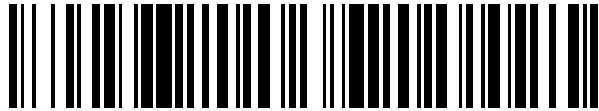


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 782**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11821851 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2612859**

54 Título: **Procedimiento para producir derivados de 1-triazol-2-butanol**

30 Prioridad:

31.08.2010 JP 2010194068

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.01.2016

73 Titular/es:

**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
28-8, Honkomagome 2-chome Bunkyo-ku
Tokyo 113-8650, JP**

72 Inventor/es:

**MIMURA, MITSUO;
WATANABE, MASAHIRO;
ISHIYAMA, NOBUO y
YAMADA, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 782 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).

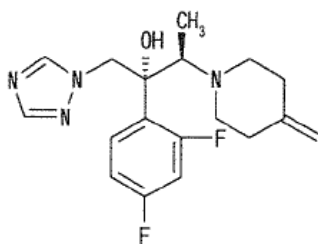
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir derivados de 1-triazol-2-butanol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a procedimientos para producir (2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (denominación común internacional (DCI): Efinaconazol, a continuación en el presente documento abreviado algunas veces como KP-103) que es el compuesto representado por la fórmula 1 y que se sabe que es eficaz contra enfermedades micóticas en humanos y animales (el compuesto descrito en el ejemplo 1 en el documento de patente 1) o sales de este compuesto.

[Fórmula 1]



15

Fórmula 1

Antecedentes de la técnica

Los métodos para obtener aminoalcoholes mediante la reacción de adición por apertura de anillo de epóxidos con aminas se realizan generalmente a alta temperatura durante un tiempo prolongado usando un gran exceso de aminas. Puesto que se usa un gran exceso de aminas, los métodos convencionales dan lugar a muchos subproductos y requieren la etapa de recuperar las aminas; por tanto, si las aminas son caras, los métodos convencionales no son deseables no sólo desde el punto de vista de coste de producción sino también como proceso de producción industrial. Con el fin de producir una reactividad potenciada, se ha propuesto que la reacción descrita anteriormente puede realizarse usando ácidos de Lewis, pero los ácidos de Lewis que pueden usarse o bien son caros o bien son lábiles y no son adecuados para uso industrial; los percloratos o similares son altamente tóxicos y peligrosos y debido a este bajo nivel de seguridad, han planteado diversos problemas tales como la necesidad de tener un cuidado extremo en su uso (documentos no de patente 1 y 2). También se ha notificado que mediante el uso de bromuro de litio, podría potenciarse la reactividad a temperatura ambiente en una condición sin disolvente (documento no de patente 3). El método notificado en ese documento usa aminas y epóxidos que son líquidos a temperatura normal, de modo que su éxito se debe probablemente a la reacción de los materiales de partida a altas concentraciones en una condición sin disolvente. Se deduce entonces que este método no puede aplicarse a aminas y epóxidos que son sólidos a temperatura normal, especialmente aquéllos con altos puntos de fusión.

Volviendo ahora al compuesto de fórmula 1, se produce mediante la reacción de adición por apertura de anillo de un epóxido con una amina tal como se describe en el documento de patente 1. En este método de producción, se usa (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano (a continuación en el presente documento abreviado algunas veces como "epoxitriazol") como epóxido y se usa 4-metilenpiperidina (a continuación en el presente documento abreviado algunas veces como "4-MP") como amina. En este método, la reacción de adición por apertura de anillo usa un gran exceso de 4-MP en agua e implica calentamiento prolongado a reflujo, de modo que tiene la desventaja de que se generan muchos subproductos durante la reacción y es necesario que se eliminen. Como problema adicional, se obtiene 4-metilenpiperidina que se produce mediante el método descrito en el documento de patente 2 disuelta en agua, de modo que su pureza es lo suficientemente baja como para afectar a la reactividad y se generan inevitablemente impurezas por el calor aplicado a la etapa de aislamiento mediante destilación.

LISTA DE REFERENCIAS

50 DOCUMENTOS DE PATENTE

Documento de patente 1: documento WO94/26734

55 Documento de patente 2: documento WO97/11939

Documento de patente 3: el documento EP 0 698 606 A1 divulga un agente antifúngico que contiene como principio activo un derivado de azolilamina.

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

Documento no de patente 1: Synthesis, 2004, n.º 10, págs. 1563-1565

Documento no de patente 2: J. Org. Chem., 2007, vol. 72, págs. 3713-3722

Documento no de patente 2: Eur. J. Org. Chem., 2004, n.º 17, págs. 3597-3600

Sumario de la invención

PROBLEMA TÉCNICO

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir el compuesto de fórmula 1 con rendimiento superior y con generación de subproductos reducida mediante la reacción de adición por apertura de anillo de $(2R,3S)$ -2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano con 4-metilenpiperidina en condiciones suaves sin usar un gran exceso de 4-metilenpiperidina.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

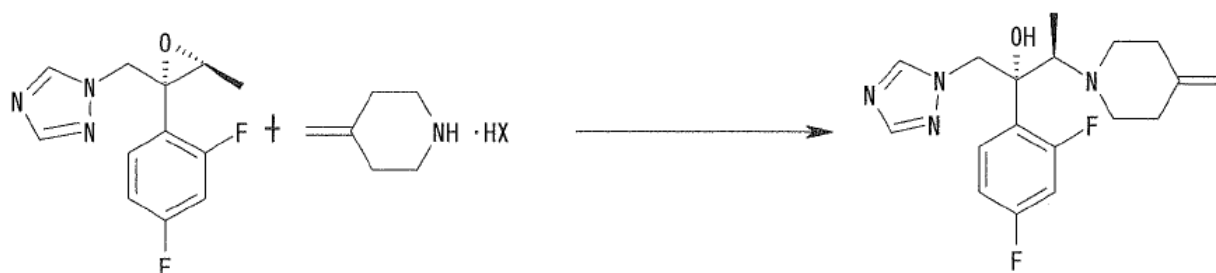
Como resultado de intensos estudios, los presentes inventores hallaron lo siguiente: si se convierte 4-metilenpiperidina en una sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina, está libre de cualquier posible impureza que pueda haberse incluido en la fase de adquisición de 4-metilenpiperidina y puede aislarse como un sólido altamente puro, con el resultado consiguiente de que puede mejorarse la pureza de la 4-metilenpiperidina que se usa como material de partida en la reacción de adición por apertura de anillo de epoxitriazol con amina; y si esta reacción de adición por apertura de anillo de epoxitriazol con amina se realiza en un disolvente de reacción en presencia de un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo específico, no hay necesidad de usar un gran exceso de 4-metilenpiperidina y el compuesto de fórmula 1 puede producirse en condiciones suaves para dar un rendimiento superior al tiempo que se reduce la generación de subproductos. La presente invención se ha logrado basándose en estos hallazgos.

Descripción de realizaciones

El procedimiento de la presente invención se describe en detalle a continuación.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (1) que, tal como se formula a continuación, comprende hacer reaccionar $(2R,3S)$ -2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano con una sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina en un disolvente de reacción en presencia de un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo seleccionado del grupo que consiste en litio y calcio, o un hidrato del hidróxido:

[Fórmula 2]



Fórmula (1)

(en la que HX significa el ácido en la sal de adición de ácido)

Materiales de partida en el procedimiento de la invención

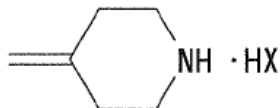
El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo usando los compuestos de partida en cualquier cantidad que oscila entre el nivel de gramos y el nivel de toneladas, y la cantidad del disolvente puede determinarse según las cantidades de los compuestos de partida que van a usarse.

Puede obtenerse $(2R,3S)$ -2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano mediante el método descrito en el documento JP 2-191262 A.

La sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina se representa mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula 3]

5



En la fórmula anterior, HX significa el ácido en la sal de adición de ácido y el ácido que forma la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina puede ser básicamente cualquier ácido que forma sales con aminas y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clórico y ácido carbónico, así como ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico. Los ejemplos preferidos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico y ácido trifluoroacético, y se prefiere más ácido bromhídrico o ácido yodhídrico.

Para obtener la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina, pueden hacerse reaccionar 4-metilenpiperidina y un ácido que corresponde a la sal de adición de ácido de la manera habitual.

Desde el punto de vista de producción a escala industrial, puede producirse preferiblemente 4-metilenpiperidina mediante el método descrito en el documento WO97/11939. La 4-metilenpiperidina producida mediante ese método se obtiene disuelta en agua y contiene las impurezas que se han generado por el calor aplicado durante el aislamiento mediante destilación. En cambio, según el método de producción descrito a continuación, la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina está libre de las impurezas mencionadas anteriormente y puede aislarse como un sólido altamente puro.

Por tanto, un procedimiento preferido para producir la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina comprende las siguientes dos etapas:

(1) hacer reaccionar una disolución de 4-metilenpiperidina con un ácido que corresponde a la sal de adición de ácido; y

(2) tras, opcionalmente, eliminar por destilación el disolvente, purificar el producto resultante mediante cristalización o lavado en suspensión.

Los ejemplos de la disolución de 4-metilenpiperidina usada en la etapa (1) incluyen una disolución acuosa, una disolución de alcohol (por ejemplo disolución de metanol) y una disolución de un disolvente mixto que consiste en agua y alcohol o similar. La cantidad que va a usarse de un ácido que corresponde a la sal de adición de ácido es preferiblemente de desde 0,9 hasta 1,0 equivalentes basándose en 4-metilenpiperidina. Las condiciones de reacción para la etapa (1) son tales que se realiza a una temperatura que oscila entre 0°C y las proximidades de la temperatura ambiente durante un periodo que oscila entre 15 minutos y varias horas.

Tras la etapa (1), el disolvente puede eliminarse opcionalmente de la manera habitual, normalmente a presión reducida y o bien a temperatura ambiente o bien con calentamiento. Si el contenido en agua del sistema de reacción va a reducirse, puede adoptarse un método adecuado, tal como usar un desecante o azeotropía de una mezcla con tolueno.

La purificación mediante cristalización o lavado en suspensión en la etapa (2) puede implicar o bien recristalización tras disolver en un disolvente o bien lavado del cristal con un disolvente en suspensión tras obtenerse mediante eliminación por destilación del disolvente o mediante filtración.

Las condiciones específicas para el método de producción varían con el tipo de la sal de adición de ácido. En el caso de bromhidrato y clorhidrato, el disolvente se elimina por destilación tras la reacción en la etapa (1) y, después de eso, se lava el cristal resultante con acetona en suspensión y se separa por filtración. En el caso de *p*-toluenosulfonato, el disolvente se elimina por destilación tras la reacción en la etapa (1) y, después de eso, se disuelve el residuo en una mezcla líquida de acetato de etilo/isopropanol (10:1) y luego se somete a recristalización. En el caso de yodhidrato, trifluoroacetato y nitrato, el disolvente se elimina por destilación hasta sequedad tras la reacción en la etapa (1) y, entonces, se añade diisopropil éter al residuo y se realiza lavado en suspensión.

Condiciones de reacción para el procedimiento de la invención

La sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina se usa normalmente en cantidades que oscilan entre 1 y 5

equivalentes, preferiblemente entre 1 y 1,5 equivalentes, basándose en epoxitriazol.

El hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo que va a usarse en la reacción de la presente invención es hidróxido de litio, o hidróxido de calcio, así como hidratos del mismo. Se prefieren más hidróxido de litio e hidratos del mismo.

La cantidad que va a usarse del hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo mencionado anteriormente varía con el tipo y la basicidad del compuesto específico que va a usarse y oscila normalmente entre 1 y 5 equivalentes, preferiblemente entre 1 y 1,5 equivalentes, basándose en la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina.

Los ejemplos del disolvente de reacción incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y 1-butanol; disolventes polares apróticos (es decir, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metilpirrolidona; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y ciclopentil metil éter; otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, nitrometano y 4-metil-2-pentanona); mezclas de dos o más de estos disolventes; y disolventes mixtos que consisten en agua y al menos uno de los disolventes mencionados anteriormente. Disolventes de reacción preferidos son acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter, isopropanol, 1-butanol y 4-metil-2-pentanona; se prefieren más acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter e isopropanol; incluso se prefieren más acetonitrilo y ciclopentil metil éter.

La reacción se realiza a temperaturas en el intervalo de desde 0°C hasta 150°C con enfriamiento, a temperatura ambiente, o con calentamiento opcional. El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción, el disolvente usado y otros factores, pero oscila normalmente entre 1 y 24 horas. La reacción puede realizarse a cualquier presión pero se realiza normalmente a presión normal.

El compuesto obtenido mediante la reacción puede purificarse de la manera habitual mediante recristalización o cromatografía.

Si se desea, el compuesto de fórmula 1 obtenido puede convertirse en una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico.

En las siguientes páginas, la presente invención se describe más específicamente por medio de ejemplos pero debe entenderse que la presente invención no se limita de ningún modo a esos ejemplos.

Ejemplos

Producción 1

Producción de bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr)

Se preparó 4-metilenpiperidina (4-MP) en una mezcla de metanol/agua a una concentración de 0,8 M mediante el método descrito en el documento WO97/11939 y se enfriaron 500 ml (0,4 mol) de la disolución con agitación en un baño de hielo. Después de eso, se añadieron 61,3 g (0,36 mol) de ácido bromhídrico al 48% en varias porciones a la disolución enfriada, que se agitó en un baño de hielo durante una hora. Después de eso, se eliminaron por destilación los disolventes mediante calentamiento a presión reducida, con lo cual precipitó un cristal blanco. Posteriormente, se añadieron 50 ml de tolueno y se eliminó por destilación el disolvente mediante calentamiento a presión reducida para efectuar deshidratación azeotrópica; tras realizar este procedimiento dos veces, se añadieron 192 ml de acetona y se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 2 horas. Después de eso, se separó por filtración el cristal, se lavó con 60 ml de acetona (enfriada en un baño de hielo), se secó con aire a temperatura ambiente y se secó adicionalmente a presión reducida a 40°C durante 12 horas para dar un cristal incoloro de 4-MP·HBr en una cantidad de 58 g (rendimiento, 90%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,62 (4H, t, *J* = 6,09 Hz), 3,26 (4H, t, *J* = 6,09 Hz), 4,90 (2H, s), 9,18 (1H, a). Punto de fusión (DSC): 147-147,9°C

Producción 2

Producción de *p*-toluenosulfonato de 4-metilenpiperidina (4-MP·PTSA)

Se sometió 4-metilenpiperidina (4-MP) preparada mediante el método descrito en el documento WO97/11939 a una operación de deshidratación y se disolvió la 4-MP resultante (9,7 g, 0,1 mol) en isopropanol (IPA) (50 ml); a la disolución resultante, se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (PTSA·H₂O) (18,1 g, 0,095 mol) en IPA (80 ml) y tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos (débilmente exotérmica), se eliminó por destilación IPA a presión reducida y se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo/IPA (10:1) (250 ml) con

calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se dejó que la disolución reposara a 0-5°C durante 20 horas y se separó por filtración el cristal que precipitó, se lavó y se secó para dar un cristal blanco de 4-MP·PTSA en una cantidad de 23,34 g (rendimiento, 91,2%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,29 (3H, s), 2,35 (4H, t, *J* = 6,4 Hz), 3,08 (4H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,85 (2H, s), 7,13 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,49 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,58 (2H, s a).

5 Producción 3

Producción de clorhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HCl)

10 Se sometió 4-metilenpiperidina (4-MP) preparada mediante el método descrito en el documento WO97/11939 a una operación de deshidratación y se enfriaron 400 g (4,12 mol) de la 4-MP resultante con agitación en un baño de hielo. Después de eso, se añadieron 350 ml (4,08 mmol) de ácido clorhídrico concentrado a la disolución enfriada, que se agitó adicionalmente en un baño de hielo. Tras concentrar a presión reducida, se añadieron 300 ml de tolueno y se concentró la mezcla a presión reducida para efectuar deshidratación azeotrópica; tras realizar este procedimiento tres veces, se añadieron 300 ml de acetona y se lavó la mezcla en suspensión con enfriamiento con hielo. Se separó por filtración el cristal, se lavó con acetona y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar clorhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HCl) en una cantidad de 336,8 g (rendimiento, 46%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,58 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 3,22 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 4,89 (2H, s), 9,70 (1H, s a).

Producción 4

20 Producción de yodhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HI)

25 Se preparó 4-metilenpiperidina (4-MP) en una mezcla de metanol/agua a una concentración de 0,66 M mediante el método descrito en el documento WO97/11939 y se enfriaron 20 ml (13,19 mmol) de la disolución con agitación en un baño de hielo. Después de eso, se añadieron 2,66 g (11,84 mmol) de ácido yodhídrico al 57% a la disolución enfriada, que se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Tras concentrar a presión reducida, se añadieron 1,6 ml de tolueno y se concentró la mezcla a presión reducida para efectuar deshidratación azeotrópica; se realizó este procedimiento dos veces, con lo cual precipitó un sólido blanco. Se añadió diisopropilo éter (6 ml) y se lavó el cristal en suspensión a temperatura ambiente durante una hora. Después de eso, se separó por filtración el cristal, se lavó con diisopropilo éter y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar yodhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HI) en una cantidad de 2,66 g (rendimiento, 90%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,66 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 3,31-3,33 (4H, m), 4,91 (2H, s), 8,34 (1H, s a).

Producción 5

Producción de trifluoroacetato de 4-metilenpiperidina (4-MP·TFA)

35 Se realizó la reacción mediante el mismo método descrito anteriormente, excepto porque se reemplazó el ácido yodhídrico al 57% por 1,35 g (11,87 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA), dando trifluoroacetato de 4-metilenpiperidina (4-MP·TFA) en una cantidad de 2,55 g (rendimiento, 92%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,50 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 3,16 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 4,89 (2H, s), 9,52 (1H, s a).

40 Producción 6

Producción de nitrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HNO₃)

45 Se realizó la reacción mediante el mismo método descrito anteriormente, excepto porque se reemplazó el ácido yodhídrico al 57% por 1,08 g (11,87 mmol) de ácido nítrico al 69%, dando nitrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HNO₃) en una cantidad de 1,87 g (rendimiento, 89%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,53 (4H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,28 (4H, t, *J* = 6,1Hz), 4,89 (2H, s), 8,85 (1H, s a).

Ejemplo 1

50 Producción de (2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (KP-103)

55 Se añadieron 21,26 g (119,4 mmol) del bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) obtenido en la producción 1 y 2,859 g (119,4 mmol) de hidróxido de litio a 80 ml de acetonitrilo y se agitaron durante un tiempo. Después de eso, se añadieron 20 g (79,6 mmol) de (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano y se calentó la mezcla a reflujo en un baño de aceite (temperatura externa: 100°C) durante 14 horas. Tras completarse la reacción, se añadieron etanol y agua destilada a la mezcla de reacción, con lo cual precipitó un cristal. Después de eso, se separó por filtración el cristal, se lavó con 40 ml de una mezcla de etanol/agua, se secó con aire a temperatura ambiente y se secó adicionalmente a presión reducida a 40°C durante 12 horas para dar un cristal de color amarillo pálido de KP-103 en una cantidad de 24,2 g (rendimiento, 87,3%; pureza en HPLC, 95,3%).

ES 2 556 782 T3

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,96 (3H, dd, *J* = 2,68, 7,08 Hz), 2,13-2,26 (4H, m), 2,35 (2H, a), 2,70 (2H, a), 2,90-2,94 (1H, q, *J* = 7,08 Hz), 4,64 (2H, s), 4,82 (1H, dd, *J* = 0,73, 14,39 Hz), 4,87 (1H, dd, *J* = 0,73, 14,39 Hz), 5,45 (1H, s), 6,72-6,81 (2H, m), 7,51 (1H, dt, *J* = 6,59, 9,03 Hz), 7,78 (1H, s), 8,02 (1H, s). FAB-MS *m/z*: 349 [M+H]⁺
punto de fusión: 86-89°C rotación óptica: [α]_D²⁵ de -87 a -91° (C = 1,0, metanol).

Ejemplo 2

5 Se añadieron 0,50 g (1,99 mmol) de epoxitriazol, 0,53 g (2,98 mmol) de bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) y 0,07 g (2,96 mmol) de hidróxido de litio a 2 ml de acetonitrilo y se calentaron a reflujo en un baño de aceite (temperatura externa, 100°C) durante 14 horas. Tras eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y se separó una fase orgánica. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un disolvente de hexano/acetato de etilo (1:1) para dar KP-103 en una cantidad de 0,59 g (rendimiento, 86%).

10

Ejemplo 3

15 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el hidróxido de litio por 0,22 g (2,97 mmol) de hidróxido de calcio, dando KP-103 en una cantidad de 0,57 g (rendimiento, 82%).

15

Ejemplo 4 * ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

20 Se realizó la reacción durante 19 horas mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el hidróxido de litio por 0,36 g (2,98 mmol) de hidróxido de estroncio, dando KP-103 en una cantidad de 0,47 g (rendimiento, 68%).

20

Ejemplo 5

25 Se añadieron 0,50 g (1,99 mmol) de epoxitriazol, 0,53 g (2,98 mmol) de bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) y 0,13 g (2,96 mmol) de hidróxido de litio monohidratado a 2 ml de acetonitrilo y se calentaron a reflujo en un baño de aceite (temperatura externa, 100°C) durante 14 horas. Se sometió una muestra de la mezcla de reacción a medición por HPLC para determinar la conversión (porcentaje de área relativa de KP-103); se verificó que se había generado KP-103 con una conversión del 81%.

25

Ejemplo 6

30 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el acetonitrilo por 2 ml de ciclopentil metil éter (CPME), dando KP-103 en una cantidad de 0,63 g (rendimiento, 91%).

35

Ejemplo 7

40 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el acetonitrilo por 2 ml de 1,2-dimetoxietano (DME), dando KP-103 en una cantidad de 0,55 g (rendimiento, 79%).

40

Ejemplo 8

45 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el acetonitrilo por 2 ml de 1-butanol, dando KP-103 en una cantidad de 0,59 g (rendimiento, 72%).

45

Ejemplo 9

50 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el acetonitrilo por 2 ml de isopropanol, dando KP-103 en una cantidad de 0,50 g (rendimiento, 86%).

50

Ejemplo 10

55 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el acetonitrilo por 2 ml de 4-metil-2-pentanona (MIBK), dando KP-103 en una cantidad de 0,61 g (rendimiento, 88%).

55

Ejemplo 11

60 Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) por 0,40 g (2,99 mmol) del clorhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HCl) obtenido en la producción 3, con lo cual se obtuvo KP-103 en una cantidad de 0,47 g (rendimiento, 67%).

60

Ejemplo 12

Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) por 0,67 g (2,99 mmol) del yodhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HI) obtenido en la producción 4, con lo cual se obtuvo KP-103 en una cantidad de 0,62 g (rendimiento, 90%).

5 Ejemplo 13

Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) por 0,63 g (2,98 mmol) del trifluoroacetato de 4-metilenpiperidina (4-MP·TFA) obtenido en la producción 5, con lo cual se obtuvo KP-103 en una cantidad de 0,54 g (rendimiento, 78%).

10

Ejemplo 14

Se realizó la reacción mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) por 0,48 g (3,00 mmol) del nitrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HNO₃) obtenido en la producción 6, con lo cual se obtuvo KP-103 en una cantidad de 0,49 g (rendimiento, 71%).

15

Ejemplo 15 * ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención tal como se reivindica

Se realizó la reacción durante 18 horas mediante el mismo método que en el ejemplo 2, excepto porque se reemplazó el hidróxido de litio por 0,12 g (2,98 mmol) de hidróxido de sodio y se reemplazó el bromhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HBr) por 0,67 g (2,99 mmol) del yodhidrato de 4-metilenpiperidina (4-MP·HI) obtenido en la producción 4, con lo cual se obtuvo KP-103 en una cantidad de 0,51 g (rendimiento, 73%).

20

Aplicabilidad industrial

25

Los problemas planteados por el procedimiento convencional para producir el compuesto de fórmula 1 han sido la inclusión de impurezas en la fase de adquisición del material de partida 4-metilenpiperidina y la generación de subproductos durante la producción del compuesto de fórmula 1. En cambio, según el método de la presente invención, se usa una sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina como material de partida para la producción del compuesto de fórmula 1, de modo que está libre de impurezas que pueden haberse incluido en la fase de obtención de 4-metilenpiperidina y esto permite el uso de un sólido altamente puro. Además, se promueve la adición por apertura de anillo de amina a epoxitriazol en el método de la presente invención, de modo que no hay necesidad de usar un gran exceso de 4-metilenpiperidina y el compuesto de fórmula 1 puede producirse en condiciones suaves con rendimiento superior al tiempo que se reduce la generación de subproductos. En consecuencia, el método de la presente invención permite que se produzca el compuesto de fórmula 1 a escala industrial.

30

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir (2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol o una sal de adición de ácido del mismo, que comprende hacer reaccionar (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metil-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano con una sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina en un disolvente de reacción en presencia de un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo seleccionado del grupo que consiste en litio y calcio, o un hidrato del mismo.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo es hidróxido de litio.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina es bromhidrato de 4-metilenpiperidina o yodhidrato de 4-metilenpiperidina.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la sal de adición de ácido de 4-metilenpiperidina es bromhidrato de 4-metilenpiperidina.
- 20 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente de reacción es acetonitrilo, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter, isopropanol, 1-butanol o 4-metil-2-pentanona.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente de reacción es acetonitrilo o ciclopentil metil éter.