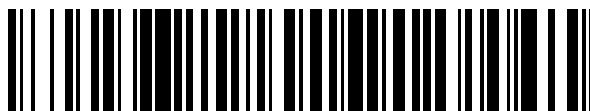


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 171**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016 PCT/EP2016/082345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17114743**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016 E 16825421 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3397628**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de efinaconazol**

30 Prioridad:

**30.12.2015 IT UB20159795**

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

**19.03.2020**

73 Titular/es:

**PROCOS S.P.A. (100.0%)  
Via Matteotti 249  
28062 Cameri (NO), IT**

72 Inventor/es:

**VERONESE, MARTINO;  
BETTONI, PIERGIORGIO;  
ROLETTO, JACOPO y  
PAISSONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 749 171 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 la síntesis de efinaconazol

Campo de la invención

El objeto de la presente invención es un procedimiento ventajoso para la síntesis de efinaconazol.

5 Antecedentes de la invención.

Muchos derivados de triazol son agentes antimicóticos que se usan ampliamente en el tratamiento de la micosis.

Un número de patentes informan la síntesis de efinaconazol a partir de 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol y base libre o clorhidrato de 4-metilenopiperidina.

10 El documento WO9426734 informa la síntesis de efinaconazol a partir del intermedio 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol, cuyo anillo de epoxitriazol se abre mediante el uso de un gran exceso (10 equivalentes) de metilenopiperidina en forma de un clorhidrato adecuadamente neutralizado. Dicha reacción de apertura tiene lugar en ausencia de especies metálicas que promuevan la reacción; el producto se obtiene con un rendimiento del 54%.

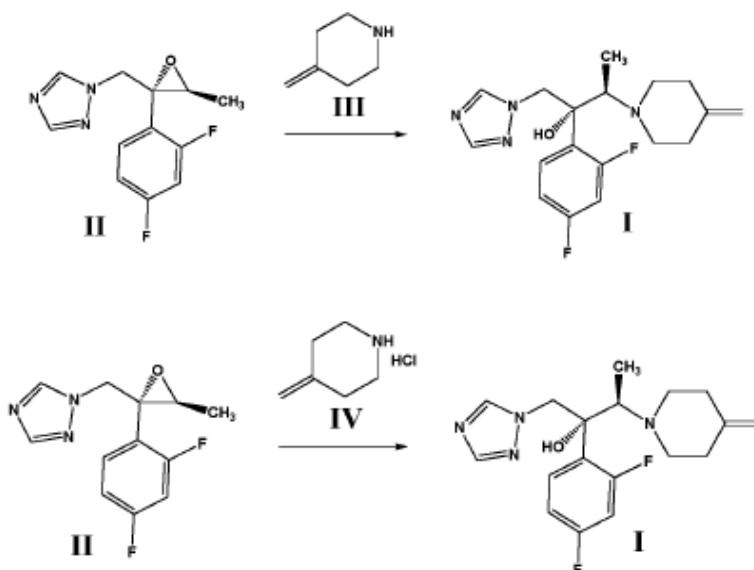
15 Las desventajas de dicho procedimiento son el uso de un gran exceso de metilenopiperidina (que es relativamente costoso) y bajos rendimientos. Otro inconveniente es que la base libre de metilenopiperidina no está disponible comercialmente, mientras que el clorhidrato está disponible.

20 El documento WO2012029836 describe un procedimiento para obtener efinaconazol a partir de 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol y sal de bromhidrato de metilenopiperidina en presencia de hidróxidos metálicos tales como hidróxido de litio, sodio, calcio o estroncio; la metilenopiperidina se usa en cantidades mucho más pequeñas (1.5 equivalentes) que el gran exceso usado en el documento WO9426734. El producto final se obtiene con un rendimiento del 87%. Aunque el efinaconazol se obtiene con mayores rendimientos, el uso de hidróxidos metálicos (litio, sodio, calcio y estroncio) genera, en la liberación de la base de metilenopiperidina, la formación de agua que reduce la calidad (la pureza del producto aislado es aproximadamente del 95%) y el rendimiento cuando el producto final está aislado. La razón es que el agua presente en la reacción compite con metilenopiperidina en la apertura del anillo de epóxido, provocando la hidrólisis de esta última con la consiguiente pérdida de rendimiento y calidad del producto terminado.

Sobre la base de la información disponible, existe una evidente necesidad de un procedimiento más eficiente para la producción industrial de efinaconazol.

Descripción de la invención.

30 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de efinaconazol (I) a partir del intermedio 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (II) y 4-metilenopiperidina, como base libre (III) o clorhidrato (IV), en disolvente orgánico en presencia de agentes neutralizantes y especies metálicas que promueven la reacción en condiciones anhidras.



- El procedimiento se puede realizar con el epoxitriazol intermedio (II) y la sal de clorhidrato de metilenopiperidina (IV), generando directamente la base libre correspondiente (III) in situ. La base libre de metilenopiperidina (III) se puede generar in situ a partir del clorhidrato (IV) correspondiente con el uso de haluros de alquilmagnesio, preferiblemente bromuro y cloruro de isopropilmagnesio; opcionalmente, dicha reacción se puede efectuar con aminas orgánicas, preferiblemente tales como N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) y cloruro de magnesio anhidro (MgCl<sub>2</sub>).
- Opcionalmente, el efinaconazol se obtiene haciendo reaccionar el intermedio (II) con metilenopiperidina en forma de base libre (III), previamente obtenida neutralizando el clorhidrato (IV) correspondiente con haluros de alquilmagnesio, preferiblemente bromuro y cloruro de isopropilmagnesio, o aminas orgánicas, preferiblemente N, N-diisopropiletilamina (DIPEA).
- La reacción se realiza en un disolvente orgánico aprótico anhidro, preferiblemente acetonitrilo o tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano.
- Se ha encontrado ahora sorprendentemente que llevando a cabo la reacción como se describe en sus realizaciones en condiciones anhidras en presencia de agentes neutralizantes apropiados, se obtiene efinaconazol en tiempos más cortos con altos rendimientos y calidad (> 99%).
- Dichos agentes neutralizantes se pueden seleccionar de aminas orgánicas, preferiblemente N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) o haluros de alquilmagnesio tales como bromuro o cloruro de isopropilmagnesio.
- Según un segundo aspecto de la invención, se puede obtener efinaconazol haciendo reaccionar 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (II) con clorhidrato de metilenopiperidina (IV) en tetrahidrofurano en presencia de bromuro o cloruro de isopropilmagnesio, agentes neutralizantes responsables de liberar la base libre de metilenopiperidina (III) in situ.
- En una realización de la invención, se puede obtener efinaconazol realizando la reacción de abertura del anillo de epóxido en acetonitrilo, usando clorhidrato de metilenopiperidina que se neutraliza in situ por la amina orgánica N, N diisopropiletilamina (DIPEA) y cloruro de magnesio anhidro (MgCl<sub>2</sub>).
- Según otra realización del procedimiento, se obtiene efinaconazol haciendo reaccionar el intermedio 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (II) en acetonitrilo con una suspensión de base libre de metilenopiperidina (III) obtenida previamente neutralizando el clorhidrato (IV) correspondiente con agentes neutralizantes apropiados tales como N, N-diisopropiletilamina (DIPEA) y cloruro de magnesio anhidro (MgCl<sub>2</sub>) como la fuente de especies metálicas; dicha reacción se puede realizar opcionalmente en tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano y en presencia de cloruro de isopropilmagnesio.
- El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente como sigue.
- El intermedio 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (II) se disuelve en 2- 6 volúmenes de acetonitrilo anhidro, preferiblemente 3-5 volúmenes con respecto a la cantidad de intermedio de partida. 1.1-1.5 moles de clorhidrato de metilenopiperidina (IV), preferiblemente 1.2-1.4 moles con relación a los moles del epoxitriazol intermedio de partida, se agregan a la solución. 1.2-1.6 moles de N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), preferiblemente 1.3-1.5 moles con respecto a los moles del epoxitriazol intermedio de partida, se agregan a la suspensión resultante. La reacción se enfría a una temperatura que no excede los 10 °C, preferiblemente a una temperatura que varía desde 2 °C a 6 °C, y luego se agrega cloruro de magnesio anhidro gradualmente, en partes alícuotas de 0.25-0.80 moles a la vez, preferiblemente 0.40- 0.67 moles, para un total de 8-2.5 porciones, preferiblemente 5-3 porciones (reacción exotérmica).
- La mezcla de reacción se calienta a una temperatura que varía desde 60 °C a 85 °C, preferiblemente desde 70 °C a 75 °C, y dicha temperatura se mantiene hasta la finalización de la reacción, que luego se controla mediante análisis UPLC usando una columna ACQUITY BEH C18 con una mezcla de agua/acetonitrilo/ácido fórmico al 0.1% como fase eluyente.
- Después de completar la reacción, la mezcla de reacción que contiene efinaconazol (I) se concentra; el residuo resultante se disuelve en una mezcla de agua y disolvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo (reacción exotérmica); la fase orgánica se filtra luego para eliminar las sales y las partículas insolubles y se concentra para obtener un aceite. El residuo aceitoso resultante se disuelve en un disolvente alcohólico, preferiblemente alcohol etílico, para obtener una concentración final de 1.0-3.0 volúmenes de etanol con respecto al producto esperado, preferiblemente 1.5-2.5 volúmenes. La solución se calienta a una temperatura que varía desde 15 a 30 °C, preferiblemente desde 20 a 25 °C, y se deja caer agua en la proporción de 1.0-2.2 volúmenes con respecto al producto esperado, preferiblemente 1.4-1.8 volúmenes. La mezcla se enfría nuevamente a una temperatura inferior a 10 °C, preferiblemente 0-5 °C; luego se filtra y se lava con una mezcla de agua/etanol. El sólido resultante se seca al vacío a la temperatura de 45 °C-55 °C para obtener efinaconazol en bruto que se puede purificar mediante salazón con ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, seguido de liberación y aislamiento final. El efinaconazol en bruto se puede purificar opcionalmente con hidrocarburos de alquilo tales como heptano.

- Por lo general, el efinaconazol en bruto se disuelve en 3.0-6.0 volúmenes de un disolvente aprótico polar tal como etanol o isopropanol, preferiblemente 4.0-5.0 volúmenes. La solución se calienta a 40-60 °C, preferiblemente 45-55 °C, y se dejan caer 0.9-1,1 moles de ácido para-toluenosulfónico, preferiblemente 0.95-1.05 moles, a dicha temperatura. La mezcla de reacción se calienta primero a reflujo y luego se enfría a una temperatura inferior a 10 °C, preferiblemente 0-5 °C; La suspensión se filtra y se lava. El sólido resultante se seca al vacío a la temperatura de 45 °C-55 °C para obtener efinaconazol como sal de ácido para-toluenosulfónico.
- 5 El difractograma de rayos X de la sal del ácido para-toluenosulfónico de efinaconazol se muestra en la figura 1.
- La sal del ácido para-toluenosulfónico de efinaconazol se disuelve luego en 2.0-4.0 volúmenes de una mezcla de agua y disolventes próticos polares, preferiblemente agua/etanol, preferiblemente 2.5-3.5 volúmenes, que luego se filtra para eliminar los insolubles. Luego se deja caer una solución de hidróxido de sodio al 30% hasta que se alcanza un pH de 10 a 12, preferiblemente de 10.5 a 11.5.
- 10 Cuando se alcanza el valor de pH requerido, se agregan 1.0-6.0 volúmenes de agua, preferiblemente 3.0-4.0 volúmenes.
- El sólido resultante se seca al vacío a la temperatura de 45 °C-55 °C para obtener efinaconazol puro con un punto de fusión de 86-87 °C.
- 15 El difractograma de rayos X se muestra en la figura 2.
- El ciclo que comprende la salificación, neutralización y aislamiento del producto final se puede repetir como se describió anteriormente si es necesario.
- 20 Como alternativa, el efinaconazol se puede obtener por cristalización de la base de efinaconazol a partir de hidrocarburos, preferiblemente heptano.
- Opcionalmente, el efinaconazol en bruto se disuelve en 1.0-3.0 volúmenes de heptano, preferiblemente 1.5-2.5 volúmenes. Después de enfriar la suspensión a 0-5 °C, el cristal resultante se filtra y se lava con heptano frío. El sólido obtenido después del secado tiene un punto de fusión de 86-87 °C.
- El difractograma de rayos X del cristal obtenido de heptano se muestra en la figura 3.
- 25 Los difractogramas de rayos X de ambos cristales obtenidos de heptano y de una mezcla de agua/etanol son idénticos.
- El efinaconazol obtenido de las dos cristalizaciones descritas presenta una pureza suficiente para un ingrediente farmacéutico activo.
- La invención se ilustra en detalle en los siguientes ejemplos.
- 30 Ejemplo 1: síntesis de efinaconazol en presencia de clorhidrato de metilenopiperidina y N, N-diisopropiletilamina
- Se agrega clorhidrato de metilenopiperidina (119.27 g, 0.8926 moles) a una solución de 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metilo-xiraniil]metil]-1H-1,2,4-triazol (172.5 g, 0.6866 moles) en acetonitrilo (690 ml).
- Se agrega diisopropiletilamina (124.2 g, 0.961 moles) a la solución resultante.
- 35 La solución resultante se enfría luego a 0-5 °C y se agrega cloruro de magnesio anhidro (un total de 130.74 g, 1.373 moles) en aproximadamente 4 porciones, controlando la exotermia.
- La mezcla de reacción se calienta luego a 70-75 °C y se mantiene a esa temperatura durante 16 h.
- La reacción se controla luego por UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentra a un volumen pequeño y se recoge con acetato de etilo. Luego se agrega acetato de etilo (720 ml) al residuo resultante, y se deja caer agua (720 ml) lentamente en el mismo, controlando la exotermia.
- 40 Después de la separación de fases, la fase orgánica se filtra y se concentra, tomando con etanol hasta aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto esperado. Se deja caer agua (335 ml) en la solución de etanol resultante a temperatura ambiente. Después del comienzo de la precipitación del producto, la suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra, lavando el panel con una mezcla 45:55 de agua/etanol (409 ml).
- El sólido resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.
- 45 El rendimiento obtenido del intermedio intermedio epoxitriazol (II) es aproximadamente 84%.
- Ejemplo 2: síntesis de efinaconazol en presencia de clorhidrato de metilenopiperidina y cloruro de isopropilmagnesio

## ES 2 749 171 T3

- Se agrega cloruro de isopropilmagnesio 2.0M en tetrahidrofurano (12.3 g, 25.2 mmol) en aproximadamente 1 hora a una suspensión de clorhidrato de metilenopiperidina (3.45 g, 25.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), se enfría a 0-5 °C.
- 5 Se agrega 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-Difluorofenil)-3-metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (5.00 g, 19.9 mmol) en porciones a la suspensión resultante.
- La mezcla de reacción se calienta luego a reflujo, y dicha temperatura se mantiene hasta que se completa la reacción (controlada por UPLC).
- Después de completar la reacción, la mezcla se concentra hasta el residuo y se recoge con acetato de etilo.
- 10 Luego se agrega acetato de etilo (20 ml) al residuo, y se deja caer agua (20 ml) lentamente en el mismo, controlando la exotermia.
- Después de la separación de fases, la fase orgánica se filtra y se concentra, tomando con etanol hasta aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto esperado. Se deja caer agua (10 ml) en la solución de etanol resultante a temperatura ambiente. Después del comienzo de la precipitación del producto, la suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra, lavando el panel con una mezcla 45:55 de agua/etanol (12 ml).
- 15 El sólido resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.
- El rendimiento obtenido del intermedio intermedio epoxitriazol (II) es aproximadamente 83%.
- Ejemplo 3: síntesis de efinaconazol a partir de una base libre de metilenopiperidina neutralizada con diisopropilamina
- Se prepara una suspensión de clorhidrato de metilenopiperidina (119.27 g, 0.8926 moles), acetonitrilo (690 ml) y diisopropiletilamina (124.2 g, 0.961 moles).
- 20 La suspensión previamente preparada se agrega luego a una solución de 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil] metil]-1H-1,2,4-triazol (172.5 g, 0.6866 moles) en acetonitrilo (200 ml).
- La solución resultante se enfría luego a 0-5 °C y se agrega cloruro de magnesio anhidro (un total de 130.74 g, 1.373 moles) en aproximadamente 4 porciones, controlando la exotermia.
- La mezcla de reacción se calienta luego a 70-75 °C y se mantiene a esa temperatura durante 16 h.
- 25 La reacción se controla luego por UPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentra a un volumen pequeño y se recoge con acetato de etilo.
- Luego se agrega acetato de etilo (720 ml) al residuo resultante, y se deja caer agua (720 ml) lentamente en el mismo, controlando la exotermia.
- 30 Después de la separación de fases, la fase orgánica se filtra y se concentra, tomando con etanol hasta aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto esperado titulado. Se deja caer agua (335 ml) en la solución de etanol resultante a temperatura ambiente. Después del comienzo de la precipitación del producto, la suspensión se enfría a 0-5°C y se filtra, lavando el panel con una mezcla 45:55 de agua/etanol (409 ml).
- El sólido resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.
- El rendimiento obtenido a partir del epoxitriazol intermedio (II) de partida es de aproximadamente el 83%.
- 35 Ejemplo 4: síntesis de efinaconazol a partir de una base libre de metilenopiperidina neutralizada con cloruro de isopropilmagnesio
- Se agrega cloruro de isopropilmagnesio 2.0M en tetrahidrofurano (12.3 g, 25.2 mmol) en aproximadamente 1 hora a una suspensión de clorhidrato de metilenopiperidina (3.45 g, 25.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), preenfriado a 0-5 °C. La suspensión resultante se agrega luego lentamente a una suspensión del intermedio 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3- metiloxiranil]metil]-1H-1,2,4-triazol (5.00 g, 19.9 mmol) en acetonitrilo (10 ml).
- 40 La mezcla de reacción se calienta luego a reflujo, y dicha temperatura se mantiene hasta que se completa la reacción (controlada por UPLC).
- Después de completar la reacción, la mezcla se concentra hasta el residuo y se recoge con acetato de etilo.
- 45 A continuación, se agrega acetato de etilo (20 ml) al residuo, y se deja caer agua (20 ml) lentamente en el mismo, controlando la exotermia.
- Después de la separación de fases, la fase orgánica se filtra y se concentra, se recoge con etanol hasta aproximadamente 2 volúmenes con respecto al producto esperado. Se deja caer agua (10 ml) en la solución de

etanol resultante a temperatura ambiente. Después del comienzo de la precipitación del producto, la suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra, lavando el panel con una mezcla 45:55 de agua/etanol (12 ml).

El sólido resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.

El rendimiento obtenido del intermedio epoxitriazol (II) de partida es aproximadamente 82%.

5 Ejemplo 5: síntesis de sal de efinaconazol del ácido para-toluenosulfónico

El efinaconazol en bruto (354.0 g) se disuelve en etanol (1580 ml).

La solución resultante se calienta luego a 50 °C y se agrega monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (193.4 g, 1.0 eq) a esa temperatura. La suspensión se calienta luego a la temperatura de reflujo y se enfría gradualmente a 0-5 °C. Luego se filtra la suspensión, se lava con etanol frío (354 ml).

10 El producto resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.

El rendimiento es de aproximadamente el 85%.

Ejemplo 6: síntesis de efinaconazol puro a partir de sal de efinaconazol del ácido para-toluenosulfónico

La sal de efinaconazol del ácido para-toluenosulfónico (454.0 g, 0.873 mol) se disuelve en una mezcla de etanol (870 ml) y agua (500 ml).

15 La solución resultante se filtra luego para eliminar los insolubles, y se agrega lentamente hidróxido de sodio al 30% a la solución transparente resultante hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 11. Luego se agrega agua (1660 ml) a la solución resultante, y la suspensión obtenida se enfría a 0-5 °C.

Luego el sólido se filtra y se lava con agua (1500 ml).

El producto resultante se seca luego al vacío a la temperatura de 50 °C.

20 El rendimiento es de aproximadamente el 98%.

UPLC-MS [M+H]<sup>+</sup> = 349

<sup>1</sup>H-RMN (en CDC1<sub>3</sub>) (desplazamientos químicos expresados en ppm en relación con la señal TMS): 0,94 (3H, dd); 2,22 (4H, m); 2,35 (2H, m); 2,68-2,73 (2H, m); 2,90-2,95 (1H, q, J=7); 4,64 (2H, s); 4,79-4,92 (2H, q, J=14); 5,40 (1H, s); 6,70-6,80 (2H, m); 7,48 -7,54 (1H, m); 7,77 (1H, s); 8,01 (1H, s).

25

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la síntesis de efinaconazol que comprende hacer reaccionar 1-[[[(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-metiloxiranil] metil]-1H-1,2,4-triazol con 4 -metilenopiperidina, como base libre o clorhidrato, en un disolvente aprótico orgánico en presencia de agentes neutralizantes y especies metálicas que promueven la reacción en condiciones anhidras.
- 5 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico orgánico es acetonitrilo o tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente que promueve la abertura del anillo de epóxido se selecciona de haluros de alquilmagnesio y cloruro de magnesio anhidro.
- 10 4. El procedimiento según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los agentes neutralizantes se seleccionan de aminas orgánicas y aceptores de protones.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el agente neutralizante es N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y bromuro o cloruro de isopropilmagnesio.

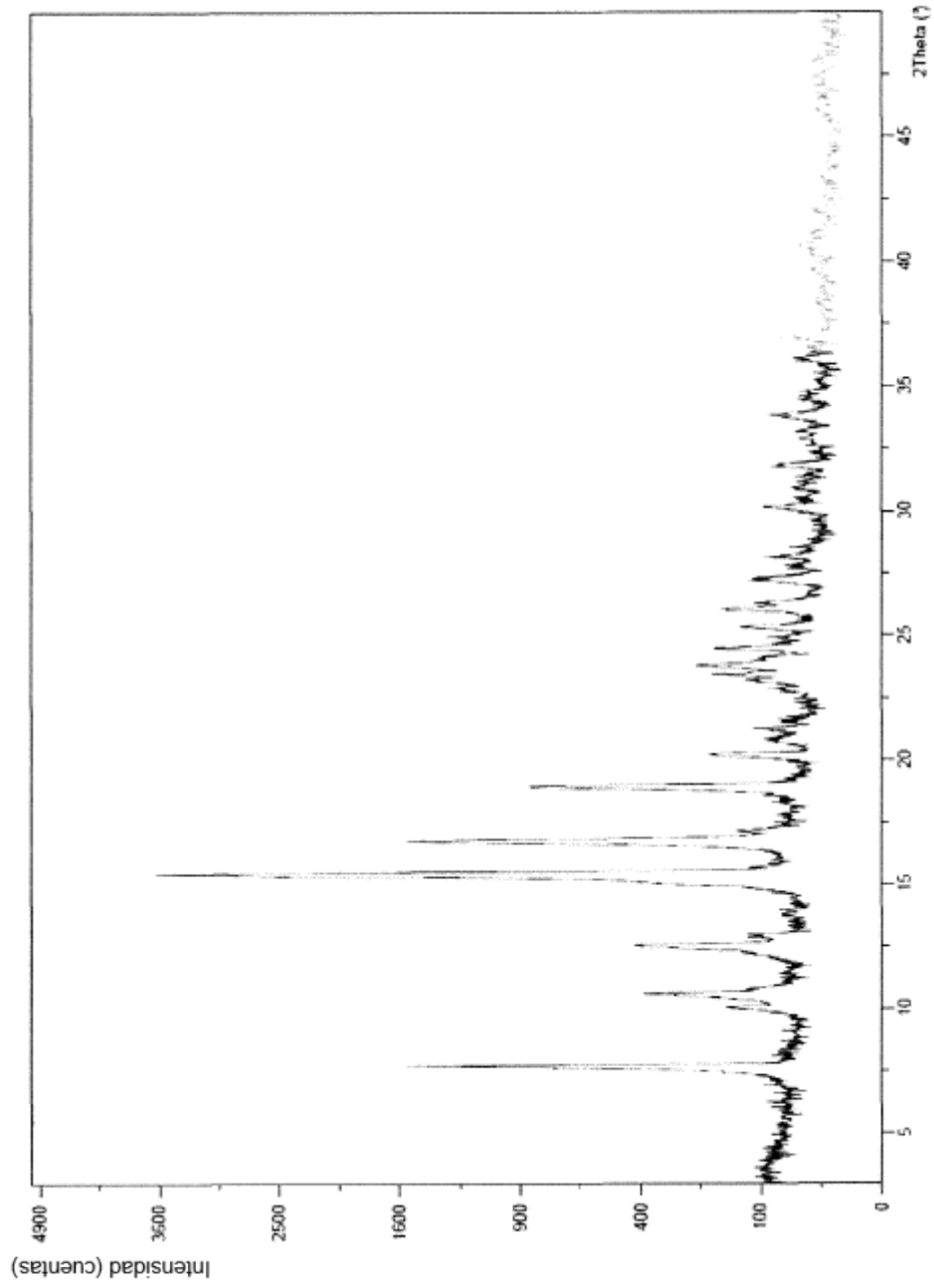


FIGURA 1



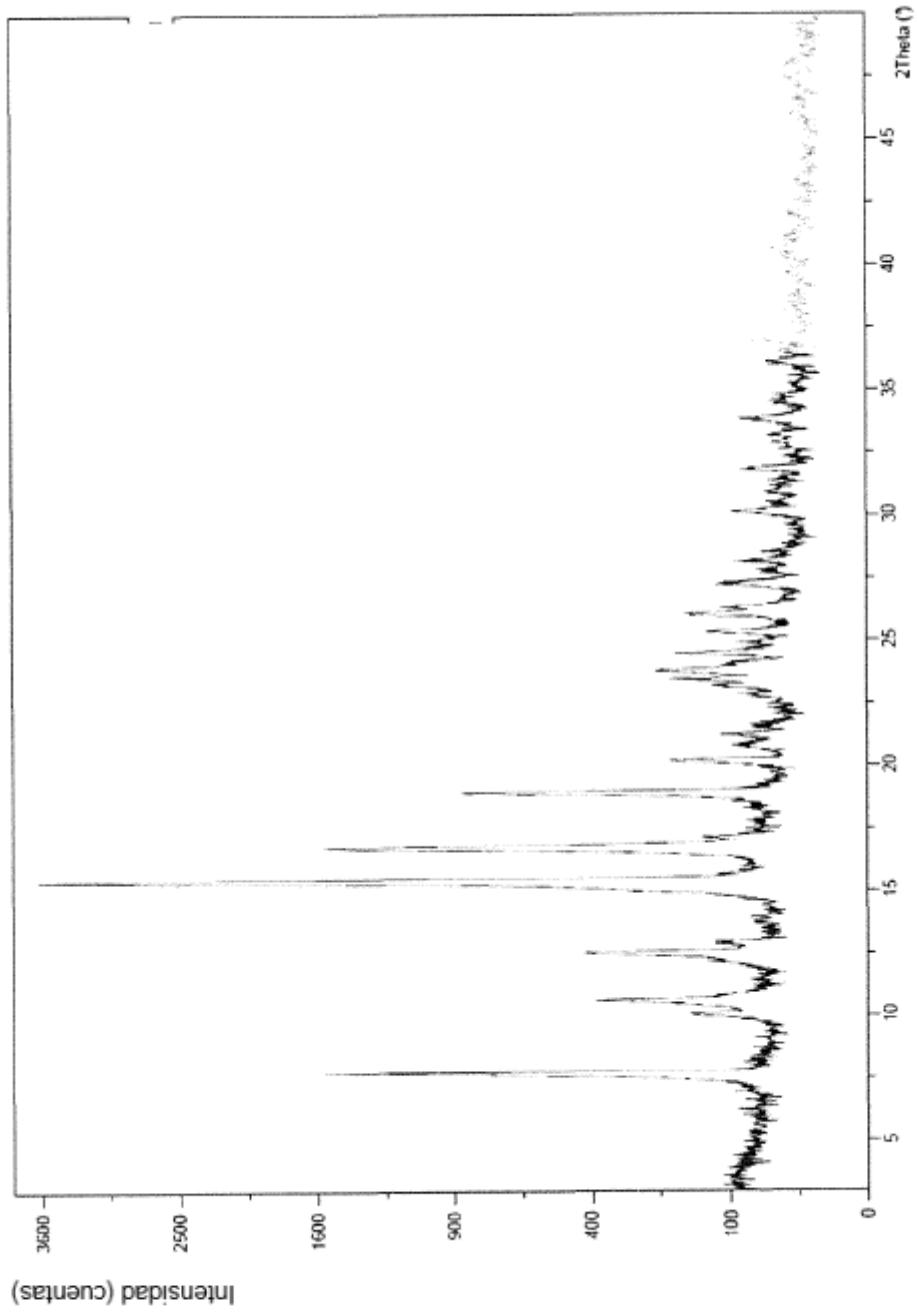


FIGURA 2

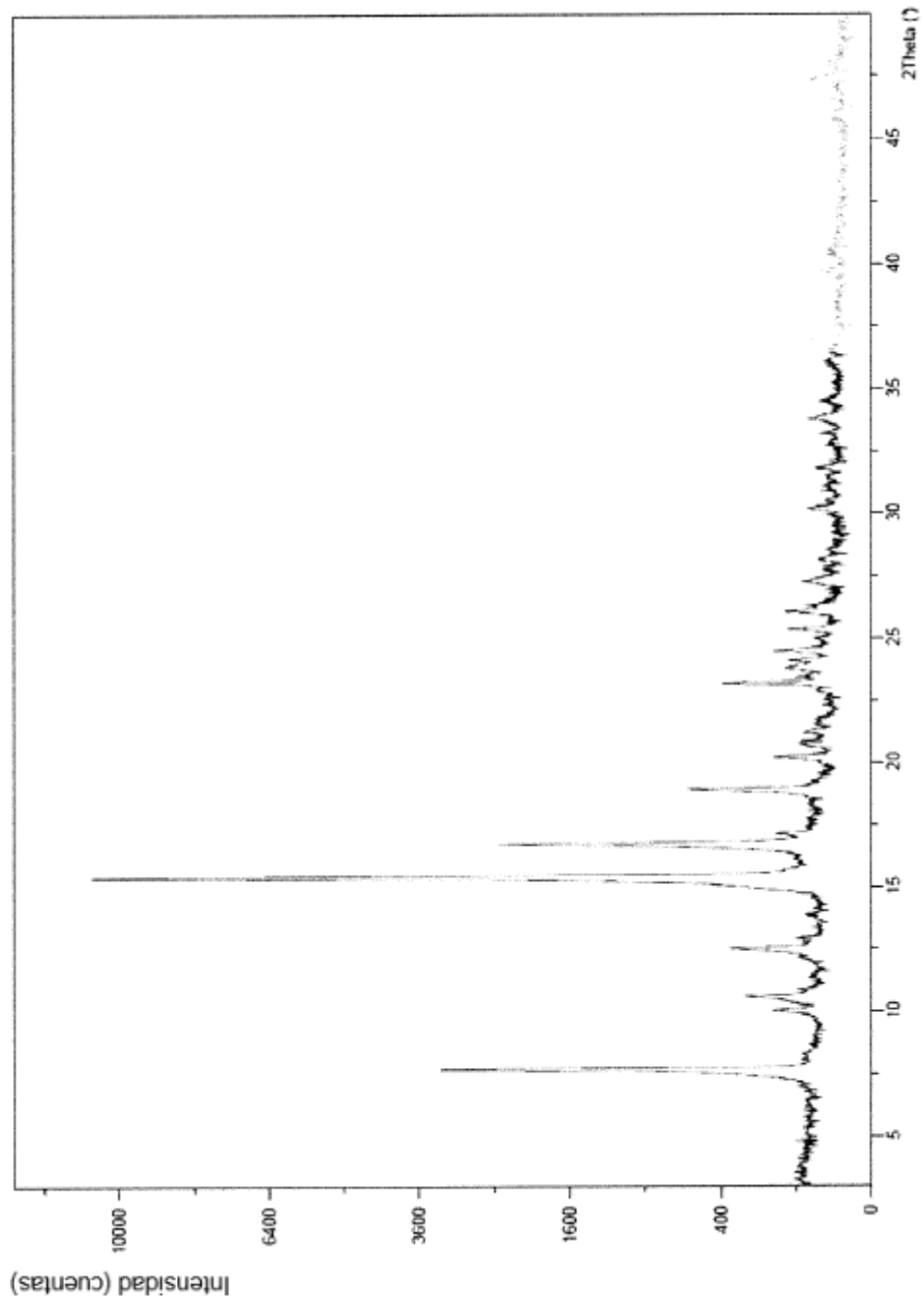


FIGURA 3