



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

# UIBM

<b>DOMANDA NUMERO</b>	<b>102015000012245</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>17/04/2015</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>17/10/2016</b>

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

<b>SINTESI DI UN AZAZUCCHERO E I SUOI INTERMEDI</b>
---

## **RIASSUNTO**

### **“SINTESI DI UN AZAZUCCHERO E SUOI INTERMEDI”**

Procedimento per la preparazione di intermedi utili nella sintesi di Miglustat.

10708 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

SB/ap **“SINTESI DI UN AZAZUCCHERO E SUOI INTERMEDI”**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS SRL**

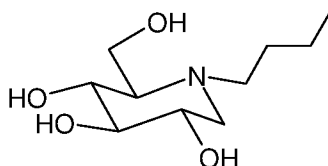
con sede in: Baranzate (Milano)

\* \* \*

La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di intermedi utili nella sintesi di Miglustat, principio attivo avente nota attività come inibitore delle glicosiltransferasi.

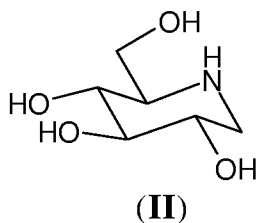
### **STATO DELLA TECNICA**

L’N-butil 1,5-didesossi-1,5-immino-d-glucitolo di formula (I), noto anche come N-butil 1-desossinojirimicina o Miglustat, è un potente inibitore delle glicosiltransferasi ed è impiegato primariamente nel trattamento della malattia di Gaucher.



**(I)**

Miglustat appartiene alla classe degli azazuccheri o imminozuccheri, composti dalle molteplici attività biologiche, caratterizzati dalla presenza di un atomo di azoto sull’anello furanosico o piranosico dello zucchero, invece di quello di ossigeno. La sintesi degli azazuccheri come mimetici dei carboidrati cominciò più di 50 anni fa. Il primo azazucchero sintetizzato da Paulsen (*Chem. Ber.* **1967**, 100, 802) fu la 1-desossinojirimicina di formula (II), che solo anni dopo fu isolata da fonti naturali e dimostrò la sua enorme attività biologica.

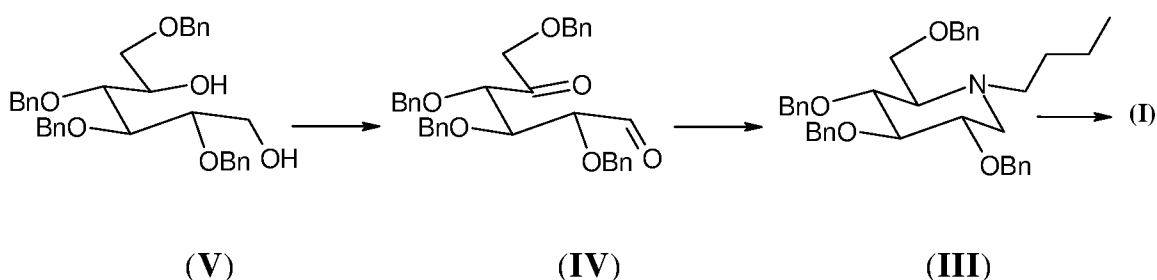


Negli anni '80 diverse ricerche condotte sull'attività biologica dei derivati N-alchilati della 1-desossinojirimicina di formula (II) dimostrarono che questi composti mostravano una più elevata attività della 1-desossinojirimicina stessa e l'N-butil derivato di formula (I) si dimostrò uno dei migliori. Ovviamente, come derivato sintetico della 1-desossinojirimicina, le prime sintesi del Miglustat sono state effettuate introducendo la catena butilica sulla 1-desossinojirimicina di formula (II) o su suoi derivati aventi i gruppi funzionali protetti, mediante amminazione riduttiva con butirraldeide (si veda ad esempio US 4,639,436 ed EP 367748).

Queste sintesi ovviamente spostavano il problema sintetico della preparazione del derivato N-alchilato sulla sintesi efficiente della 1-desossinojirimicina stessa che, sebbene presente in natura in una pletora di piante e microrganismi, non può essere estratta in quantità tali da permetterne lo sfruttamento industriale, ma deve essere preparata per sintesi chimica. Diversi metodi di preparazione della 1-desossinojirimicina sono stati riportati negli anni, alcuni completamente chimici o biochimici con l'ausilio di microrganismi, più o meno complessi a partire normalmente da zuccheri come il glucosio ed il ribosio. Una sintesi interessante di derivati N-alchilati della 1-desossinojirimicina, compreso il Miglustat, è stata pubblicata da Baxter e Reitz in *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3175-3185. Questa fa uso di uno dei metodi classici per la preparazione di piperidine e pirrolidine e cioè per doppia amminazione riduttiva di derivati 1,5-dicarbonilici con ammine

primarie.

Diversi dei problemi di quella preparazione sono stati parzialmente superati nel tempo grazie alla sintesi riportata da Matos C.R.R. et al. (*Synthesis* **1999**, 571-573), che prevede la formazione del Miglustat di formula (I) mediante debenzilazione dell'intermedio chiave protetto di formula (III) (Schema 1)



**Schema 1**

ottenuto a partire dal dicarbonilico protetto di formula (IV). Questo può essere preparato, senza l'impiego di derivati dello stagno previsti da Baxter, ed in buona resa, a partire dal 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-d-glucitolo di formula (V) che può essere preparato per riduzione del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-d-glucosio, commercialmente disponibile, e che, a sua volta, può essere preparato a partire dal d-glucosio con metodiche note.

La preparazione del dicarbonilico di formula (IV) a partire dal diolo di formula (V) è stata successivamente migliorata da Wennekes et al. in *Organic Process Research & Development* **2008**, 12, 414-423 soprattutto nell'ottica di definire un processo da poter essere impiegato su scala industriale.

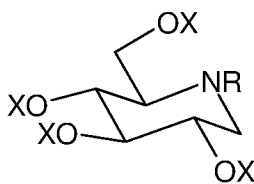
Tuttavia la procedura di Wennekes non risolve ancora il problema connesso all'utilizzo del  $\text{NaCNBH}_3$  nel passaggio di doppia amminazione riduttiva del dicarbonilico (IV) con la butilammina. Dai tempi della scoperta

del metodo da parte di Baxter nel 1994 infatti nessun altro ha riportato un agente riducente diverso per effettuare l'amminazione riduttiva. Il  $\text{NaCNBH}_3$  viene usato in eccesso nella reazione (4 moli di riducente per mole di diolo (V) di partenza) e in ogni manipolazione gli autori sottolineano la necessità di adottare importanti precauzioni per evitare la liberazione del tossico e pericolosissimo HCN. Anche il "work up" della reazione viene effettuato a pH basici per garantire il passaggio in fase acquosa degli ioni cianuro. Ovviamente data la natura scientifica del lavoro di Wennekes, non si parla dello smaltimento di quelle acque reflue contenenti ioni cianuro, ma dal punto di vista industriale anche questo è un problema notevole da superare per rendere il processo realmente industrializzabile. Gli autori della presente invenzione hanno provato ad eseguire la stessa reazione di amminazione riduttiva riportata da Wennekes a partire dal dicarbonilico di formula (IV) impiegando come agente riducente i più sicuri  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  o Pd/C e  $\text{H}_2$ , ma in ogni caso il grezzo di fine reazione non è risultato contenere il prodotto desiderato.

Esiste quindi la necessità di un procedimento e di un agente riducente per la preparazione di un composto di formula (III) e quindi di Miglustat di formula (I) che superi tutti gli inconvenienti sopra riportati e che permetta di ottenere il prodotto desiderato efficientemente, su scala industriale, sicuro per la salute dell'uomo ed ecocompatibile, in modo semplice ed in elevata resa e purezza.

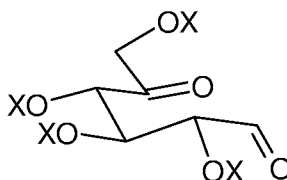
### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

L'invenzione fornisce un procedimento per la preparazione di un composto di formula (VI) o un suo sale



(VI)

dove X è H oppure un gruppo protettivo della funzionalità alcolica; e R è H, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, oppure un gruppo protettivo della funzionalità amminica; comprendente la reazione di doppia amminazione riduttiva di un composto dicarbonilico di formula (VII), dove X è come sopra definito,



(VII)

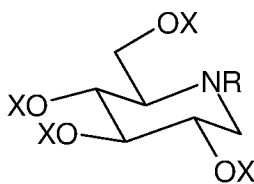
con una ammina di formula (VIII) o un suo sale



dove R è come sopra definito, in presenza di un complesso del borano con una ammina di formula (IX) o con una piridina di formula (X), come qui definiti. In accordo al procedimento dell'invenzione, un composto di formula (VI) in cui X è H ed R è butile è già Miglustat di formula (I); inoltre, un composto di formula (VI) in cui i sostituenti X e Y, essendo come qui definiti, abbiano valori rispettivamente diversi da H e butile può essere impiegato nella sintesi di Miglustat di formula (I).

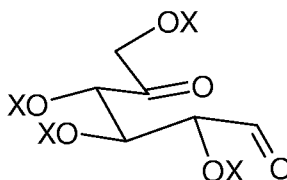
## DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (VI) o un suo sale



(VI)

dove X è H oppure un gruppo protettivo della funzionalità alcolica; e R è H, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile opzionalmente sostituito, oppure un gruppo protettivo della funzionalità amminica; comprendente la reazione di doppia amminazione riduttiva di un composto dicarbonilico di formula (VII), dove X è come sopra definito,

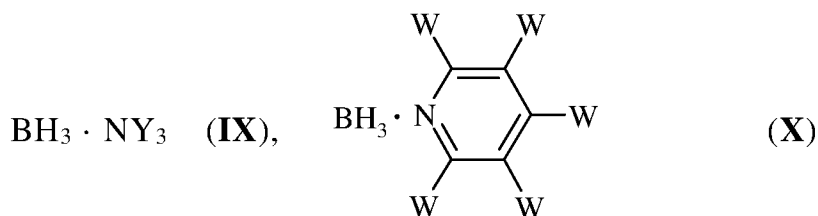


(VII)

con una ammina di formula (VIII) o un suo sale



dove R è come sopra definito, in presenza di un agente riducente scelto tra un complesso del borano con una ammina di formula (IX) o con una piridina di formula (X)



dove ciascuno dei sostituenti Y, uguali o diversi, è H, oppure un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile o arile opzionalmente sostituiti, oppure due di Y, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile opzionalmente contenente un atomo di ossigeno oppure un gruppo =NRa,

dove Ra è idrogeno, un gruppo protettivo della funzionalità amminica, oppure un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile; e ciascuno dei sostituenti W, uguali o diversi, è H, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile opzionalmente sostituito, oppure un atomo di alogeno; e di un solvente e, se il caso, la conversione di un composto di formula (VI) in un altro composto di formula (VI) o un suo sale, e/o la conversione di un sale di un composto di formula (VI) nella sua base libera.

Un sale di un composto di formula (VI) oppure (VIII) è tipicamente un suo sale farmaceuticamente accettabile.

R come gruppo protettivo della funzionalità amminica è ad esempio un gruppo protettivo di tale funzionalità noto dalla chimica dei peptidi, ad esempio benzile, benzilossicarbonile e tert-butilossicarbonile, preferibilmente benzile.

In una ammina di formula (VIII), o un suo sale, R è preferibilmente butile.

X come gruppo protettivo della funzionalità alcolica è ad esempio un gruppo protettivo di tale funzionalità noto dalla chimica dei carboidrati, ad esempio benzile, allile, acetile o benzoile, preferibilmente benzile.

Un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, che può essere lineare o ramificato, è tipicamente un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile, quale metile, etile, propile, isopropile oppure butile, isobutile, tert-butile, che può essere sostituito da uno o più sostituenti uguali o diversi, preferibilmente da uno a tre sostituenti, come ad esempio ossidrile o alogeno, in particolare cloro o fluoro.

Quando due di Y, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile, l'ammina di formula (VIII) così ottenuta è preferibilmente piperidina.

Un anello C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile contenente un atomo di ossigeno è preferibilmente un anello morfolinico.

Un anello C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile contenente un gruppo =NRa è preferibilmente piperazina, dove Ra è idrogeno oppure un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile, preferibilmente metile, etile o propile.

Un gruppo arile può essere, ad esempio, un gruppo fenile opzionalmente sostituito da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile lineare o ramificato, a sua volta opzionalmente sostituito da uno a tre atomi di alogeno, tipicamente fluoro; un gruppo idrossi; un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcossi, ad esempio metossi; un atomo di alogeno, quale bromo o cloro; un gruppo ciano; ed un gruppo nitro.

W come atomo di alogeno è tipicamente cloro, preferibilmente in posizione 2 dell'anello piridinico.

La reazione di amminazione riduttiva può essere condotta trattando un composto dicarbonilico di formula (VII) con una quantità almeno stechiometrica di ammina di formula (VIII) e almeno 2 moli di agente riducente di formula (IX) o (X) per mole di composto di formula (VII).

La reazione di amminazione riduttiva può essere vantaggiosamente condotta ad una temperatura di reazione compresa tra circa 0°C e circa 30°C, preferibilmente intorno a 25°C, e tipicamente con un pH della miscela di reazione compreso tra circa 8 e circa 4.

Il valore del pH della miscela di reazione può essere opportunamente controllato per aggiunta di acido acetico alla miscela di reazione.

La reazione di amminazione riduttiva può essere eventualmente condotta in presenza di un solvente, scelto ad esempio tra un solvente dipolare

aprotico, tipicamente dimetilformammide, dimetilacetammide, acetonitrile, dimetilsolfossido; un etere, tipicamente tetraidrofurano o diossano o metil-tert-butil etere; un solvente clorurato, tipicamente diclorometano; un solvente apolare tipicamente toluene o esano, un estere, ad esempio acetato di etile, acetato di isopropile oppure acetato di butile; un solvente polare protico, tipicamente un C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcanolo, preferibilmente metanolo, oppure acqua, o una miscela di due o più, preferibilmente due o tre, di detti solventi.

Un composto di formula (VI) può essere convertito in un altro composto di formula (VI), o un suo sale, in accordo a metodi noti; e similmente un suo sale può essere convertito nella sua base libera.

Ad esempio, un composto di formula (VI), in cui R è idrogeno e ciascuno di X è un gruppo protettivo della funzionalità alcolica, può essere alchilato, ad esempio in accordo a metodi noti, ad ottenere un rispettivo composto di formula (VI), in cui R è butile, e quindi per successiva deprotezione dei gruppi idrossilici, convertito in Miglustat.

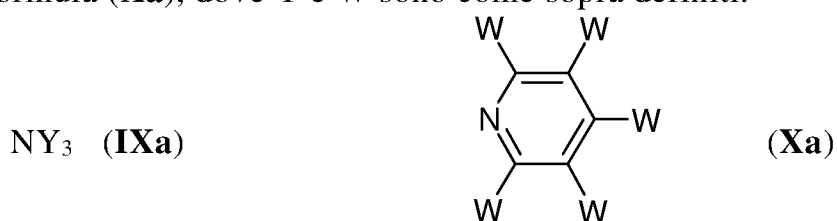
Un composto di formula (VI), in cui R è un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, in particolare butile, e ciascuno di X è un gruppo protettivo della funzionalità alcolica, in particolare benzile, può essere convertito in un altro composto formula (VI), in cui X è idrogeno ed R è un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, in particolare butile, cioè Miglustat, mediante rimozione dei gruppi protettivi in accordo a metodi noti.

Un composto di formula (VII) è noto o può essere ottenuto con metodi noti. Ad esempio, un composto di formula (VII) dove X è benzile è un composto di formula (IV), sopra riportato, e può essere preparato per ossidazione del 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-d-glucitolo di formula (V) sopra

riportato, come ad esempio descritto da Wennekes et al. in *Organic Process Research & Development* **2008**, 12, 414-423.

Gli agenti riducenti di formula (IX) oppure (X) sono commercialmente disponibili.

Alternativamente possono essere preparati *in situ* a partire da una soluzione di borano, complessato con THF oppure con Me<sub>2</sub>S, per trattamento con la corrispondente ammina di formula (IXa) oppure la corrispondente piridina di formula (Xa), dove Y e W sono come sopra definiti.



In un aspetto preferito dell'invenzione l'agente riducente impiegato per la reazione di doppia amminazione riduttiva è un composto di formula (IX), in cui la relativa ammina di formula (IXa) è una ammina secondaria, più preferibilmente una ammina di formula (IXa), dove un gruppo Y è H e i rimanenti due di Y, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello morfolinico. Preferibilmente detto agente riducente è preparato *in situ*.

Una soluzione di borano complessato con THF oppure con Me<sub>2</sub>S è commercialmente disponibile oppure può essere preparata a sua volta *in situ* in accordo a metodi noti.

Un composto di formula (VI), così ottenuto, può essere isolato dall'ambiente di fine reazione dopo tradizionali lavaggi acquosi ed estrazione in un solvente con metodiche note all'esperto del ramo. Un composto di formula (IV), estratto dopo i lavaggi acquosi dall'ambiente di reazione, è

preferibilmente purificato mediante cristallizzazione, eventualmente previa conversione in un suo sale farmaceuticamente accettabile.

L'impiego degli agenti riducenti di formula (IX) o (X) risulta estremamente efficiente, economico, sicuro e quindi vantaggiosamente impiegabile a livello industriale. Similmente, sia il recupero del prodotto dalla miscela di reazione che lo smaltimento delle acque reflue risulta notevolmente semplificato rispetto ai metodi noti per la reazione di doppia amminazione riduttiva del composto di formula (VII).

Il composto di formula (VI) ottenuto in accordo al processo della presente invenzione può essere impiegato nella sintesi di Miglustat di formula (I), oppure nel caso in cui X è H ed R è butile il composto di formula (VI) è già Miglustat.

E' quindi oggetto della presente invenzione un procedimento per la preparazione di Miglustat di formula (I) comprendente l'uso di un composto di formula (VI), ottenuto in accordo al processo della presente invenzione.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

**Esempio 1: Sintesi di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*D*-xylo-esos-5-ulosio di formula (VII)**

In un reattore da 500 ml si discioglie il cloruro di ossalile (36 g, 0,29 mol) in diclorometano (120 ml) e si porta la soluzione a -65°C. Si gocciola quindi lentamente e nell'ordine, una soluzione di DMSO (31 g, 0,40 mol) in diclorometano (40 ml) e una soluzione di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*D*-glucitolo di formula (V) (41 g, 0,74 mol) in diclorometano (40 ml). Al termine dell'aggiunta si lascia la miscela di reazione sotto agitazione per 30 minuti quindi si gocciola la trietilammina (75 g, 0,74 mol). La miscela viene lasciata

rinvenire a 0°C ed è trattata con una soluzione di NaOCl 5,5% P/P (540 ml) mantenendo la temperatura al di sotto dei 5°C. Si separano le fasi e quella organica è lavata a 0°C nell'ordine con H<sub>2</sub>O distillata (200 ml) e HCl 3M (200 ml). La soluzione di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*D*-xylo-esos-5-ulosio è utilizzata tal quale nello step successivo.

**Esempio 2: Sintesi di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-desossinojirimicina**

In un reattore da 250 ml sotto N<sub>2</sub> si prepara una miscela a 0°C di MeOH (40 ml), AcOH (15 g, 251 mol), *n*-butilammina (13,2 g, 181 mol) e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3,2 g, 50 mmol). Alla sospensione si gocciola la soluzione di composto di formula (VII) preparata come in Esempio 1 a partire da 10 g di glucitolo di formula (V) e al termine dell'aggiunta si aggiunge il borano morfolina solido (5,0 g, 47 mmol). Si mantiene la miscela di reazione per 3 h a 0°C e la si lascia poi rinvenire a circa 22-25°C. A reazione conclusa si tratta la miscela di fine reazione con una soluzione di HCl 3M (40 ml) e si lascia terminare l'evoluzione di gas, quindi si separano le fasi e l'organico è lavato nell'ordine con una soluzione di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% P/P e di NaCl al 5% P/P. Si separano le fasi e la fase organica è anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata ed evaporata a pressione ridotta. Si ottengono 10,8 g di prodotto grezzo, che è purificato mediante cristallizzazione da isopropanolo. Il solido così ottenuto è filtrato, lavato con isopropanolo e seccato in stufa a 50°C sotto vuoto fino a peso costante. Si ottengono 7,0 g di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-desossinojirimicina come solido bianco con una resa del 67%.

**Esempio 3: Sintesi di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-desossinojirimicina di formula (VI)**

In un reattore da 500 ml sotto N<sub>2</sub> si sospende NaBH<sub>4</sub> (3,85 g, 97 mmol) in THF (20 ml) e si aggiunge morfolina (9,3 g, 106 mmol). Si raffredda a 0°C e si gocciola una soluzione di I<sub>2</sub> (12,3 g, 48 mmol) in THF (20 ml). Al termine del gocciolamento si lascia rinvenire a temperatura ambiente fino a conclusione dell'evoluzione di gas. Al termine si gocciola n-butilammina (27,2 g, 372 mmol) e successivamente MeOH (40 ml). Si attende la fine dell'evoluzione di gas e si aggiungono Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,7 g, 104 mmol) e acido acetico (31,2 g, 520 mmol). Si raffredda la miscela a 0°C e si gocciola una soluzione diclorometanica (200 ml) di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*D*-xilo-esos-5-ulosio preparata a partire da 20 g di glucitolo di formula (V) come in Esempio 1. Si mantiene la miscela di reazione per 3 h a 0°C e la si lascia poi rinvenire a circa 22-25°C. A reazione conclusa si lava la miscela di fine reazione con una soluzione di HCl 3M e al termine dell'evoluzione di gas si separano le fasi e la fase organica è lavata nell'ordine con una soluzione di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% P/P e di NaCl al 5% P/P. La fase organica è anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto è purificato mediante cristallizzazione da isopropanolo. Il solido ottenuto è filtrato, lavato con isopropanolo e seccato in stufa a 50°C sotto vuoto. Si ottengono 12,2 g di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-deossinojirimicina di formula (VI) come solido bianco con una resa del 57% a partire da 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*D*-glucitolo di formula (V) e una purezza chimica calcolata mediante analisi HPLC del 99,7%, in A%.

**Esempio 4: Sintesi di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-desossinojirimicina di formula (VI)**

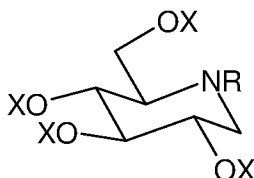
In un reattore da 500 ml sotto N<sub>2</sub> a 18°C si discioglie in DMSO (100 ml)

il 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucitolo di formula (V) (21,2 g, 37,0 mmol). La soluzione è quindi trattata con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (20,9 g, 147,5 mmol) aggiunta solida a porzioni mantenendo la temperatura al di sotto dei 23°C. La miscela di reazione è mantenuta in agitazione per 1 h quindi trattata con trietilammina (23,1 g, 228,6 mmol). La miscela è diluita con toluene (100 ml) e si gocciola lentamente H<sub>2</sub>O demineralizzata (100 ml) mantenendo la temperatura al di sotto dei 25°C. Si separano le fasi e la fase organica è trattata a 0°C prima con una soluzione acquosa di NaOCl 5,5% P/P e poi di NaCl. La soluzione contenente il dicarbonilico di formula (VII) è quindi gocciolata in un reattore da 500 ml a 0°C contenente il sistema riducente preparato secondo la procedura descritta in Esempio 3 a partire da NaBH<sub>4</sub> (3,85 g, 97 mmol), THF (20 ml), morfolina (9,3 g, 106 mmol), una soluzione di I<sub>2</sub> (12,3 g, 48 mmol) in THF (20 ml), *n*-butilammina (27,2 g, 372 mmol), MeOH (40 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,7 g, 104 mmol) e acido acetico (31,2 g, 520 mmol).

A fine aggiunta la miscela di reazione è mantenuta a 0°C per 3 h quindi lasciata rinvenire a temperatura ambiente. A reazione conclusa la miscela di fine reazione è trattata con una soluzione di HCl 3M e si lascia terminare l'evoluzione di gas. Si separano le fasi e quella organica è lavata nell'ordine con una soluzione di K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% P/P e di NaCl al 5% P/P. La fase organica è quindi anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrata e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è purificato mediante cristallizzazione da isopropanolo. Il solido è filtrato, lavato con isopropanolo e seccato in stufa a 50°C sotto vuoto. Si ottengono 10,24 g di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-*N*-butil-1-desossinojirimicina di formula (VI) come solido bianco con una resa del 44% a partire da 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucitolo di formula (V) con una purezza chimica valutata mediante HPLC del 99,7% in A%.

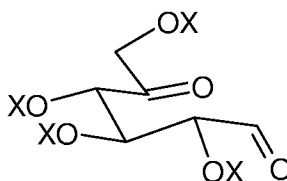
## RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (VI) o un suo sale



(VI)

dove X è H oppure un gruppo protettivo della funzionalità alcolica; e R è H, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile opzionalmente sostituito, oppure un gruppo protettivo della funzionalità amminica; comprendente la reazione di doppia amminazione riduttiva di un composto dicarbonilico di formula (VII), dove X è come sopra definito,

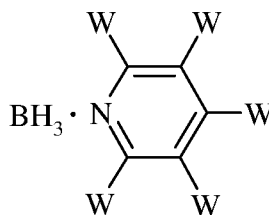


(VII)

con una ammina di formula (VIII) o un suo sale



dove R è come sopra definito, in presenza di un agente riducente scelto tra un complesso del borano con una ammina di formula (IX) oppure con una piridina di formula (X)

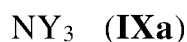


(X)

dove ciascuno dei sostituenti Y, uguali o diversi, è H, oppure un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile o arile opzionalmente sostituiti, oppure due di Y, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile opzionalmente contenente un atomo di ossigeno oppure un gruppo =NRa, dove Ra è idrogeno, un gruppo protettivo della funzionalità amminica, oppure un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alchile; e ciascuno dei sostituenti W, uguali o diversi, è H, un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile opzionalmente sostituito, oppure un atomo di alogeno; e di un solvente e, se il caso, la conversione di un composto di formula (VI) in un altro composto di formula (VI) o un suo sale, e/o la conversione di un sale di un composto di formula (VI) nella sua base libera.

2. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove la reazione di amminazione riduttiva è condotta trattando un composto dicarbonilico di formula (VII) con una quantità almeno stechiometrica di ammina di formula (VIII) e almeno 2 moli di agente riducente di formula (IX) o (X) per mole di composto di formula (VII).

3. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1 oppure 2, dove l'agente riducente è un composto di formula (IX), in cui la relativa ammina di formula (IXa)



è una ammina secondaria, più preferibilmente una ammina di formula (IXa), dove un gruppo Y è H e i rimanenti due di Y, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello morfolinico.

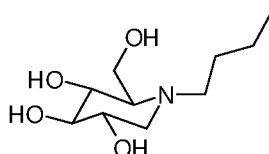
4. Procedimento in accordo a ciascuna delle precedenti rivendicazioni, dove l'agente riducente è preparato *in situ*.

5. Procedimento in accordo a ciascuna delle precedenti rivendicazioni,

dove la reazione è condotta ad una temperatura compresa tra circa 0°C e circa 30°C, preferibilmente intorno a 25°C.

6. Procedimento in accordo alle rivendicazioni 3 oppure 4, dove il valore del pH della miscela di reazione è tipicamente compreso tra circa 8 e circa 4.

7. Procedimento in accordo alle rivendicazioni 1-6, comprendente inoltre la preparazione di Miglustat di formula (I),



(I).

8. Procedimento in accordo alla rivendicazione 7, comprendente la alchilazione di un composto di formula (VI), in cui R è idrogeno e ciascuno di X è un gruppo protettivo della funzionalità alcolica, ad ottenere un rispettivo composto di formula (VI), in cui R è butile, e quindi la rimozione dei gruppi protettivi idrossilici ad ottenere Miglustat.

9. Procedimento in accordo alla rivendicazione 7, comprendente la rimozione dei gruppi protettivi in un composto di formula (VI), in cui R è un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, in particolare butile, e ciascuno di X è un gruppo protettivo della funzionalità alcolica, in particolare benzile, ad ottenere un rispettivo composto formula (VI), in cui X è idrogeno ed R è un gruppo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alchile, in particolare butile, cioè Miglustat.

Milano, 17 aprile 2015