

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 477**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/03** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07858104 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2097398**

54 Título: **Procedimiento para producir base libre de amorolfina**

30 Prioridad:

**21.12.2006 EP 06126867**

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

**29.04.2016**

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)  
ZUGERSTRASSE 8  
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:

**WEBER, BEAT y  
ROSENBERGER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 568 477 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).

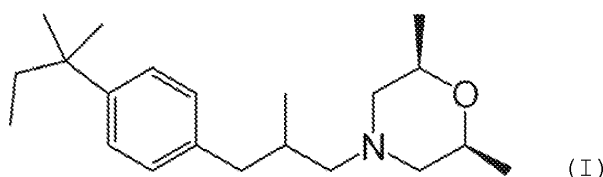
## DESCRIPCIÓN

## Procedimiento para producir base libre de amorolfina

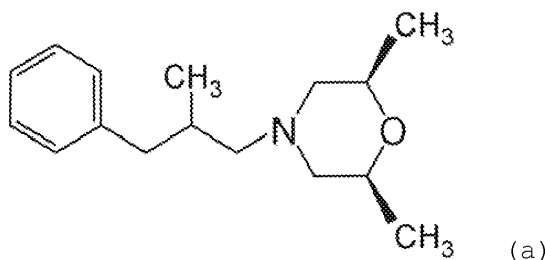
5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de producción de base de Amorolfina, que es un intermedio utilizado en la producción de hidrocloreto de Amorolfina (AMF) (Amorolfina HCl).

La Amorolfina HCl es un ingrediente farmacéutico activo (IFA) utilizado en composiciones antimicóticas tópica (fungicidas).

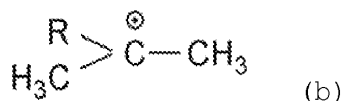
10 La Solicitud de Patente Francesa Núm. 2.463.767 describe métodos de producción de Amorolfina HCl e intermedios en dicha producción. En particular, un método para la producción de base de Amorolfina (base de AMF), que es un compuesto de fórmula (I):



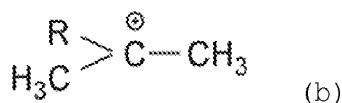
se describe, el método que implica la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (a):



con un compuesto de la fórmula (b):



25 en una alquilación de Friedel-Crafts para formar base de AMF. Los catalizadores sugeridos son los conocidos para su uso como catalizadores de Friedel-Crafts, tales como cloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de zinc, trifluoruro de boro, fluoruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Se señala que el ácido sulfúrico es el catalizador preferido. Para proporcionar un compuesto de la fórmula (b):

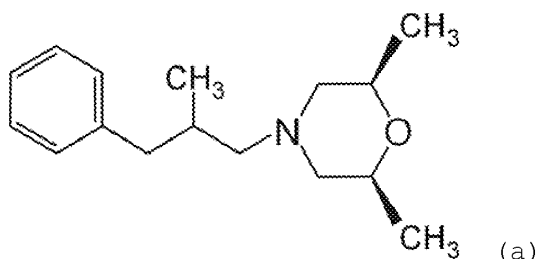


30 El documento FR 2.463.767 sugiere el uso de alcoholes terciarios tales como 2-cloro-2-metilbutano, o cloruros terciarios tales como 2-metil-2-butanol. Sin embargo, solo se ilustra el 2-metil-2-butanol. Se observa que la temperatura de reacción no tiene importancia crítica, pero se sugiere que se encuentre, en general, entre 0 y 50°C, preferiblemente entre 18 y 20°C.

35 Por otro lado, en general se sabe que el catalizador de Friedel-Crafts muestra diferentes actividades en la reacción de alquilación de compuestos aromáticos. Como se describe en "KIRK-OTHMER encyclopedia of Chemical Technology", 4ª edición, Vol. 11, 1994, página 1071 (Tabla I), cuanto más activo es el catalizador de Friedel-Crafts, más reacciones secundarias se esperan.

40 Sigue existiendo una necesidad de procedimientos mejorados para la producción de sales de Amorolfina, por ejemplo Amorolfina HCl, y sus intermedios, tales como base de Amorolfina.

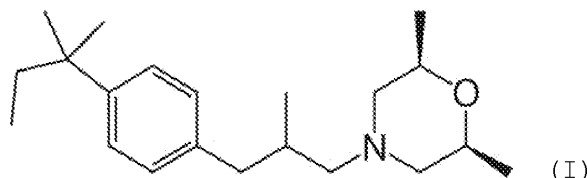
Los inventores de la presente invención han descubierto que se pueden obtener beneficios significativos si se añade un cloruro terciario tal como 2-cloro-2-metilbutano a un compuesto de la fórmula (a):



5 mezclado con un catalizador de Friedel-Craft elegido entre el grupo que consiste de cloruro de galio, pentafluoruro de antimonio, pentacloruro de molibdeno, cloruro de indio, pentacloruro de antimonio a una temperatura de entre -40 y -60°C, preferiblemente alrededor de -50°C.

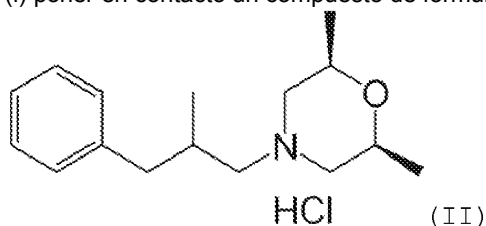
La presente invención proporciona un método mejorado de producción de base de Amorolfina, con un mayor rendimiento y que da como resultado un análisis de impurezas inferior.

10 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula (I):



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

15 (i) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



20 con un catalizador de Friedel-Crafts elegido entre el grupo que consiste de cloruro de galio, pentafluoruro de antimonio, pentacloruro de molibdeno, cloruro de indio, pentacloruro de antimonio, a una temperatura en el intervalo de 20 a 30°C; y  
 (ii) añadir un equivalente de 2-halógeno-2-metilbutano,

25 teniendo en cuenta que la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se enfría a una temperatura entre -40 a -60°C antes de la etapa (ii) (adición del 2-halógeno-2-metilbutano).

Entre los catalizadores de Friedel-Crafts utilizados, se prefieren los catalizadores de galio y antimonio.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "base de Amorolfina" (base de AMF) se refiere a compuestos de fórmula (I) y el término "bepromolina HCl" se refiere a compuestos de fórmula (II).

Según se utiliza en la presente memoria, el término "2-halógeno-2-metilbutano" se refiere a 2-metilbutano substituido en la posición 2 con un átomo de halógeno elegido entre el grupo que consiste en bromo, cloro, yodo y flúor.

35 Más preferiblemente, el halógeno es cloro y por consiguiente el 2-halógeno-2-metilbutano es 2-cloro-2-metilbutano.

La mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) puede ser enfriada típicamente a una temperatura entre -40 y -60°C, generalmente -50°C, antes de la etapa (ii), es decir, de la adición del 2-halógeno-2-metilbutano.

40 El catalizador de Friedel-Crafts se utiliza generalmente en diclorometano (DCM).

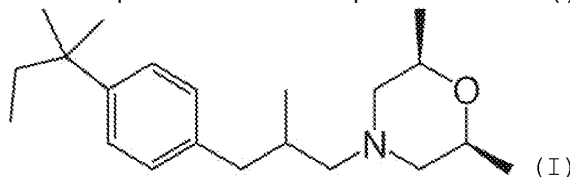
Además, el compuesto de fórmula (II) está generalmente presente en 1 parte de 2-halógeno-2-metilbutano por 1 parte compuesto de fórmula (II).

Según se utiliza en la presente memoria, el término "parte" se refiere a un número de moles.

5 En una realización, el procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) incluye, después de las etapas (i) y (ii) anteriores, uno o más de las siguientes etapas (preferiblemente realizadas sucesivamente):

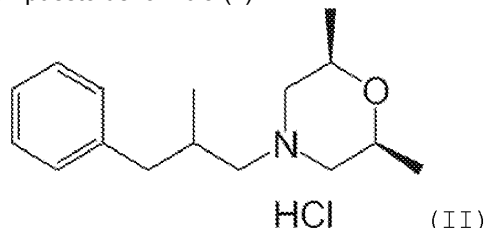
- 10 (a) verter la mezcla de reacción de la etapa (ii) en una mezcla de hielo-agua;  
 (b) separar la fase orgánica (es decir, DCM);  
 (c) lavar la fase orgánica con agua, opcionalmente acidulada,  
 (d) lavar la fase orgánica con agua;  
 (e) lavar la fase orgánica de la etapa (d) con una solución de hidróxido de sodio;  
 (f) lavar la fase orgánica de la etapa (e) con agua;  
 (g) cambiar el disolvente diclorometano por tolueno;  
 (h) realizar extracciones en tolueno/agua;  
 15 (i) eliminar el tolueno mediante destilación; y  
 (j) destilar la base de Amorolfina bruta de la etapa (i).

Puesto que el 2-halógeno-2-metilbutano preferido es 2-cloro-2-metilbutano de acuerdo con la presente invención, se proporciona el procedimiento preferido de producción de un compuesto de fórmula (I):



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- (i) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):

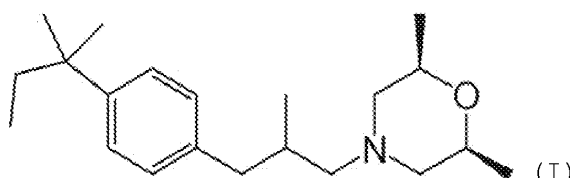


- con un catalizador de Friedel-Crafts elegido entre el grupo que consiste de cloruro de galio, pentafluoruro de antimonio, pentacloruro de molibdeno, cloruro de indio, pentacloruro de antimonio, a una temperatura en el intervalo de 20 a 30°C; y  
 (ii) añadir 2-cloro-2-metilbutano,

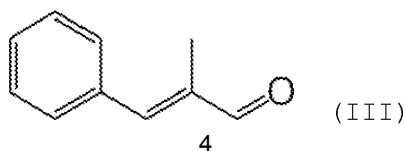
30 teniendo en cuenta que la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se enfría a una temperatura entre -40 a -60°C antes de la etapa (ii) (adición del 2-cloro-2-metilbutano).

35 Este procedimiento se puede realizar como se ha descrito anteriormente y puede comprender uno o más de las etapas (a) a (j) anteriores.

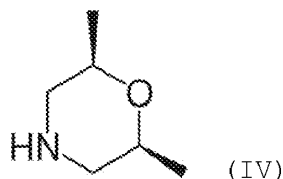
De acuerdo con la presente invención, el procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I):



comprende las etapas (i) y (ii). Dichas etapas pueden ir precedidas por la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (III):



con un compuesto de fórmula (IV):

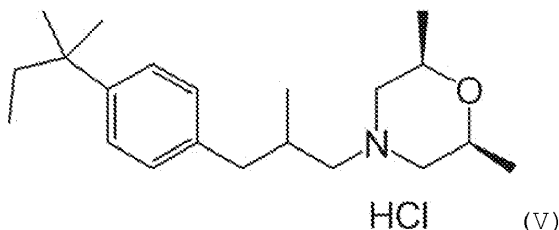


en presencia de un catalizador tal como paladio precipitado sobre carbono, metanol e hidrógeno gaseoso, en donde la etapa de poner en contacto el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo opcionalmente en condiciones alcalinas, añadiendo ácido acético una vez que el consumo del gas de hidrógeno ha cesado.

Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se denominan en la presente memoria "α-metilcinamaldehído" y "cis-2,6-dimetil morfolina" (DMM), respectivamente.

Las condiciones alcalinas son generalmente proporcionados por KOH, por lo general, 1,8% en moles de KOH.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (V):



que comprende un procedimiento como se describe anteriormente para el primer aspecto de la presente invención.

Este compuesto de fórmula (V) se puede obtener a partir de base de Amorolfina (compuesto (I)) gracias a una etapa de salificación.

Las características típicas y habituales de cada aspecto de la invención son como para cada uno de los otros aspectos de la invención *mutatis mutandis*.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que los términos "comprende" o "incluye", o variaciones tales como "que comprende" y "que incluye" implican la inclusión de una característica, o grupo de características, indicada pero no la exclusión de cualquier otra característica o grupo de características.

La presente invención se describirá ahora solamente a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos que no se pretende que sean limitantes de la invención.

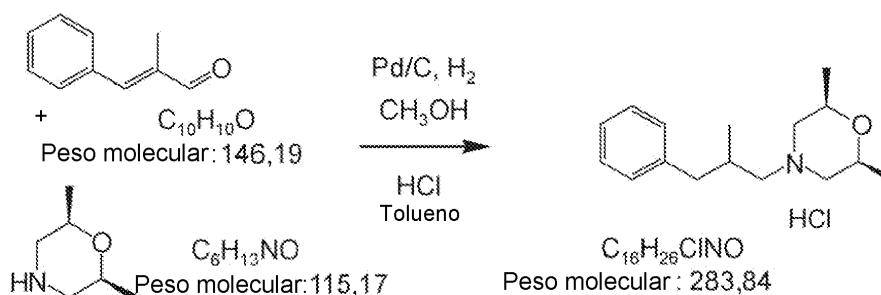
#### Ejemplo 1: Producción de Bepromolína HCl

##### a) Consideraciones generales:

Una mezcla de 1 parte de α-metil-cinamaldehído con una parte de cis-2,6-dimetil-morfolina (DMM) se hidrogena en metanol en presencia de una cantidad catalítica de paladio sobre carbono, opcionalmente en condiciones alcalinas hasta que cesa la absorción de H<sub>2</sub>, indicando esto la finalización de la reducción del doble enlace C=C. A continuación se añade ácido acético para la reducción del doble enlace C=N bajo presión de hidrógeno; el doble enlace C=N se forma entre el aldehído y el grupo amino de los dos reactivos, α-metil-cinamaldehído y DMM, respectivamente.

El catalizador se separa a continuación mediante filtración y el metanol se elimina mediante destilación. Se añade tolueno y los componentes inorgánicos se eliminan mediante lavado con agua. El tolueno y la DMM sin reaccionar se separan mediante destilación. A continuación se añade tolueno de nueva aportación y se hace burbujear gas HCl a través de la solución. El pH se ajusta a 3-4. La bepromolína HCl se centrifuga y se seca.

Esquema de producción de Bepromolína HCl:



Dotación de condiciones alcalinas

- 5 Las condiciones alcalinas fueron proporcionadas mediante KOH, que se utiliza para neutralizar los componentes ácidos presentes en el  $\alpha$ -metil-cinamaldehído. La ausencia de trazas de ácido mejoró la cinética de la reacción. La reducción de la funcionalidad aldehído al correspondiente alcohol se evita mediante la adición de KOH.

Disolvente

- 10 El metanol puede ser sustituido por tolueno para evitar la posterior etapa de intercambio de disolvente.

Temperatura de hidrogenación

- 15 Cuarenta grados Celsius es la temperatura óptima para ambas etapas de hidrogenación. Sin embargo, la temperatura se puede establecer típicamente en no más de 45°C, preferiblemente entre 30 y 45°C.

Ácido acético

- 20 La reducción del doble enlace C=N formado entre el aldehído y la funcionalidad amino de los dos componentes se lleva a cabo bajo presión de hidrógeno en condiciones ácidas tras la adición de ácido acético.

Una razón molar de ácido acético a KOH es de alrededor de 1,3 ( $\pm$  10%).

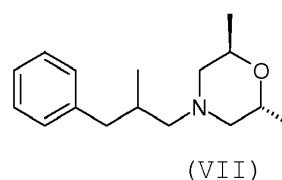
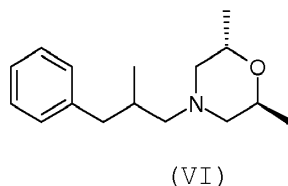
- 25 El ácido acético se añade típicamente a una temperatura de entre 40 y 45°C, y no más de 45°C.

Cambio de tolueno

- 30 El tolueno se añade ventajosamente para facilitar las separaciones de fases y la etapa de destilación de la DMM que no ha reaccionado, mejorando de ese modo la pureza de la bepromolina.

Pureza de la bepromolina . HCl

- 35 Los isómeros trans (VI) y (VII) de la bepromolina, procedentes de los isómeros trans presentes en forma de subproductos en la sustancia de partida de 2,6-dimetilmorfolina, se eliminan parcialmente durante la cristalización de la bepromolina HCl.



- 40 La pureza de la bepromolina HCl (isómero cis) es superior o igual a 99,5%.

Estabilidad de temperatura

El producto es estable hasta 150°C.

- 45 b) Síntesis:

(Los pesos se proporcionan para 1 kmol de  $\alpha$ -metil-cinamaldehído).

Se cargó un reactor con 146 kg de  $\alpha$ -metil-cinamaldehído, 115 kg de cis-2,6-dimetil-morfolina, 2,1 kg 50% de KOH, 278 kg de metanol y 5,8 kg de un catalizador de paladio/carbono y a continuación se rellenó con hidrógeno a 15 -

25°C.

Después, se llevó a cabo la hidrogenación a una presión de ~2 bar y a 35-45°C hasta que cesó el consumo de H<sub>2</sub>.

- 5 A continuación se añadieron 1,5 kg de ácido acético, y se volvió a comenzar la hidrogenación. La hidrogenación se llevó a cabo a una presión de ~2 bar y a una temperatura de 40-45°C hasta que ya no se consumió más H<sub>2</sub>.

La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con metanol y agua purificada.

- 10 Los disolventes se separaron mediante destilación a una temperatura de hasta 95°C a vacío.

Se realizaron dos extracciones utilizando tolueno y agua. Las aguas residuales se drenaron.

- 15 Después, el disolvente se separó mediante destilación bajo vacío.

El reactor se cargó con 904 kg de tolueno y 33 kg de gas HCl a una temperatura de hasta 50°C. A continuación, el pH se ajustó a 3-4. La mezcla de reacción se enfrió y después se almacenó bajo agitación suficiente para alcanzar la cristalización completa.

- 20 La mezcla se centrifugó y se lavó con tolueno frío (0-5°C). Se aisló una segunda cosecha de bepromolina HCl a partir de las aguas madre.

- 25 El procedimiento produjo 287 kg bepromolina HCl húmeda, que se secó después a 60°C a vacío. Después de secar, la primera cosecha de bepromolina HCl fue de 227 kg y la segunda de 18 kg. Esto corresponde a un rendimiento del 87%. (80% para la primera cosecha bepromolina HCl y 7% para la segunda cosecha)

Ejemplo 2: Producción de Amorolfina Base

- 30 a) Consideraciones generales:

Una parte de bepromolina . HCl se trata con la cantidad adecuada de cloruro de galio en diclorometano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se enfría a -50°C, después de lo cual se añaden aproximadamente de 1 a 1,1 partes de 2-cloro-2-metilbutano.

- 35 Después de un tiempo de reacción apropiado de alrededor de 2,5 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo-agua. La fase orgánica se separa y se lava con agua ácida y a continuación con solución de hidróxido de sodio. Después de una separación mediante evaporación con tolueno, se realizan extracciones con agua. A continuación se elimina el disolvente. Después se destila el residuo.

- 40 También se puede utilizar otro catalizador de Friedel-Craft elegido entre el grupo que consiste en pentafluoruro de antimonio, pentacloruro de molibdeno, cloruro de indio y pentacloruro de antimonio en lugar de cloruro de galio.

Temperatura de reacción para la adición de catalizador de Friedel-Craft a Bepromolina HCl

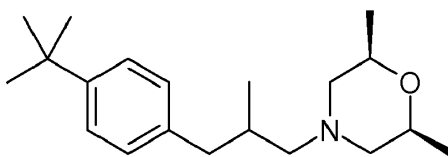
- 45 La adición de un catalizador de Friedel-Craft a Bepromolina HCl tiene lugar a temperatura ambiente. A temperaturas más bajas la posterior alquilación de Friedel-Crafts fracasa parcial o completamente (Tabla 1)

Tabla 1

Temperatura (° C)	Análisis de bepromolina en la base de Amorolfina bruta (%)
20-30	8-14
0	14
-20	100

- 50 Temperatura de reacción para la alquilación de Friedel-Crafts

Para disminuir el subproducto fenpropimorf (FPM), la reacción se lleva a cabo a baja temperatura, preferiblemente -50°C (véase la Tabla 2):



Fenpropimorf (FPM)

Tabla 2

Temperatura (° C)	FPM (%)
-52 a -49	0,14 a 0,25
-40	1.7
-35	2.0
-20	2.7

5

El fenpropimorf (FPM) es un subproducto problemático ya que es difícil de eliminar del producto final.

10

Razón de bepromolina HCl a 2-cloro-2-metilbutano

Los lotes se realizaron con exceso de 10% de 2-cloro-2-metilbutano y a una razón 1:1. El análisis del FPM es menor para la razón 1:1 y por lo tanto se prefiere esta proporción.

15

Intercambio de disolvente

Las ventajas aparecen si se intercambian los disolventes (es decir, tolueno en lugar de DCM): se reduce el volumen y las aguas residuales están contaminadas con menos disolvente clorado.

20

Extracción de tolueno-agua

Esas extracciones son necesarias para obtener la calidad adecuada para la destilación subsiguiente. Si se omiten estas extracciones, la base de Amorolfina se descompone ligeramente a 180°C. La destilación se vuelve muy lenta y se forman humos. La destilación al vacío no es entonces posible a escala de planta.

25

El rendimiento fue de aproximadamente el 90% de base de Amorolfina bruta.

b) Síntesis: (los pesos se proporcionan para 1 kmol de bepromolina HCl)

30

El reactor se cargó con una cantidad apropiada de catalizador de cloruro de galio y 757 kg de DCM. Se añadieron al reactor 284 kg de bepromolina HCl en 946 kg de DCM a 20-30°C. La mezcla de reacción se terminó con 213 kg de DCM y se enfrió a -50°C. Se añadieron 107 kg de 2-cloro-2-metilbutano en 107 kg de DCM a -50°C, aunque es aceptable una temperatura de -60 a -45°C, y se agitó durante 2,5 horas. La hidrólisis se realizó con 255 kg de hielo y 785 kg de agua. A continuación, se realizó la separación de fases.

35

Se realizaron extracciones utilizando agua ligeramente ácida (agua y HCl diluido). Se llevó a cabo una posterior extracción utilizando NaOH diluido en agua a un pH  $\geq 13$ . A un valor de pH inferior hay una eliminación incompleta de HCl, lo que da lugar a problemas de destilación. Se realizaron dos lavados con agua. Se añadió tolueno y se realizaron cuatro extracciones de agua. Por último, el disolvente se separó mediante destilación a vacío, produciendo base de Amorolfina bruta.

40

Ejemplo 3: Destilación de base de Amorolfina

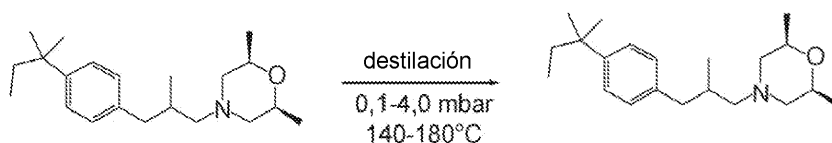
a) Consideraciones generales:

45

La etapa de destilación es necesaria para purificar la base de Amorolfina.

Esquema del procedimiento de destilación:





b) Destilación:

Se destilan 283 kg de base de Amorpholina bruta a 141°-144°C a presión reducida (típicamente 0,14 a 0,15 mbar). Las fracciones se combinan de tal manera que el perfil de impurezas del material combinado esté dentro de la especificación deseada.

Después de la destilación, se produjeron 190 kg de base de AMF (aproximadamente 67% de base de AMF destilada).

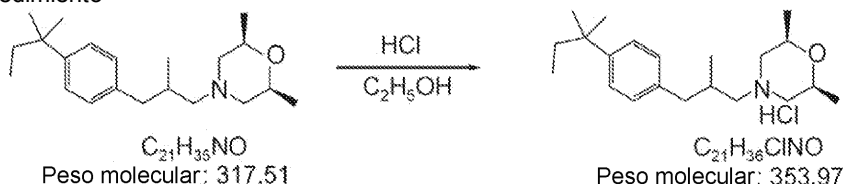
Ejemplo 4: Producción de Amorpholina HCl y evaluación de la pureza del compuesto producido

a) Consideraciones generales:

i) propósito: El objetivo de esta etapa es asegurar que se eliminan apropiadamente suficientes impurezas con la formación de la Amorpholina HCl y que solo se está utilizando una etapa de cristalización con etanol.

ii) producción de Amorpholina HCl con base de Amorpholina (etapa de salificación): Se añade HCl gaseoso a una solución de base de Amorpholina en dos partes de etanol hasta que el pH alcanza de 1,5 a 3. La Amorpholina HCl cristaliza en torno a 45°C. La suspensión se enfría a no menos de -15°C (lo que debería llevar no menos de 2 horas). La Amorpholina HCl bruta se aísla mediante centrifugación y se lava con etanol frío. La Amorpholina HCl bruta se vuelve a cristalizar de -20 a -15°C a en dos partes de etanol.

Esquema del Procedimiento



Cantidades de subproductos en la base de Amorpholina

Aparte del FPM, todas las impurezas presentes en la base de AMF se eliminan en primer lugar mediante la salificación de la base de AMF a AMF HCl y en segundo lugar mediante una etapa de cristalización a partir de etanol.

Los datos proporcionados en la Tabla 3 fueron tomados de diferentes experimentos de cristalización.

Tabla 3

	Bepromolina (%)	FPM (%)	Isómeros trans (%)
Base de AMF	5	0.25	0,5
AMF HCl bruta	0,3	0.25	0,3
AMF HCl	<0,1	0.25	<0,2
Especificación requerida	<0,2	<0,3	<0,2

Temperatura de reacción

Durante la adición del HCl gaseoso, la temperatura aumenta en alrededor de 35°C. Este desprendimiento de calor se utiliza para calentar el lote. Después de la adición de HCl se eleva la temperatura a un nivel que asegura que la mezcla de reacción está en solución.

La temperatura final de -20 a -15°C es importante para obtener un rendimiento óptimo.

#### Recristalización de la Amorolfina HCl

5 El etanol es el disolvente preferido. La Amorolfina HCl se disuelve en etanol caliente y esta solución se filtra para eliminar la materia extraña. El producto filtrado se enfría a -15 a -20°C para obtener el rendimiento óptimo para la cristalización. Después de la centrifugación, los cristales se lavan con una cantidad apropiada de etanol.

#### Secado

10 La Amorolfina HCl es estable hasta 150°C. Se utilizan condiciones de secado de 60°C a vacío y no producen ningún problema con el solvente residual.

b) Síntesis: (Los pesos se proporcionan para 1 kmol de base de AMF)

15 El reactor se cargó con 317 kg de AMF y 640 kg de etanol. Se añadieron 38 kg de gas HCl a 10-65°C. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 60°C, seguido de enfriamiento a (-15) - (-20°C). La mezcla se almacenó durante 30 minutos a 2 horas.

20 La Amorolfina HCl se centrifugó y se lavó con 210 kg de etanol.

se utilizaron 2 partes de etanol para disolver la Amorolfina HCl a 70-80°C.

25 La solución caliente se filtró y el producto filtrado se enjuagó con 15 kg de etanol caliente. Después, el producto filtrado se enfrió a (-15) - (-20°C) y se almacenó durante 30 minutos a 2 horas.

La Amorolfina HCl cristalizada se centrifugó y se lavó con 210 kg de etanol.

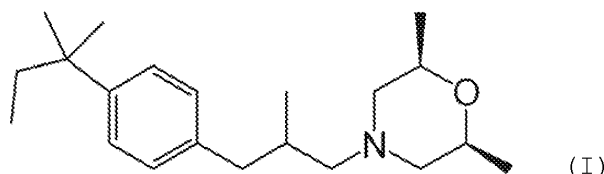
30 La mezcla se secó a continuación a una temperatura de 60°C a vacío (<100 mbar).

Esto produjo 271 kg de AMF HCl. El rendimiento fue de aproximadamente el 77%

35 Diversas modificaciones y variaciones a las realizaciones descritas de las invenciones serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención según se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas.

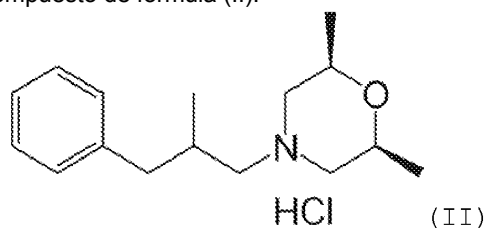
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula (I):



comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



15 con un catalizador de Friedel-Crafts elegido entre el grupo que consiste de cloruro de galio, pentafluoruro de antimonio, pentacloruro de molibdeno, cloruro de indio, pentacloruro de antimonio a una temperatura en el intervalo de 20 a 30°C;

y

15 (ii) añadir una parte en moles de 2-halógeno-2-metilbutano por una parte en moles de compuesto de fórmula (II),

20 **caracterizado porque** la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se enfría a una temperatura entre -40 a -60 o antes de la etapa (ii).

2. Un procedimiento como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se enfría a una temperatura de -50°C antes de la etapa (ii).

25 3. Un procedimiento como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde los catalizadores de Friedel-Crafts se seleccionan del grupo que consiste de cloruro de galio, pentacloruro de antimonio y pentafluoruro de antimonio.

30 4. Un procedimiento como se ha reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde dicho procedimiento incluye adicionalmente una o más de las siguientes etapas:

(a) verter la mezcla de reacción de la etapa (ii) en una mezcla de hielo-agua;

(b) separar la fase orgánica;

(c) lavar la fase orgánica con agua, opcionalmente acidulada,

(d) lavar la fase orgánica con agua;

35 (e) lavar la fase orgánica de la etapa (d) con una solución de hidróxido de sodio;

(f) lavar la fase orgánica de la etapa (e) con agua;

(g) cambiar el disolvente diclorometano por tolueno;

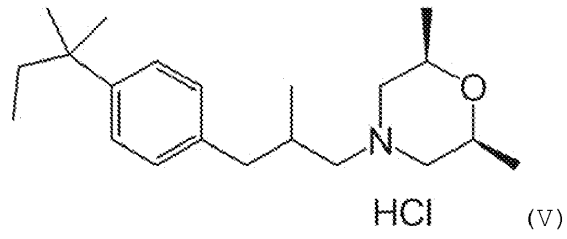
(h) realizar extracciones en tolueno/agua;

(i) eliminar el tolueno mediante destilación; y

40 (j) destilar la base de Amorolfina bruta de la etapa (i).

5. Un procedimiento como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, en donde dicho 2-halógeno-2-metilbutano es 2-cloro-2-metilbutano.

45 6. Un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (V):



que comprende un procedimiento como el reivindicado en cualquier reivindicación precedente, y someter el compuesto de fórmula (I) así obtenido a una etapa de salificación.