2,4-triazol, lo cual es económicamente desventajoso, y produce una reacción secundaria que posiblemente disminuye el rendimiento y la calidad.

La cantidad de 1,2,4-triazol que se usa en la etapa D en general es 0,8 mol - 5,0 mol, preferiblemente 1,0 mol - 3,0 mol, más preferiblemente 1,1 mol - 2,0 mol con respecto a 1 mol de compuesto (IV). Cuando la cantidad de 1,2,4-triazol que se usa en la etapa D es menor que 0,8 mol con respecto a 1 mol de compuesto (IV), queda compuesto (IV) parcialmente sin reaccionar y posiblemente disminuye el rendimiento. No es preferible que la cantidad de 1,2,4-triazol que se use supere 5,0 mol con respecto a 1 mol de compuesto (IV), porque el 1,2,4-triazol no implicado en la reacción permanece en exceso, lo cual es económicamente desventajoso, y es necesario separar el 1,2,4-triazol que queda después de la reacción.

Para promover la reacción en la etapa D, por ejemplo, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase tal como sales de tetraalquilamonio (p. ej., bromuro de octadeciltrimetilamonio, sulfato de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio y similares), sales de trialquilbencilamonio (p. ej., bromuro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, cloruro de benciltrietilamonio y similares); y similares.

El disolvente que se usa en la etapa D puede ser cualquiera siempre que no inhiba la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen éteres tales como THF, éter de terc-butilo y metilo, 1,4-dioxano, éter dimetilico del dietilenglicol (diglme), éter dimetilico del etilenglicol, 1,3-dioxolano, 2-metiltetrahidrofurano y similares; disolventes polares apróticos tales como DMF, DMAc, DMSO, sulfolano, NMP, DMI, HMPA, isobutilmetilcetona, etilmetilcetona, acetona, ciclohexanona, 3-pentanona, nitrobenzono, disulfuro de carbono, acetonitrilo, propionitrilo y similares; disolventes halogenados tales como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, monoclorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, 2-cloro-m-xileno, 2-cloro-p-xileno, 4-cloro-o-xileno, 2,3-diclorotolueno, 2,4-diclorotolueno, 2,5-diclorotolueno, 2,6-diclorotolueno, 3,4-diclorotolueno, monofluorobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; y similares, o se puede usar un disolvente mezcla de los mismos. Cuando se usa una mezcla de disolventes, los disolventes se pueden mezclar en relaciones óptimas por un método convencional conocido.

La cantidad de disolvente que se usa en general es 1 litro - 50 litros, preferiblemente 3 litros - 30 litros, más preferiblemente 5 litros - 25 litros, con respecto a 1 kg del compuesto (IV).

Aunque la temperatura de la reacción en la etapa D depende del reactivo que se usa y similares, la reacción de la etapa D en general procede de -20°C a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C, más preferiblemente de 20°C a 90°C, en general durante 0,5 h - 24 h, preferiblemente 1 h - 10 h.

El derivado de epoxitriazol (V) que se obtiene en la etapa D se puede aislar y purificar por un método convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se vierte en agua y se reparte, la capa orgánica se lava y se filtra, y el filtrado obtenido se lava, se seca y se concentra a presión reducida para aislar el derivado de epoxitriazol (V). Después del aislamiento, por ejemplo, se puede someter a cromatografía en columna de gel de sílice y recristalización para la purificación. El derivado de epoxitriazol (V) también se puede usar sin purificación para la reacción que conduce al producto farmacéutico objetivo.

Como compuesto (IV), que es un material de partida en la etapa D, por ejemplo, se puede usar el obtenido en la

etapa C mencionada antes. Usando el compuesto (II) ópticamente activo como material de partida de la etapa C mencionada antes, se puede obtener un compuesto (IV) ópticamente activo. En la etapa D, el uso de un compuesto (IV) ópticamente activo proporciona un derivado de epoxitriazol (V) ópticamente activo.

- 5 El derivado de epoxitriazol (V) puede conducir a un compuesto de triazol útil como agente antifúngico, de acuerdo con un método descrito, por ejemplo, en los documentos JP-A-4-356471, JP-A-5-230038 y similares.

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle a continuación mediante ejemplos y ejemplos de referencia, que no deben considerarse como limitantes.

Ejemplo de referencia 1: (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona

- 10 (a): (2R)-N,N-dimetil-2-O-(1-etoxietil)lactamida

Se burbujea N,N-dimetilamina (405,7 g, 9,0 mol) en una disolución de (D)-lactato de metilo (469 g, 4,5 mol) en metanol (234 ml) a 0 - 15°C, y la disolución se agita en un recipiente cerrado a 60 - 65°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para dar la (D)-N,N-dimetil-lactamida (525 g). A la disolución de una parte de la (D)-N,N-dimetil-lactamida (109 g, 0,93 mol) obtenida en THF (97 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota 15 ácido metanosulfónico (0,9 g, 9,4 mmol) y éter de etilo y vinilo (74 g, 1,03 mol) a 15 - 20°C y la mezcla se agitó durante 5 h para dar una disolución de (2R)-N,N-dimetil-2-O-(1-etoxietil)lactamida en THF.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,15-1,41 (9H, m), 2,95 (s), 2,96 (s), 3,10 (s), 3,13 (s) (total 6H, N(CH₃)₂), 3,47-3,70 (2H, m, OCH₂C), 4,50 (q, J=7 Hz), 4,62 (q, J=7 Hz) (total 1H, H-2), 4,68 (q, J=5 Hz), 4,78 (q, J=5 Hz) (total 1H, OCHC).

(b): (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona

- 20 Después del ejemplo de referencia 1(a), a esta disolución de amida se añadió gota a gota a temperatura ambiente una disolución de bromuro de 2,4-difluorofenilmagnesio, que se había sintetizado a partir del 2,4-difluorobromobenceno (180 g, 0,93 mol) y magnesio (23 g, 0,95 mol) por un método convencional, en THF (485 ml). La mezcla se agitó durante la noche. La disolución de la reacción se pasó a disolución acuosa de cloruro amónico enfriada, se neutralizó con disolución acuosa de ácido cítrico y se extrajo 3 veces con tolueno. La capa orgánica se 25 mezcló y la mezcla se lavó sucesivamente con disolución acuosa de cloruro amónico y agua, para dar una disolución de (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona en tolueno.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,09 (t, J=7 Hz), 1,16 (t, J=7 Hz) (total 3H, OCCH₃), 1,30 (d, J=5 Hz), 1,37 (d, J=5 Hz) (total 3H, OCCH₃), 1,41 (d, J=7 Hz), 1,44 (d, J=7 Hz) (total 3H, H-3), 3,45-3,60 (2H, m, OCH₂C), 4,74-4,85 (1H, m, OCHC), 4,89 (q, J=7 Hz), 5,05 (q, J=7 Hz) (total 1H, H-2), 6,85-6,91 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,89-7,98 (1H, m).

- 30 (c): (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona

Después del ejemplo de referencia 1(b), se añadieron metanol (97 ml) y ácido metanosulfónico (0,9 g, 9,4 mmol) a la disolución de tolueno y la mezcla se agitó a 40°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con salmuera al 5% (una vez) y agua (dos veces) y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (120 g, rendimiento 69%).

- 35 (2R)-N,N-dimetil-2-O-(1-etoxietil)lactamida:

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,15-1,41 (9H, m), 2,95 (s), 2,96 (s), 3,10 (s), 3,13 (s) (total 6H, N(CH₃)₂), 3,47-3,70 (2H, m, OCH₂C), 4,50 (q, J=7 Hz), 4,62 (q, J=7 Hz) (total 1H, H-2), 4,68 (q, J=5 Hz), 4,78 (q, J=5 Hz) (total 1H, OCHC).

(2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona:

- 40 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,09 (t, J=7 Hz), 1,16 (t, J=7 Hz) (total 3H, OCCH₃), 1,30 (d, J=5 Hz), 1,37 (d, J=5 Hz) (total 3H, OCCH₃), 1,41 (d, J=7 Hz), 1,44 (d, J=7 Hz) (total 3H, H-3), 3,45-3,60 (2H, m, OCH₂C), 4,74-4,85 (1H, m, OCHC), 4,89 (q, J=7 Hz), 5,05 (q, J=7 Hz) (total 1H, H-2), 6,85-6,91 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,89-7,98 (1H, m).

Ejemplo de referencia 2: (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona

- La (2R)-2',4'-difluoro-2-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propiofenona (9,62 g, 35,6 mmol, sintetizada de acuerdo con la descripción de *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 41 (6), 1035-1042 (1993)) se disolvió en etanol (99,5%, 50 ml), y se 45 añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,89 g, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 - 60°C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 10 ml. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas extraídas con acetato de etilo se mezclaron, se lavaron con salmuera saturada (20 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró. El concentrado obtenido (aproximadamente 9,5 g) se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂, 30 g) y se eluyó con n-heptano - acetato de etilo (10:1 → 5:1). La fracción objetivo se 50 concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (6,00 g, rendimiento: 91%).

Ejemplo 1: (2R, 3R)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol

Se disolvió bromuro de trimetiloxosulfonio (2,66 g, 15,4 mmol) en dimetilsulfóxido (13 ml) y se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,27 g, 6,79 mmol) en porciones pequeñas a temperatura ambiente. Tras cesar la generación de hidrógeno, se añadió lentamente gota a gota una disolución (5 ml) de (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona (1,10 g, 5,91 mmol) en dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (50 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas extraídas con acetato de etilo se mezclaron, se lavaron dos veces con agua (20 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró. El concentrado obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂, 10 g) y se eluyó con n-heptano - acetato de etilo (10:1 → 2:1). La fracción objetivo se concentró para dar un aceite incoloro (1,06 g). El aceite incoloro obtenido se analizó por el porcentaje de áreas de la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Como resultado, era una mezcla 12:1 del compuesto del título principalmente y un diastereoisómero del mismo, el compuesto (2R,3S).

Condiciones del análisis por HPLC

Columna: Symmetry C18 (fabricado por Waters, 5 μm, 3,9 mm X 150 mm), temperatura de la columna: 35°C, fase móvil: CH₃CN-H₂O al 20% (v/v), longitud de onda de detección: 254 nm, tiempo de retención: compuesto (2R,3S): 13,9 min, compuesto (2R,3R): 14,3 min.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm)

Compuesto (2R,3R): 1,16 (3H, d, J=7 Hz), 1,79 (1H, d, J=8 Hz), 2,80 (1H, d, J=5 Hz), 3,30 (1H, d, J=5 Hz), 4,07-4,11 (1H, m), 6,78- 7,91 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m).

Compuesto (2R,3S): 1,19 (3H, d, J=6 Hz), 2,22 (1H, s ancho), 2,91 (1H, d, J=5 Hz), 3,28 (1H, d, J=5 Hz), 4,07-4,11 (1H, m), 6,78- 7,91 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m).

Ejemplo 2: (2S,3S)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol

Se disolvió yoduro de trimetiloxosulfonio (3,56 g, 16,2 mmol) en una mezcla de disolventes de dimetilsulfóxido (16 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se enfrió a 0 - 5°C. Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,5 g, 12,4 mmol) en porciones pequeñas a 0 - 5°C. Tras cesar la generación de hidrógeno, la mezcla se envejeció durante 4 h. Se añadió gota a gota una disolución (6 ml) de (2S)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona (2,0 g, 10,08 mmol) en dimetilsulfóxido a 0 - 5°C, a lo largo de 5 h. Después de confirmar por análisis de HPLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (52 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (26 ml). Las capas extraídas con acetato de etilo se mezclaron, se lavaron dos veces con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró para dar un aceite amarillo pálido (2,03 g). El aceite amarillo pálido obtenido se analizó por el porcentaje de áreas en las condiciones de HPLC mencionadas antes. Como resultado, era una mezcla 25:1 del compuesto del título principalmente y un diastereoisómero del mismo, el compuesto (2S,3R).

Los datos de RMN ¹H eran los mismos que los obtenidos en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: (2S,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol- 1-il)-2,3-butanodiol

Se disolvió yoduro de trimetiloxosulfonio (17,7 g, 80,6 mmol) en una mezcla de disolventes de dimetilsulfóxido (80 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se enfrió a 0 - 5°C. Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 2,47 g, 61,9 mmol) en porciones pequeñas, a 0 - 5°C. Tras cesar la generación de hidrógeno, la mezcla se envejeció durante 1,5 h, y se añadió gota a gota una disolución (20 ml) de (2S)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona (10,0 g, 53,8 mmol) en dimetilsulfóxido de -5 a 5°C, a lo largo de 3,5 h. Después de confirmar por análisis de HPLC que la reacción se había completado, se añadieron 1,2,4-triazol (12,8 g, 185,7 mmol) y carbonato potásico (14,8 g, 107,6 mmol) y la mezcla se calentó a una temperatura interior de 90 - 93°C durante 2 h. Después de confirmar por análisis de HPLC que la reacción de adición se había completado, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (100 ml). Las capas extraídas con acetato de etilo se mezclaron, se lavaron dos veces con agua (100 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró. El aceite obtenido (13,5 g) se lavó sucesivamente con una mezcla de disolventes de acetato de etilo (10 ml) y n-heptano (30 ml) y después con una mezcla de disolventes de acetato de etilo (5 ml) y n-heptano (10 ml), después de lo cual la dispersión cristalizó en éter de terc-butilo y metilo (20 ml). La filtración y secado dieron el compuesto del título en forma de cristales blancos (2,25 g). El filtrado se concentró y el concentrado obtenido (8,03 g) se sometió a análisis de determinación cuantitativa por HPLC. Como resultado, contenía 4,76 g del compuesto del título. El rendimiento total era 48,5%. Las condiciones del análisis de HPLC eran las mismas que en el ejemplo 1 (tiempo de retención: 7,5 min).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 0,98 (3H, d, J=6 Hz), 2,62 (1H, d, J=9 Hz), 4,31- 4,34 (1H, m), 4,79, 4,80 (1H cada uno, d, J=14 Hz), 4,82 (1H, s), 6,72- 6,79 (2H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,83, 7,85 (1H cada uno, s).

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

(a): (2R,3R)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano

Una mezcla de (2R,3R)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol y un diastereoisómero del mismo (compuesto (2R,3S)) (12:1, 0,3 g, 1,5 mmol), que se obtuvo en el ejemplo 1, y trietilamina (0,312 ml, 2,25 mmol) se añadieron a tolueno (5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 - 10°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de confirmarse por HPLC de fase inversa que la reacción se había completado, se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml) para el reparto. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró para dar el (2R,3R)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano en forma de un aceite (aproximadamente 0,42 g).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,43 (3H, d, J=7 Hz), 2,97 (1H, d, J=5 Hz), 3,11 (3H, s), 3,22 (1H, d, J=5 Hz), 4,75 (1H, q, J=7 Hz), 6,82-6,87 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,41-7,47 (1H, m).

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

A una disolución (3 ml) de 1,2,4-triazol (0,259 g, 3,75 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadieron porciones pequeñas de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,12 g, 3,0 mmol) a aproximadamente 20°C, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h hasta que no se generó más hidrógeno. A una disolución de la sal de sodio del 1,2,4-triazol así obtenido, se añadió gota a gota una disolución (5,5 ml) de la cantidad total de (2R,3R)-3-(2',4'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano obtenido en el ejemplo 4 (a) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 - 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (20 ml), y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (20 ml). Las capas de acetato de etilo extraídas se mezclaron y la mezcla se lavó dos veces con salmuera saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró y el concentrado obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂, 5 g) y se eluyó con n-heptano - acetato de etilo (10:1) → acetato de etilo. La fracción objetivo se concentró para dar un aceite amarillo pálido. El aceite amarillo pálido obtenido se cristalizó en una mezcla de disolventes de acetato de etilo (1 ml) - n-heptano (4 ml) para dar el compuesto del título (0,185 g, rendimiento a partir de la (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona: 44%). Como resultado del análisis por HPLC, la pureza óptica era 100% de e.e.

Condiciones del análisis de HPLC

columna: Chiralcel OD-H (fabricada por DAICEL CHEMICAL, 4,6 mm X 250 mm), temperatura de la columna: 30°C, fase móvil: isopropanol - n-hexano al 10% (v/v), longitud de onda de detección: 254 nm, tiempo de retención: compuesto (2R,3S): 14,7 min, compuesto (2S,3R): 19,1 min.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,64 (3H, d, J=6 Hz), 3,19 (1H, q, J=6 Hz), 4,43, 4,88 (1H cada uno, d, J=15 Hz), 6,70-6,80 (2H, m), 6,90-7,04 (1H, m), 7,81, 7,96 (1H cada uno, s).

Ejemplo 5: (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona

(a): (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona

De la misma forma que en el ejemplo de referencia 1(b) excepto que se usó el 2,5-difluorobromobenceno (65 g, 0,34 mol) en lugar del 2,4-difluorobromobenceno, se obtuvo la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona (61 g, rendimiento 70%).

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,09 (t, J=7 Hz), 1,16 (t, J=7 Hz) (total 3H), 1,30 (d, J=5 Hz), 1,37 (d, J=5 Hz) (total 3H), 1,42 (d, J=7 Hz), 1,44 (d, J=7 Hz) (total 3H), 3,45-3,65 (2H, m), 4,76-4,85 (1H, m), 4,91 (q, J=7 Hz), 5,07 (q, J=7 Hz) (total 1H), 7,08-7,17 (1H, m), 7,19-7,26 (1H, m), 7,50-7,59 (1H, m)

(b): (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona

La (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,5-difluorofenil)-1-propanona obtenida en el ejemplo 5 (a) se disolvió en una disolución mezcla de tolueno (140 ml) /THF (203 ml), se añadieron etilenglicol (35 ml) y ácido metanosulfónico (0,07 g) y la mezcla se agitó a 40-50°C durante 6,5 h. La masa de reacción se lavó sucesivamente con salmuera al 5% (dos veces) y agua pura (3 veces). La capa orgánica se concentró y el residuo se destiló a presión reducida para dar el compuesto del título (30,3 g, rendimiento 69%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,40 (3H, d, J=7 Hz), 3,67 (1H, d, J=6 Hz), 4,99- 5,07 (1H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m)

Ejemplo 6: (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol

Se disolvió yoduro de trimetiloxosulfonio (44,6 g, 203 mmol) en una mezcla de disolventes de DMSO (174 ml)/THF (73 ml) y se enfrió a 8-12°C. Se añadió gota a gota una suspensión de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%,

6,4 g, 160 mmol) en parafina líquida (6,4 g) a 8-15°C. Tras cesar la generación de hidrógeno, la mezcla se envejeció durante 1 h, y se añadió gota a gota una disolución de (2R)-2',5'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona (29,0 g, 156 mmol) en DMSO (73 ml) a la misma temperatura a lo largo de 5 h. Después de confirmarse por análisis de HPLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución mezcla de agua (247 ml) y tolueno (116 ml), se neutralizó con ácido clorhídrico y se extrajo con tolueno. El extracto se lavó dos veces con agua y se evaporó el disolvente. Se separó la parafina líquida para dar un aceite amarillo pálido (22,9 g, mezcla de diastereoisómeros). La relación del compuesto del título con su diastereoisómero (2R,3S) era 20:1 (relación del porcentaje de las áreas de HPLC). El análisis de HPLC se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el ejemplo 1 (tiempo de retención: forma (2R,3S): 12,6 min, forma (2R,3R): 13,4 min).

10 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,17 (3H, d, J=7 Hz), 1,79 (1H, d, J=8 Hz), 2,80 (1H, d, J=5 Hz), 3,30 (1H, d, J=5 Hz), 4,14-4,20 (1H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,12-7,16 (1H, m)

Ejemplo 7: (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2- metanosulfoniloxibutano

15 A una disolución de una mezcla del (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol obtenido en el ejemplo 6 y su diastereoisómero (2R,3S) (20:1, 22,9 g, 124 mmol) en tolueno (129 ml) se añadió trietilamina (13,4 ml, 133 mmol) y la mezcla se enfrió a 0-15°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (14,3 g, 125 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (87 ml) a la mezcla de reacción para permitir la separación. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (29,3 g, rendimiento 92%) en forma de un aceite.

20 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,44 (3H, d, J=7 Hz), 2,98 (1H, d, J=5 Hz), 3,12 (1H, s), 3,26 (1H, d, J=5 Hz), 4,83 (1H, q, J=7 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,12-7,18 (1H, m)

Ejemplo 8: (2R,3S)-2-(2',5'-difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano

25 El (2R,3R)-3-(2',5'-difluorofenil)-3,4-epoxi-2- metanosulfoniloxibutano (29,3 g, 114 mmol) obtenido en el ejemplo 7 se disolvió en DMF (43 ml). A esta disolución se añadió gota a gota a aproximadamente 60°C, una disolución de la sal sódica del 1,2,4-triazol preparada previamente añadiendo hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 6,7 g, 167 mmol) en pequeñas porciones a una disolución de 1,2,4-triazol (11,8 g, 172 mmol) en DMF (43 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico, se vertió en salmuera al 7% y se extrajo 3 veces con tolueno. La capa de tolueno se lavó con ácido clorhídrico diluido y disolución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 10% y agua, y el disolvente se evaporó. La recristalización en una mezcla de disolventes de tolueno (43 ml)/heptano (69 ml) dio el (2R,3S)-2-(2',5 difluorofenil)-3-metil-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano puro (11,3 g, rendimiento 43%, pureza óptica: 100% de e.e., punto de fusión: 69°C). El análisis de HPLC se llevó a cabo en las mismas condiciones que en el ejemplo 4 (tiempo de retención: forma (2R,3S): 17,5 min, forma (2S,3R): 23,5 min).

30 RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) 1,64 (3H, d, J=5 Hz), 3,19 (1H, q, J=6 Hz), 4,42 (1H, d, J=15 Hz), 4,96 (1H, d, J=15 Hz), 6,76-6,80 (1H, m), 6,89-7,03 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s)

35 **Ejemplo comparativo 1:** (2R,3R)-3-(2',4'-Difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butil-[3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-il]éter

40 Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 0,68 g, 17,0 mmol) a dimetilsulfóxido (40 ml) y yoduro de trimetiloxosulfonio (3,91 g, 17,8 mmol) en porciones pequeñas a 15 - 20°C. Tras cesar la generación de hidrógeno, se añadió gota a gota una disolución (8 ml) de (2R)-2',4'-difluoro-2-(3,4,5,6- tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propiofenona (4,0 g, 14,8 mmol) en dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua (120 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (120 ml, 80 ml X 2). Las capas extraídas con acetato de etilo se mezclaron, se lavaron dos veces con salmuera saturada (40 ml) y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtración, el filtrado (disolución de acetato de etilo) se concentró. El concentrado obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂, 5 g) y se eluyó con n-heptano - acetato de etilo (10:1). La fracción objetivo se concentró y se obtuvo una mezcla del compuesto del título principalmente y un diastereoisómero del mismo, el compuesto (2R,3S), en forma de un aceite amarillo pálido (3,84 g).

El grupo protector del aceite amarillo pálido se eliminó por el mismo método que en el ejemplo de referencia 1 y se analizó en las mismas condiciones de HPLC que en el ejemplo 1. Como resultado, la relación del compuesto del título y un diastereoisómero del mismo, el compuesto (2R,3S), era 4:1.

50 Como se ha mostrado por los resultados anteriores, la reacción del compuesto (I) no protegido con la sal de trimetiloxosulfonio y similares, sorprendentemente procedía fácilmente para dar el compuesto (II). Cuando el compuesto (I) era una forma ópticamente activa, la inducción de la racemización en esta reacción era una preocupación, pero en la mayoría de los casos no se observó racemización. Como se muestra en el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 1 y 2, el uso del compuesto (I) dio como resultado una diastereoselectividad sorprendentemente mejorada comparado con el uso de un compuesto protegido por el grupo tetrahidropiraniolo. Además, como se muestra en el ejemplo 4, el derivado de epoxitriazol (V) se podía sintetizar eficazmente a partir del compuesto (IV), que se preparó sustituyendo el grupo hidroxilo en el compuesto (II) por un grupo saliente.

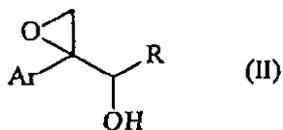
Aplicabilidad industrial

5 De acuerdo con el método de producción de la presente invención, las etapas de protección y desprotección se pueden eliminar y la diastereoselectividad se puede mejorar sorprendentemente. Además, mediante la sustitución del grupo hidroxilo por un grupo saliente en el compuesto (II), se puede producir el derivado de epoxitriazol (V) y un compuesto intermedio para el mismo que tienen una calidad alta, de forma económica y eficaz por un medio industrial.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente nº 2002-180610, 2002-313317 y 2002-318833 presentadas en Japón.

REIVINDICACIONES

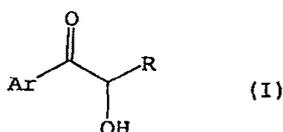
1.- Un método de producción de un compuesto de fórmula (II)



en la que

5 Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)

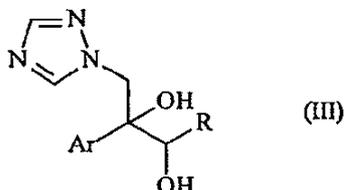


10 en la que cada símbolo es como se ha definido antes, con una sal de trimetiloxosulfonio o una sal de trimetilsulfonio en presencia de una base.

2.- El método de producción de la reivindicación 1, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

3.- El método de producción de la reivindicación 2, en el que R es un grupo metilo.

4.- Un método de producción de un compuesto de fórmula (III)

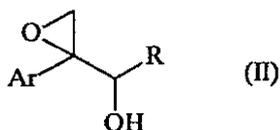


15 en la que

Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o una de sus sales, que comprende:

20 producir un compuesto de fórmula (II)



en la que cada símbolo es como se ha definido antes, de acuerdo con el método de la reivindicación 1;

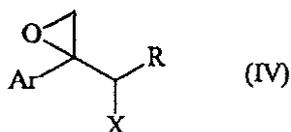
y

hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (II) con 1,2,4-triazol en presencia de una base.

25 5.- El método de producción de la reivindicación 4, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

6.- El método de producción de la reivindicación 5, en el que R es un grupo metilo.

7.- Un método de producción de un compuesto de fórmula (IV)



en la que

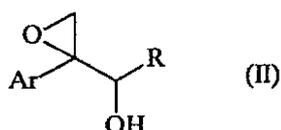
Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

5 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y

X es un grupo saliente,

que comprende:

producir un compuesto de fórmula (II)



10 en la que cada símbolo es como se ha definido antes, de acuerdo con el método de la reivindicación 1;

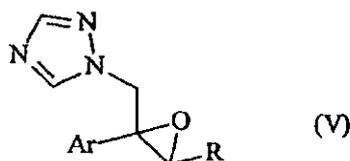
y

convertir dicho compuesto de fórmula (II) en dicho compuesto de fórmula (IV).

8.- El método de producción de la reivindicación 7, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

15 9.- El método de producción de la reivindicación 8, en el que R es un grupo metilo.

10.- Un método de producción de un derivado de epoxitriazol de fórmula (V)

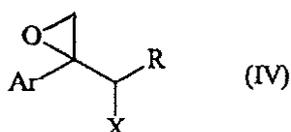


en la que

Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

20 R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o una de sus sales, que comprende:

producir un compuesto de fórmula (IV)



25 en el que X es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se han definido antes, de acuerdo con el método de la reivindicación 7; y

hacer reaccionar dicho compuesto (IV) con 1,2,4-triazol en presencia de una base.

11.- El método de producción de la reivindicación 10, en el que Ar es un grupo seleccionado del grupo que

consiste en un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 2,5-difluorofenilo.

12.- El método de producción de la reivindicación 11, en el que R es un grupo metilo.

5 13.- El método de producción de cualquiera de las reivindicaciones 3, 6, 9 y 12, en el que el compuesto de fórmula (I) es la (2R)-2',4'-difluoro-2-hidroxiopropiofenona que se puede obtener por desprotección de la (2R)-2-(1-etoxietoxi)-1-(2,4-difluorofenil)-1-propanona.

14.- (2R)-2',5'-Difluoro-2-hidroxiopropiofenona

15.- (2R,3R)-3-(2',5'-Difluorofenil)-3,4-epoxi-2-butanol.

16.- (2R,3R)-3-(2',5'-Difluorofenil)-3,4-epoxi-2-metanosulfoniloxibutano.