



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	102015000014466
Data Deposito	08/05/2015
Data Pubblicazione	08/11/2016

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI PIPERIDINICI

10717M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

SB/mc **“PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI
PIPERIDINICI”**

a nome : **DIPHARMA FRANCIS s.r.l.**

con sede in: Baranzate (Milano)

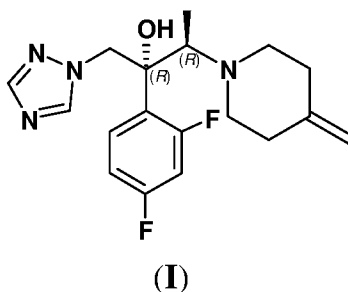
* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di intermedi utili nella sintesi di Efinaconazolo e al loro uso nella sintesi di Efinaconazolo.

STATO DELLA TECNICA

Il (2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidinil)-1-(1*H*-1,2,4-triazolil)butan-2-olo di formula (I), noto anche come Efinaconazolo,

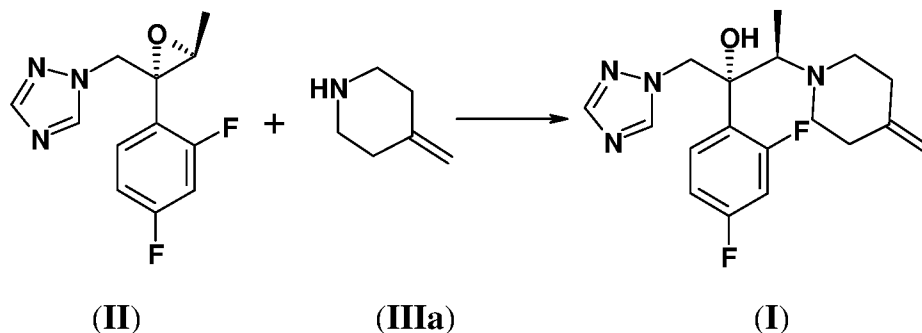


è un principio attivo farmaceutico della classe degli antimicotici triazolici, impiegato nel trattamento topico dell'onicomicosi subungueale distale e laterale (DLSO), un'infezione cronica dell'apparato ungueale causata principalmente da dermatofiti e lieviti e caratterizzata da scolorimento, ispessimento e deformità dell'unghia.

La soluzione topica al 10% di Efinaconazolo è commercializzata col nome Jublia®.

Efinaconazolo è noto da EP0698606 B1, che ne descrive la preparazione

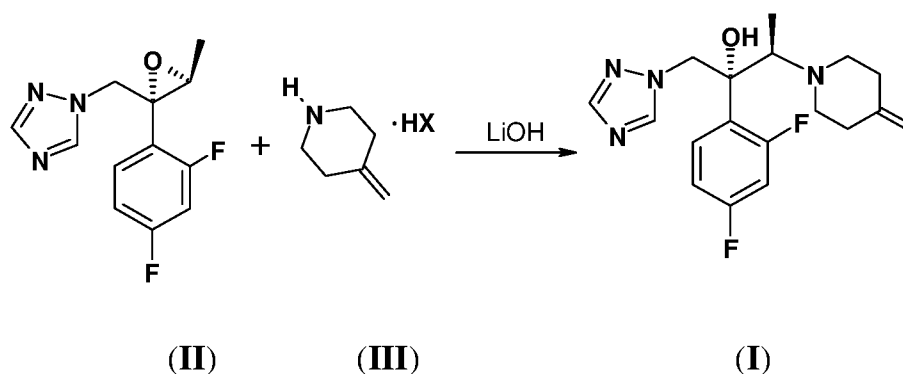
mediante un procedimento comprendente l'apertura dell'eossido otticamente puro di formula (II) con la 4-metilenpiperidina di formula (IIIa), in accordo allo Schema 1 sotto riportato.



Schema 1

Detta reazione è condotta in acqua o in una miscela acqua/solvente organico, dove il solvente organico può essere un etere, un alcol oppure un'ammide, a riflusso ed in presenza di un largo eccesso di 4-metilenpiperidina di formula (IIIa), cioè da 5 a 20 volte le moli della 4-metilenpiperidina di formula (IIIa) rispetto all'eossido di formula (II). In queste condizioni, la reazione porta alla formazione di Efinaconazolo di formula (I) insieme a diversi sottoprodotti. A seguito della purificazione del grezzo di reazione per cromatografia o cristallizzazione, Efinaconazolo di formula (I) viene isolato con una resa non superiore al 54%.

Nel brevetto US 8,871,942 è stato successivamente descritto un procedimento migliorato per la sintesi di Efinaconazolo (I) che prevede l'apertura dell'eossido di formula (II) in presenza di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), ad esempio il sale bromidrato, e di un idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso, in particolare di litio in un appropriato solvente, in accordo allo Schema 2 sotto riportato.

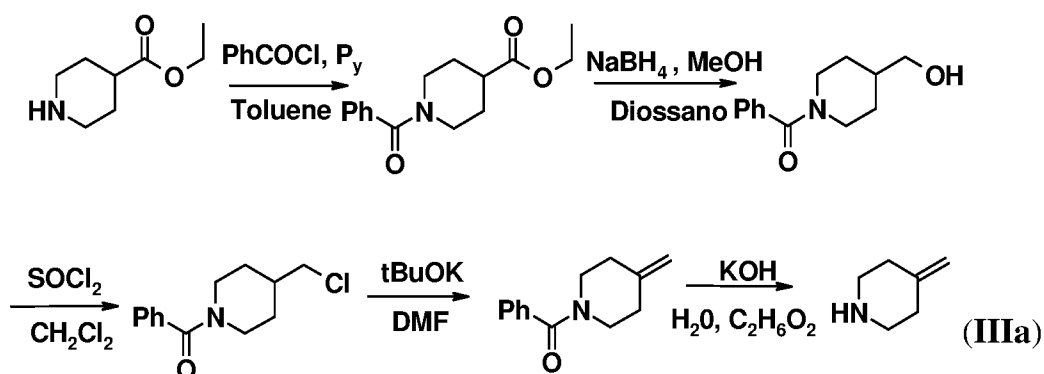


Schema 2

Questa reazione procede più velocemente di quella descritta in accordo allo Schema 1, ma per ottenere il sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) si fa comunque uso della 4-metilenpiperidina base libera di formula (IIIa).

Un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) è infatti ottenuto come riportato in US 8,871,942 per trattamento della 4-metilenpiperidina base libera di formula (IIIa) con un acido, organico o minerale, in un solvente, come ben noto alla persona esperta del ramo.

In WO97/11939 è riportata invece una delle sintesi della 4-metilenpiperidina base libera di formula (IIIa), più interessante nell'ottica della sua preparazione su scala industriale, in accordo allo Schema 3 sotto riportato.



Schema 3

Questo procedimento prevede la protezione della funzione amminica del 4-etilisonipecotato come benzammide, la riduzione della benzammide così ottenuta con NaBH₄ ad ottenere un alcol che è prima convertito a cloruro e successivamente

ad olefina con tBuOK in DMF (dimetilformammide). L'olefina protetta è in fine sottoposta a rimozione della protezione per trattamento con KOH in una miscela di H₂O/glicole ad elevata temperatura. La 4-metilenpiperidina grezza di formula (IIIa), disciolta nella miscela acquosa, è poi isolata per distillazione a pressione ridotta e viene quindi ottenuta come olio con un contenuto di acqua che può variare dal 20% al 70% in peso. La 4-metilenpiperidina base libera di formula (IIIa) così ottenuta può essere quindi convertita in un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), in accordo a metodi noti all'esperto del ramo e come riportato in US 8,871,942.

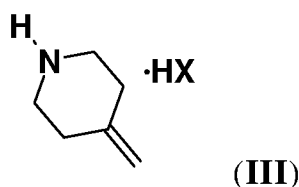
Lo svantaggio però del procedimento di preparazione della 4-metilenpiperidina base libera di formula (IIIa), descritto in WO97/11939, e quindi anche del procedimento di preparazione di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), come riportato in US 8,871,942 su scala industriale risiede principalmente nel passaggio di deprotezione dell'olefina che porta alla formazione della 4-metilenpiperidina base di formula (IIIa). Infatti, questa non può essere isolata dall'ambiente di reazione per semplice estrazione in solvente organico e deve essere necessariamente purificata mediante una laboriosa distillazione ad alta temperatura sotto vuoto.

Esiste pertanto la necessità di poter disporre di un procedimento migliorato per la preparazione di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), che superi tutti gli svantaggi dei procedimenti noti nell'arte e che possa essere facilmente impiegato su scala industriale nella sintesi di Efinaconazolo di formula (I). Detto procedimento non dovrebbe prevedere l'isolamento della 4-metilenpiperidina di formula (IIIa) che è un liquido solubile in acqua, che non può essere estratto in fase organica, non è isolabile per semplice evaporazione del solvente e che pertanto è difficile da

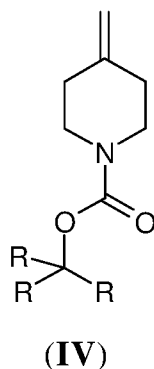
purificare. Tale nuovo procedimento dovrebbe in particolare prevedere l'impiego di condizioni di reazione efficienti, economiche e operativamente semplici in maniera da ottenere un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) in modo vantaggioso, in particolare su scala industriale ed in alta resa e purezza.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

L'invenzione fornisce un procedimento per la preparazione di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III)



dove HX è un acido organico o minerale, comprendente la reazione tra un composto di formula (IV)

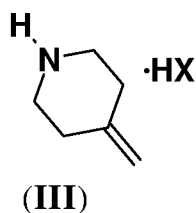


dove ciascuno dei sostituenti R, uguali o diversi tra di loro, è H, un gruppo C₁-C₆ alchile, oppure arile; ed un acido di formula HX, come sopra definito, in un solvente polare protico. Inoltre, un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), così ottenuto, e un composto di formula (IV), come sopra definiti, possono essere vantaggiosamente impiegati nella sintesi di Efinaconazolo di formula (I).

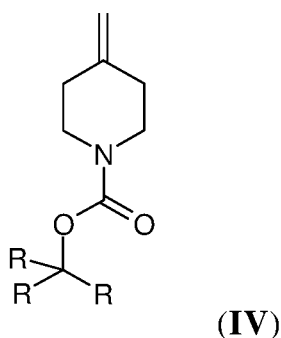
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Primo oggetto della presente invenzione è un procedimento per la

preparazione di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III)



dove HX è un acido organico o minerale, comprendente la reazione tra un composto di formula (IV)



dove ciascuno dei sostituenti R, uguali o diversi tra di loro, è H, un gruppo C₁-C₆ alchile, oppure arile; ed un acido HX, come sopra definito, in un solvente polare protico.

Un acido HX organico è tipicamente un acido organico forte, scelto nel gruppo comprendente un acido C₁-C₃ alchil carbossilico forte sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, ad esempio acido tricloroacetico o trifluoroacetico; e un acido solfonico, ad esempio acido metansolfonico, trifluorometansolfonico, p-toluensolfonico o canforsolfonico.

Un acido HX minerale è tipicamente un acido minerale forte scelto nel gruppo comprendente un acido alogenidrico, quale acido bromidrico o acido cloridrico; acido solforico; acido nitrico; e acido fosforico.

Preferibilmente HX è acido cloridrico oppure acido bromidrico.

Un gruppo C₁-C₆ alchile, che può essere lineare o ramificato, è tipicamente un gruppo C₁-C₄ alchile, quale metile, etile, propile, isopropile

oppure butile, isobutile, tert-butile, opzionalmente sostituito da uno o più sostituenti, preferibilmente da uno a tre sostituenti uguali o diversi, quali alogeno, ad esempio cloro o fluoro, o arile.

Un arile può essere ad esempio un gruppo fenile o naftile, tipicamente fenile. Detto gruppo arile può essere opzionalmente sostituito da uno a tre sostituenti scelti indipendentemente tra un gruppo C₁-C₄ alchile lineare o ramificato, a sua volta opzionalmente sostituito da uno a tre atomi di alogeno, tipicamente fluoro; un gruppo idrossi; un gruppo C₁-C₄ alcossi, quale metossi; un atomo di alogeno, quale bromo o cloro; un gruppo ciano e un gruppo nitro.

Preferibilmente R è metile.

La reazione può essere condotta in presenza di un solvente polare protico scelto, ad esempio, nel gruppo comprendente un C₁-C₆ alcanolo lineare o ramificato, in particolare metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo, tert-butanolo; acqua; un acido C₁-C₄ alchil carbossilico debole, ad esempio acido acetico o propionico; ed una miscela di due o più, preferibilmente due o tre, di detti solventi.

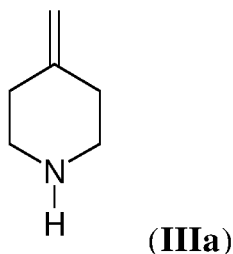
In accordo ad un aspetto preferito dell'invenzione, la reazione è condotta in presenza di metanolo o isopropanolo.

Detta reazione può essere condotta ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di riflusso del solvente, preferibilmente alla temperatura di riflusso del solvente.

L'acido organico o minerale HX può essere impiegato in quantità almeno stechiometrica rispetto al composto di formula (IV).

In accordo al procedimento dell'invenzione un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) può essere direttamente ottenuto come

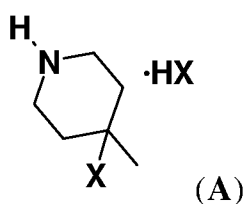
solido cristallino dalla miscela di fine reazione evitando l'isolamento della 4-metilenpiperidina di formula (IIIa).



Un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) può essere isolato con le metodiche ben note all'esperto del ramo, ad esempio per filtrazione o centrifugazione.

Sorprendentemente, in accordo al procedimento dell'invenzione un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) è ottenuto in alta resa e purezza.

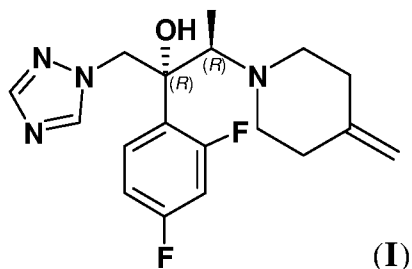
E' stato infatti verificato dagli inventori della presente domanda di brevetto che nella sintesi di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III), in accordo a metodi noti nell'arte, soprattutto impiegando un acido alogenidrico HX, si forma sovente un'impurezza di formula (A),



dove il sostituito X è proprio l'anione dell'acido alogenidrico HX impiegato nella reazione. Detta impurezza (A) si genera per addizione secondo Markovnikov dell'acido alogenidrico HX al doppio legame del sale della 4-metilenpiperidina di formula (III).

Invece, in modo totalmente inaspettato, un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) preparato in accordo al procedimento dell'invenzione è privo

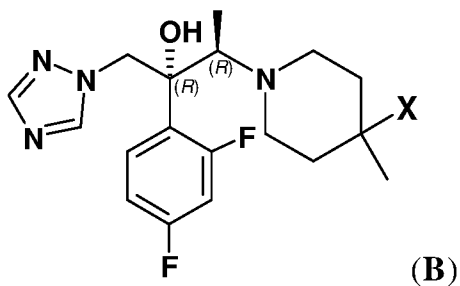
dell'impurezza di formula (A) e può essere vantaggiosamente impiegato nella sintesi di Efinaconazolo di formula (I).



E' quindi ulteriore oggetto della presente invenzione un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) avente un contenuto di impurezza di formula (A) inferiore allo 0,1% valutata mediante Area% (A%) HPLC.

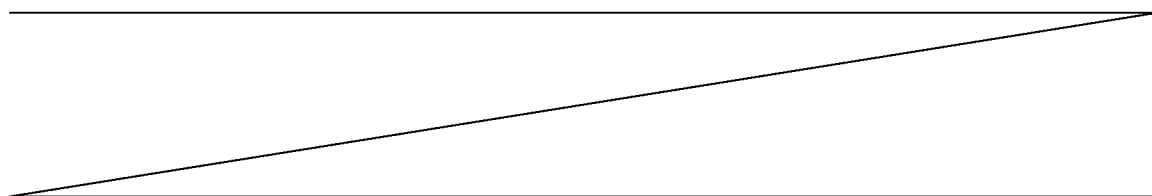
E' ulteriore oggetto della presente invenzione è un procedimento per la sintesi di Efinaconazolo (I) che prevede l'impiego come materiale di partenza di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) preparato in accordo al procedimento dell'invenzione.

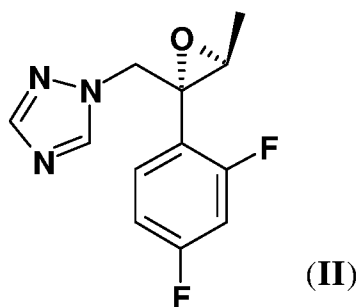
E' inoltre oggetto della presente invenzione Efinaconazolo di formula (I) avente un contenuto di impurezza di formula (B)



inferiore allo 0,1% valutata mediante Area % (A%) HPLC, dove X è come sopra definito.

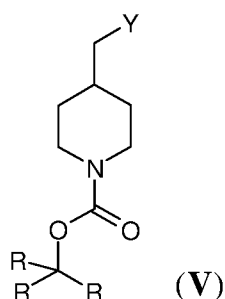
Detta impurezza (B) si genera dall'apertura dell'epossido di formula (II)





per reazione con l'impurezza di formula (A).

Un composto di formula (IV) può essere preparato a partire da un composto di formula (V)



dove i sostituenti R sono come sopra definiti ed Y è un atomo di alogeno, preferibilmente cloro o bromo, oppure un gruppo uscente, tipicamente un gruppo R_2SO_3 , dove R_2 è un gruppo C_1-C_6 alchile, come precedentemente definito, oppure arile, come precedentemente definito, oppure eteroarile.

Un arile o eteroarile può essere rispettivamente un gruppo fenile oppure un gruppo 1-imidazolile, tipicamente fenile.

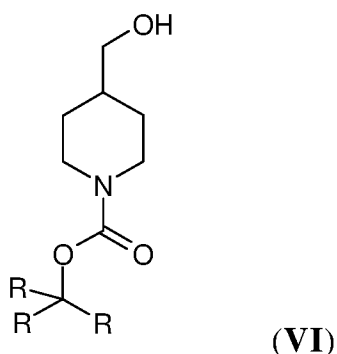
Preferibilmente Y è un atomo di cloro o bromo, oppure come gruppo uscente è preferibilmente mesilato oppure tosilato. La conversione di un composto di formula (V) in un composto di formula (IV) può essere effettuata per trattamento di un composto di formula (V) con una base forte in un solvente secondo metodiche ben note per le reazioni di eliminazione. Una base forte è ad esempio una base organica forte come un alcossido di un metallo alcalino, preferibilmente potassio terbutilato oppure sodio terbutilato; oppure NaH; oppure una ammina terziaria forte ad esempio diazabicycloundecene (DBU). Un

solvente può essere ad esempio un solvente polare aprotico, quale ad esempio dimetilformammide (DMF) oppure dimetilacetammide (DMA), preferibilmente DMF.

E' un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso di un composto di formula (IV), come sopra definito, nella sintesi di Efinaconazolo di formula (I).

Un composto di formula (V) può essere convertito in un altro composto di formula (V) in accordo a metodi noti, ad esempio un composto di formula (V) dove Y è un gruppo uscente, preferibilmente mesilato oppure tosilato, può essere convertito in un composto di formula (V) dove Y è un atomo di cloro o bromo, secondo metodiche ben note all'esperto del ramo per trattamento di un composto di formula (V), dove Y è un gruppo uscente, con reattivi donatori di ioni cloruro o bromuro, ad esempio con cloruri o bromuri di sali quaternari di alchilammonio, preferibilmente con bromuro o cloruro di tetrabutylammonio, più preferibilmente con tetrabutylammonio cloruro.

Un composto di formula (V) può essere preparato a sua volta da un composto di formula (VI) dove i sostituenti R sono come sopra definiti.



La conversione di un composto di formula (VI) in un composto di formula (V), dove Y è un atomo di alogeno, può essere effettuata tipicamente per trattamento di un composto di formula (VI) con acido cloridrico in presenza di ZnCl_2 o acido bromidrico, oppure con agenti alogenanti come SOCl_2 o PCl_3 .

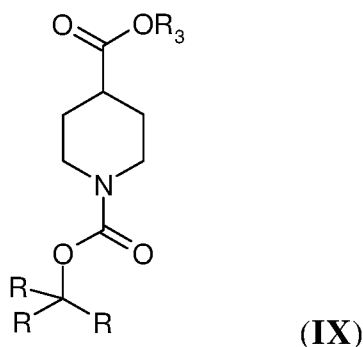
Un composto di formula (V) dove Y è un gruppo uscente, ad esempio $R_2SO_3^-$, può essere ottenuto attivando la funzione ossidrilica di un composto di formula (VI) per trattamento, rispettivamente, con un cloruro di formula (VII) oppure una anidride di formula (VIII),



dove i sostituenti R_2 , che in un composto di formula (VIII) possono essere uguali o diversi tra di loro, sono come sopra definiti.

Preferibilmente un composto di formula (VI) può essere convertito in un composto di formula (V), dove Y è $CH_3SO_3^-$, per trattamento con cloruro di mesile, secondo le metodologie ben note all'esperto del ramo.

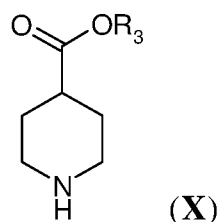
Un composto di formula (VI) può essere preparato a partire da un composto di formula (IX) dove il sostituito R_3 è H oppure un gruppo C_1 - C_6 alchile oppure arile come sopra definiti ed i sostituenti R sono come sopra definiti.



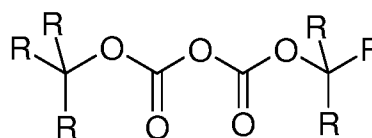
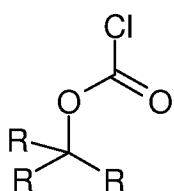
La conversione di un composto di formula (IX) in un composto di formula (VI) può essere effettuata per riduzione di un composto di formula (IX) con un agente riducente idrurico, come ad esempio $NaBH_4$ oppure $LiAlH_4$, in un solvente, come ad esempio un etere ciclico. Preferibilmente la conversione di un composto di formula (IX) in un composto di formula (VI) è effettuata utilizzando $NaBH_4$ in tetraidrofurano (THF).

Un composto di formula (IX) può essere in fine ottenuto proteggendo

l'isonipecotato di formula (X), o un suo sale, dove il sostituito R_3 è come sopra definito,



per trattamento, rispettivamente, con un cloruro di formula (XI) oppure un' anidride di formula (XII),



dove ciascuno dei sostituenti R, uguali o diversi tra di loro, sono come sopra definiti, con le metodiche per la protezione della funzionalità amminica ben note all'esperto del ramo.

I composti di formula (X), (XI) e (XII) sono commercialmente disponibili.

Un sale di un composto di formula (X) è preferibilmente un suo sale farmaceuticamente accettabile, ad esempio il cloridrato. La conversione di un sale di un composto di formula (X) nel corrispondente composto libero può essere effettuata mediante metodiche note nell'arte, ad esempio per sblocco del sale in condizioni basiche, ad esempio per aggiunta di soda oppure potassa.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1: Sintesi di etil N-(terbutylcarbamil)isonipecotato di formula (IX).

In un pallone da 250 ml a 4 colli dotato di agitatore meccanico,

termometro e posto in atmosfera di azoto si discioglie il 4-etil-isonipecotato di formula (**X**) (11,9 g, 76,0 mmol) in AcOEt (60 ml) e la soluzione ottenuta è trattata con trietilammina (15,4 g, 152,0 mmol). La miscela di reazione è raffreddata fino a 5°C e trattata con una soluzione di ditterbutildicarbonato Boc₂O (18,3 g, 84,0 mmol) in 10 minuti. Al termine del gocciolamento la miscela di reazione è scaldata fino a 25°C e mantenuta sotto agitazione. Dopo 5 ore l'analisi GC-MS evidenzia la scomparsa del composto di partenza. La miscela di fine reazione è quindi diluita con H₂O (30 ml) e le fasi ottenute sono separate. La fase acquosa è estratta con AcOEt e CH₂Cl₂ e la fase organica è lavata nell'ordine con H₂O e una soluzione acquosa satura di NaCl. Le fasi organiche riunite sono anidrificate su Na₂SO₄ anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta fino ad ottenere il composto di formula (**IX**) come olio (19,6 g). Il prodotto ottenuto è utilizzato come tale e senza ulteriori purificazioni nel successivo passaggio sintetico.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.16-4.09 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 4.03-3.99 (m, 2H), 2.82 (dt, 2H, J= 12.5 Hz, J= 3 Hz), 2.46-2.46 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (t, 3H, J=7.4 Hz).

GC-MS: m/z = 200, 184, 156, 128, 112, 84, 57.

Esempio 2: Sintesi di terbutil 4-idrossimetilpiperdina-N-carbossilato di formula (VI).

In un pallone da 250 ml munito di agitatore meccanico, imbuto gocciolatore, refrigerante e termometro, il composto di formula (**IX**), ottenuto in accordo all'Esempio 1 (19,6 g, 76,0 mmol teoriche) è disciolto in THF (65 ml) e alla soluzione ottenuta è aggiunto NaBH₄ (5,8 g, 152.0 mmol) solido a porzioni, mantenendo la miscela sotto agitazione e la temperatura tra i 10°C

e i 15°C. La miscela è quindi scaldata a riflusso e trattata con MeOH (22,5 ml), aggiunto per lento gocciolamento. La miscela è mantenuta a riflusso e dopo 3 ore le analisi TLC ed ¹H-NMR evidenziano la totale scomparsa del composto di partenza. Quindi la miscela di fine reazione è concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto è diluito con H₂O raffreddata a 5°C e trattato con HCl 3M fino a pH≈6. La miscela così ottenuta è estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite sono lavate con una soluzione acquosa satura di NaCl, anidificate su Na₂SO₄ anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta ad ottenere un composto di formula (VI) come olio (15,5 g). Il prodotto ottenuto è puro per analisi NMR ed è utilizzato come tale e senza ulteriori purificazioni nel successivo passaggio sintetico.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.12 (brd, 2H, J=13.0 Hz), 3.49 (d, 2H, J=6.0 Hz), 2.69 (dt, 2H, J=13.0 Hz, J=2.1 Hz), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.25-1.10 (m, 2H).

Esempio 3: sintesi di terbutil 4-(metilsolfonilossimetil)piperidina -N-carbossilato di formula (V).

In un pallone da 250 ml munito di agitatore meccanico, imbuto gocciolatore, termometro e posto in atmosfera di azoto si discioglie il composto di formula (VI), ottenuto in accordo all'Esempio 2, (15,5 g, 72,0 mmol) in toluene (75 ml). La soluzione ottenuta è trattata con trietilammina (9,6 g, 95,0 mmol) e raffreddata a circa 0°C. La soluzione è quindi trattata con mesile cloruro (9,1 g, 75,7 mmol) aggiunto per lento gocciolamento mantenendo la temperatura al di sotto dei 5°C. Dopo 40 minuti la miscela di fine reazione è diluita con H₂O pre-raffreddata a 5°C e le due fasi sono separate. La fase organica, lavata con H₂O, anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e concentrata

a pressione ridotta, fornisce il composto di formula (V) come solido (18,9 g), che è utilizzato senza ulteriori purificazioni nel passaggio successivo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.16 (brd, 2H, $J=12.6$ Hz), 4.06 (d, 2H, $J=6$ Hz), 2.99 (s, 3H), 2.70 (brt, 2H, $J=12.6$ Hz), 1.72-1.67 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.25-1.17 (m, 2H). ^{13}C -NMR (75 Hz, CDCl_3): 154.9, 79.8, 73.6, 43.5, 37.6, 36.3, 28.7, 28.5. GC-MS: m/z = 293 [M^+], 281, 237, 220, 192, 158, 140, 126, 114, 96, 79, 57.

Punto di fusione (DSC): 84°C.

Esempio 4: sintesi di terbutil 4-clorometilpiperdina-N-carbossilato di formula (V).

In un pallone da 250 ml a 3 colli munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle, termometro e posto in atmosfera di azoto si discioglie il composto di formula (V) ottenuto in accordo all'Esempio 3 (18,9 g, 64,7 mmol) in DMF (85 ml). La soluzione ottenuta è trattata con tetrabutylammonio cloruro (35,9 g, 129,1 mmol). La miscela di reazione è scaldata a 55°C e mantenuta in agitazione per 5 ore, quindi portata a 20°C e trattata con H_2O (100 ml) e metiltertbutiletere, MTBE, (250 ml). Le fasi ottenute sono separate e la fase acquosa è ulteriormente estratta con MTBE (2×250 ml). Le fasi organiche riunite sono lavate con H_2O e una soluzione acquosa satura di NaCl, anidificate su Na_2SO_4 anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta e forniscono il composto grezzo di formula (V) (12,2 g) come solido, che è utilizzato senza ulteriori purificazioni nel passaggio successivo.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.13 (brd, 2H, $J=13.3$ Hz), 3.67 (d, 2H, $J=6$ Hz), 2.69 (dt, 2H, $J=13.3$ Hz, $J=2.4$ Hz), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.25-1.12 (m, 2H).

Esempio 5: sintesi di terbutil 4-metilenpiperidina-N-carbossilato di formula (IV).

In un pallone da 250 ml a 3 colli dotato di agitatore magnetico, termometro e posto in atmosfera di azoto si discioglie il composto di formula (V), ottenuto in accordo all'Esempio 4, (10,7 g, 46,1 mmol) in DMF (43 ml). La soluzione ottenuta è raffreddata a 10°C e trattata con tBuOK (7,7 g, 69,1 mmol) solido a porzioni. La miscela è portata a 25°C e mantenuta sotto agitazione per 4 ore, quindi versata lentamente su una miscela bifasica di HCl 1M e toluene raffreddata a 5°C sotto agitazione. Le due fasi sono quindi separate e la fase acquosa è estratta ulteriormente con toluene. Le fasi organiche riunite sono lavate con H₂O, anidificate su Na₂SO₄ anidro, filtrate e concentrate a pressione ridotta, ad ottenere il prodotto di formula (IV) (9,0 g) come olio, che è utilizzato senza ulteriori purificazioni nel passaggio successivo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.73 (s, 2H), 3.41 (t, 4H, J=6.0 Hz), 2.19 (t, 4H, J=6.0 Hz), 1.46 (s, 9H). GC-MS: m/z = 197 [M⁺], 141, 124, 96, 82, 67, 57, 51.

Esempio 6: sintesi di 4-metilenpiperidina cloridrato di formula (III).

In un pallone da 50 ml a 3 colli munito di agitatore magnetico, refrigerante a bolle, termometro e posto in atmosfera di azoto si discioglie il composto di formula (IV) ottenuto in accordo all'Esempio 5, (3,0 g, 15.0 mmol) in MeOH (18 ml). La soluzione ottenuta è trattata con una soluzione di HCl in MeOH al 10,77% p/p (5,7 g, 17,0 mmol), mediante aggiunta per lento gocciolamento a 0°C, e poi è scaldata a 40°C. Dopo 5 ore la miscela di reazione è quindi concentrata a pressione ridotta a dare il composto di formula (III) sale

cloridrato (1,9 g) come olio. Questo è ripreso con toluene e anidrificato per distillazione azeotropica fornisce un residuo solido che è sospeso in acetone e lasciato a tritare a 20°C per 1 ora e poi a 0°C per 2 ore. Il solido è filtrato su buchner e seccato in stufa a 50°C e fornisce il composto di formula (III) sale cloridrato (1,6 g), come solido bianco con una resa del 78%. Il contenuto di impurezza di formula (A) misurato come Area % (A%) HPLC risulta inferiore a 0,1%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.62 (brs, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.15-3.23 (m, 4H), 2.57 (t, 4H, J= 6.3 Hz).

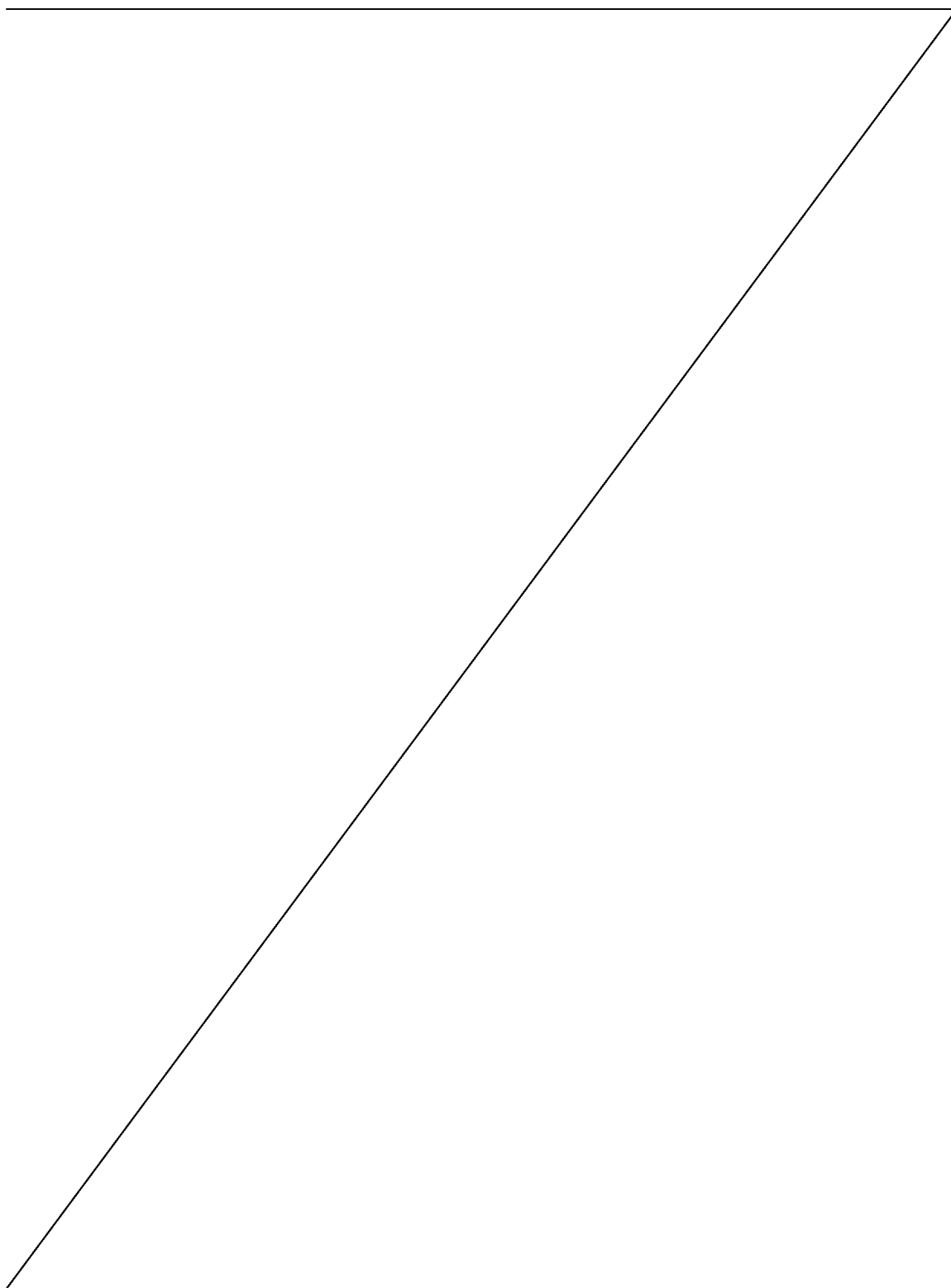
Esempio 7: Sintesi di 4-metilenpiperidina bromidrato (III).

In un pallone da 2 L a più colli munito di agitazione meccanica, refrigerante e termometro e posto in atmosfera di azoto, si discioglie la *t*-butil-4-metilenpiperidina-N-carbossilato (190 g, 0,964 mol) di formula (IV), ottenuto in accordo all'Esempio 5, in 760 ml di isopropanolo. La soluzione ottenuta è scaldata a riflusso quindi trattata con una soluzione acquosa di HBr al 48% p/p (165,7 g, 0,983 mol) in circa 20 minuti. Dopo 16 ore la miscela di fine reazione è concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto è ripreso con isopropanolo e anidrificato per distillazione azeotropica. Al solido ottenuto è aggiunto acetone (680 ml) e la sospensione è mantenuta sotto agitazione a 25°C per 30 minuti e poi raffreddata a 0°C. Dopo 2 ore la sospensione è filtrata su buchner, lavata con acetone e il solido ottenuto è seccato in stufa a 50°C sottovuoto fino a peso costante a dare 4-metilenpiperidina bromidrato di formula (III) come solido bianco (144,9 g) con una resa del 84%. Il contenuto di impurezza di formula (A) misurato come Area % (A%) HPLC risulta inferiore a 0,1%.

Titolo ^1H -NMR 100.42%.

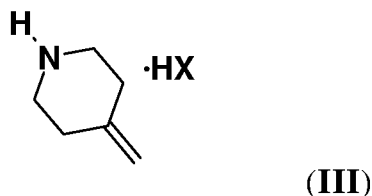
Punto di fusione (DSC): 145°C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 9.41-9.13 (brs, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.60 (brt, 4H, $J=6$ Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) 62.5, 41.7, 38.7, 34.7.



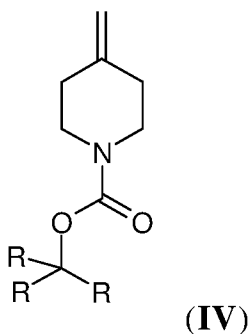
RIVENDICAZIONI

1. Un procedimento per la preparazione di un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III)



dove HX è un acido organico o minerale,

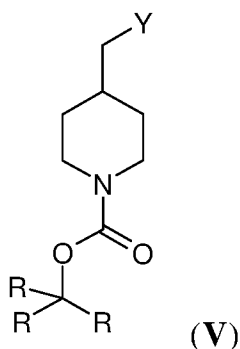
comprendente la reazione tra un composto di formula (IV)



dove ciascuno dei sostituenti R, uguali o diversi tra di loro, è H, un gruppo C₁-C₆ alchile, oppure arile ed un acido HX, come sopra definito, in un solvente polare protico.

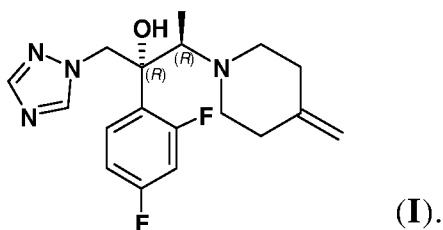
2. Un procedimento in accordo alla rivendicazione 1, in cui un acido HX organico è un acido organico forte scelto nel gruppo comprendente un acido C₁-C₃ alchil carbossilico forte sostituito da 1 a 3 atomi di alogeno, ad esempio acido tricloroacetico o trifluoroacetico; e un acido solfonico scelto nel gruppo comprendente, ad esempio acido metansolfonico, trifluorometansolfonico, p-toluensolfonico o canforsolfonico, e in cui un acido HX minerale è un acido minerale forte scelto nel gruppo comprendente un acido alogenidrico, quale acido bromidrico o acido cloridrico; acido solforico; acido nitrico; e acido fosforico.

3. Un procedimento in accordo alla rivendicazione 3, dove HX è acido bromidrico oppure acido cloridrico.
4. Un procedimento in accordo alle rivendicazioni 1-3, in cui il solvente polare protico è scelto nel gruppo comprendente un C₁-C₆ alcanolo lineare o ramificato, in particolare metanolo, etanolo, isopropanolo n-butanolo, tert-butanolo; acqua; un acido C₁-C₄ alchil carbossilico debole ad esempio acido acetico o propionico; ed una miscela di due o più, preferibilmente due o tre, di detti solventi.
5. Un procedimento in accordo alle rivendicazioni 1-4 dove il solvente polare protico è metanolo oppure isopropanolo.
6. Un procedimento in accordo alla rivendicazione 1, in cui un composto di formula (IV) è preparato a partire da un composto di formula (V)

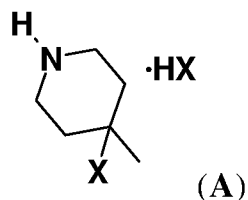


dove R è come definito in rivendicazione 1 ed Y è un atomo di alogeno, preferibilmente cloro o bromo, oppure un gruppo uscente, tipicamente un gruppo R₂SO₃, dove R₂ è un gruppo C₁-C₆ alchile, arile, oppure eteroarile.

7. Un procedimento in accordo alle rivendicazioni 1-6, comprendente inoltre la conversione di un composto di formula (III), così ottenuto, in Efinaconazolo di formula (I)

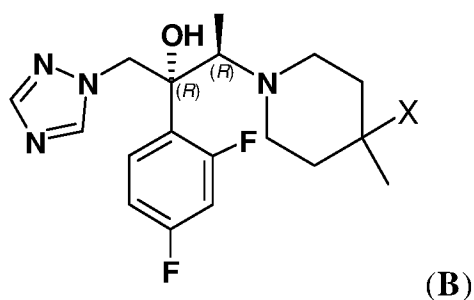


8. Un sale di 4-metilenpiperidina di formula (III) come ottenibile in accordo al procedimento di cui alle rivendicazioni 1-6 avente un contenuto di impurezza di formula (A)



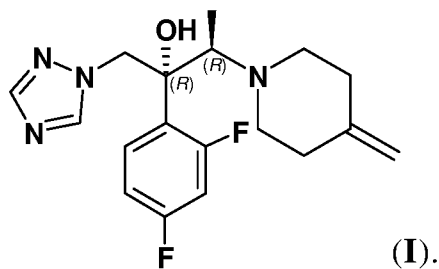
inferiore allo 0,1% valutata mediante A% HPLC, dove HX è un acido alogenidrico ed X è l'anione dell'acido alogenidrico HX.

9. Efinaconazolo di formula (I) come ottenibile in accordo al procedimento di cui alla rivendicazione 7 avente un contenuto di impurezza di formula (B)



inferiore allo 0,1% valutata mediante A% HPLC, dove X è l'anione dell'acido alogenidrico HX.

10. Uso di un composto di formula (IV), come definito in rivendicazione 1, nella sintesi di Efinaconazolo di formula (I)



Milano, 8 maggio 2015