



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 722**

51 Int. Cl.:
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770094 .0**
96 Fecha de presentación : **28.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1776342**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Proceso de obtención de derivados de piridina-carboxamida como compuestos intermedios para la síntesis de antagonistas de receptores de NK1.**

30 Prioridad: **06.07.2004 US 585779 P**
23.02.2005 US 655731 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.05.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel, CH

72 Inventor/es: **Harrington, Peter, John;**
Hodges, L., Mark y
Johnston, David, A.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

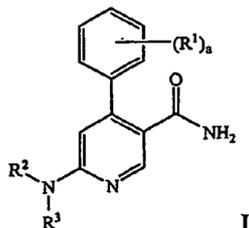
ES 2 359 722 T3

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

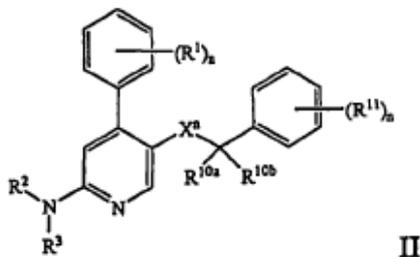
Proceso de obtención de derivados de piridina-carboxamida como compuestos intermedios para la síntesis de antagonistas de receptores de NK1.

- 5 La presente invención proporciona un proceso para la obtención de un compuesto carboxamida-piridina de la fórmula:



en la que:

- 10 cada R^1 es con independencia alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano o alquilamino;
 a es un número entero de 0 a 2;
 R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, alquilo inferior, hidroxialquilo, $-S(O)_2$ -alquilo inferior, $-S(O)_2$ - Ar^1 , N -
(hetero-cicil)alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^3$, en el que Ar^1 es arilo;
 R^3 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo inferior;
o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterocicilo opcionalmente sustituido;
15 o R^2 y R^3 juntos forman un $=C(R^5)-R^6-NR^7R^8$;
en el que
 R^5 es alquilo inferior o hidrógeno;
 R^6 es alquileo o un enlace y
cada uno de R^7 y R^8 es con independencia hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo inferior.
- 20 Los compuestos carboxamida-piridina de la fórmula I son útiles compuestos intermedios para la obtención de antagonistas de receptor de neuroquinina-1, abarcados en la fórmula II.



- 25 en la que
 a , R^1 , R^2 , y R^3
cada uno de R^{10a} y R^{10b} tienen los significados aquí definidos,
es con independencia hidrógeno o alquilo inferior, o R^{10a} y R^{10b} junto con el átomo de
carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo;
cada R^{11} es con independencia haluro, trifluorometilo, alcoxi inferior o ciano, o dos restos R^{11} juntos
forman un $-CR^w=CR^x-CR^y=CR^z-$, en el que cada uno de R^w , R^x , R^y y R^z se elige con inde-
30 pendencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, con la
condición de que por lo menos dos de R^w , R^x , R^y , y R^z sean hidrógeno;
 n
 X^n es es un número entero de 0 a 5; y
 $-C(=O)N(R^{14})-$, $-R^{16}-N(R^{14})-$, $-N(R^{14})C(=O)-$, o $-N(R^{14})-R^{16}-$,
en los que
35 R^{14} es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo inferior; y
 R^{16} es alquileo, con preferencia metileno o etileno.

Estos compuestos no son nuevos, sino que se han descrito por ejemplo en EP 1035 115 A1.

La sustancia P, el neuropéptido taquiquinina, es un undecapéptido de origen natural que estimula la acción contráctil del tejido muscular liso extravascular después de unirse al receptor neuroquinina (NK-1). Los receptores NK-1 inhiben el sistema nervioso central (SNC) y los tejidos periféricos de los seres humanos. Las interacciones de la sustancia P y NK-1 están a menudo asociadas con estados patológicos inflamatorios, por ejemplo la migraña, la artritis reumatoide, el asma y la enfermedad del intestino inflamatorio. Además, la modulación de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del SNC y la mediación del reflejo emético se atribuyen al contacto de la sustancia P con la NK-1.

Los antagonistas de la NK-1 inhiben la interacción de sustancia P y el sitio receptor NK-1. Estos antagonistas se han utilizado anteriormente para el tratamiento del dolor, de la jaqueca, la migraña, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la atenuación de la abstinencia de la morfina, los cambios cardiovasculares, el edema, la enfermedad inflamatoria crónica, el asma/hiperactividad bronquial, la rinitis alérgica, las enfermedades inflamatorias del intestino, las lesiones oculares y la enfermedad inflamatoria ocular. Se cree además que estos compuestos son útiles para el tratamiento de varios trastornos psicológicos, incluidos los trastornos del SNC, así como para el tratamiento de la náusea, la inducción del vómito y la reducción de la émesis inducida por el cisplatino. Véase Stout, S.C. y col., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 877, 2001.

Los procesos convencionales de síntesis de la estructura de anillo piridina de los antagonistas de NK-1 de la fórmula II requieren la funcionalización de la piridina 2,5-disustituida. Uno de los métodos actuales de obtención de la N-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]pivalamida a partir de la 2-cloro-5-nitropiridina implica el desplazamiento del grupo cloro con morfolina, la reducción del grupo nitro y la acilación de la amina resultante con un grupo pivaloilo, por ejemplo el cloruro de pivaloilo o el anhídrido pivaloilo.

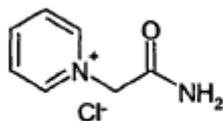
La litiación regioselectiva de la N-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]pivalamida y posterior reacción con una fuente de yoduro (por ejemplo el yodo) permite obtener un compuesto 4-yodopiridina, que se emplea en la condensación de Suzuki con un ácido arilborónico. Después se hidroliza el producto condensado para eliminar el grupo pivaloilo. Por N-metilación y acilación del compuesto aminopiridina resultante se obtiene un compuesto piridina 2,4,5-trisustituida, tal como se describe en EP 1,103,545 (Ballard, T.M. y col.). El coste de este proceso es relativamente elevado, debido a la necesidad de la litiación. Además, este proceso requiere la obtención de la nitropiridina, que conlleva riesgos en cuanto a seguridad.

Otro proceso para la obtención de agonistas de receptor NK-1 basados en el anillo de piridina recurre a una reacción de reordenamiento de Hoffman de un compuesto nicotinamida. En este proceso se emplea la oxidación microbiana del ácido nicotínico para obtener el ácido 6-hidroxinicotínico que después se convierte en el ácido 6-cloronicotínico. Después se convierte el grupo ácido carboxílico en un grupo tert-butilamida convirtiendo el ácido carboxílico en un cloruro de ácido y haciendo reaccionar el cloruro de ácido con tert-butilamina. Después se hace reaccionar el compuesto piridina resultante con el cloruro de o-tolilmagnesio y se oxida el producto resultante para obtener el compuesto piridina sustituida por o-tolilo en posición 4. El rendimiento general de este proceso suele ser bajo y requiere trabajar con un exceso de cloruro de o-tolilmagnesio. Además es necesario realizar una reacción de oxidación para regenerar el sistema de anillo piridina. La eliminación del grupo tert-butilo y el posterior reordenamiento de Hoffman del grupo amida da lugar a la formación de un isocianato, que después se bloquea con metanol para producir un carbamato. El coste total de la producción de este proceso es elevado debido al uso de materiales de partida caros. Y además, la eficacia global de producción de este proceso es baja, debido a la variabilidad del éxito de la reacción de Grignard.

Los métodos adicionales conocidos para obtener los compuestos piridina incluyen las síntesis de Hantzsch, Kröhnke y Guareschi-Thorpe. La obtención de los compuestos piridina por la síntesis de Guareschi-Thorpe recurre a la cianoacetamida y un acetato de arilo (p.ej., benzoilacetato de etilo) como materiales de partida, y se ha descrito en US 4,182,887. Este proceso tiene un rendimiento bajo (42%) de 2,6-dihidroxi-3-ciano-4-fenilpiridina con acetato de benzoilo y el rendimiento es todavía más bajo si el grupo arilo está sustituido en posición orto.

Los trans-4-aril-3-ciano-6-ox-5-piridino-1,4,5,6-tetrahidropiridin-2-olatos pueden obtenerse por reacción de una sal de piridinio, un aldehído aromático y cianoacetato de etilo en presencia de una base, tal como han descrito Shestopalov, A.M. y col., Synthesis 402, (1991); Shestopalov, A.M. y col., Khim. Geterotsikl. Soedin. 363, (1990); y Litvinov, V.P., Shestopalov, A.M., Zh. Org. Khim. 33, 975, 1997.

Otro material de partida apropiado para la obtención del derivado piridina antagonista de la NK-1 de la fórmula II es una amida de la fórmula:



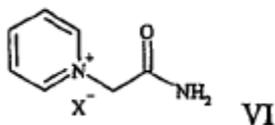
Este compuesto acetamida puede obtenerse en un buen rendimiento por reacción de la 2-cloroacetamida con piridina, descrita por Katritzky, A.F. y col., J.C.S. Perkins I 1180-1185, (1981).

- 5 El desplazamiento regioselectivo del cloruro de la 2,6-dicloro-3-cianopiridina con una amina y la conversión del nicotinonitrilo en una nicotinamida ya son conocidos de los expertos. En general, las aminas primarias sin impedimento estérico atacan en la posición 2, mientras que las aminas primarias y secundarias impedidas estéricamente atacan en la posición 6, tal como se describe en las patentes US 4,061,642 y US 3,853,895. La hidrólisis de un nicotinonitrilo para formar un compuesto nicotinamida puede realizarse empleando un gran número de reactivos, incluidos el ácido sulfúrico, hidróxido sódico acuoso, peróxido de hidrógeno básico o trimetilsilanolato potásico, tal como han descrito Miyamoto, T. y col., *Het. Chem.* **24**, 1333, 1987; Salem, M., y col., *Heterocycles* (2000) **53**, 1129; Humphries, M., Ramsden, C., *Synthesis* 985, (1999); Merchant, K., *Tet. Lett.* **41**, 3747, 2000.

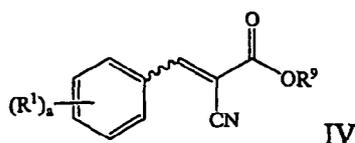
Se dispone de método para la obtención de derivados de piridina, pero sigue habiendo demanda de procesos para la obtención de compuestos de piridina que utilicen materiales de partida de bajo coste. Existe también demanda de procesos que eviten el inconveniente de la variabilidad de la reacción de Grignard.

- 15 La presente invención proporciona procesos para obtener un gran número de compuestos intermedios que pueden utilizarse para la síntesis de compuestos carboxamida-piridina de la fórmula I.

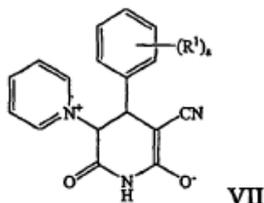
En una forma de ejecución, los métodos de la presente invención incluyen la reacción de una sal de piridinio de la fórmula:



- 20 con un compuesto acrilato de α -ciano- β -arilo de la fórmula:

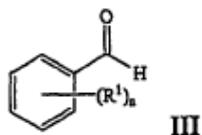


para producir un compuesto piridinio bipolar de la fórmula:

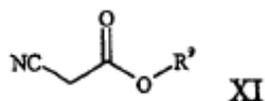


en la que X es haluro, R⁹ es alquilo inferior, a, y R¹ tienen los significados aquí definidos.

- 25 El compuesto acrilato de α -ciano- β -arilo de la fórmula IV puede obtenerse por reacción de un compuesto benzaldehído de la fórmula:



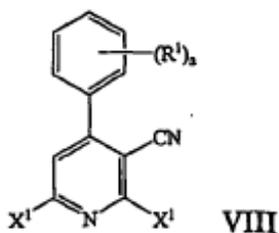
con un compuesto α -cianoéster de la fórmula:



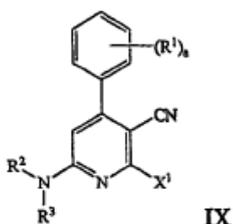
en presencia de una base, en la que a, R^1 , R^9 tienen los significados aquí definidos.

- 5 El compuesto acrilato de α -ciano- β -arilo de la fórmula IV puede obtenerse por separado (es decir, por un paso o un proceso separado) o puede obtenerse "in situ".

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII se trata con un reactivo elegido entre POCl_3 , PBr_3 y $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ para formar un compuesto cianopiridina de la fórmula:

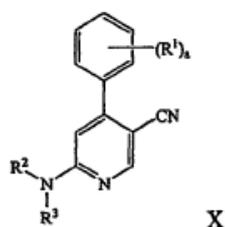


- 10 en la que X^1 es halógeno o trifluorometanosulfonato; y R^1 y a tienen los significados aquí definidos. Después, por aminación regioselectiva del compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 se obtiene un compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula:



en la que a, R^1 , R^2 , R^3 y X^1 tienen los significados aquí definidos.

- 15 Los métodos de la presente invención pueden incluir también la hidrogenación del compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto piridina trisustituida de la fórmula:



en la que a, R¹, R², y R³ tienen los significados aquí definidos.

Además, los métodos de la presente invención pueden incluir también la hidrólisis del compuesto piridina trisustituida de la fórmula X para formar el compuesto carboxamida de la fórmula I.

5 Las siguientes definiciones se aplican en general a los términos empleados en esta descripción con independencia de si dichos términos aparecen solos o en combinación.

10 “Grupo activador de acilo” indica un grupo que facilita la transferencia de un grupo acilo a un grupo funcional amina o hidroxilo. Los grupos de activación de acilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: haluros (por ejemplo cloruros, en cloruros de ácido), anhídridos y tioésteres. Otros grupos activadores de acilo son bien conocidos de los expertos y pueden encontrarse entre otros en los manuales Smith y March, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 2001 y Harrison & Harrison y col., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996).

“Alquileno” significa un resto hidrocarburo divalente saturado lineal, de uno a doce átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y similares.

15 “Aralquilo” significa un resto de la fórmula -R^bR^c, en la que R^b es un resto alquileno y R^c es un grupo arilo. Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares, siendo un grupo aralquilo preferido el bencilo.

20 El término “alquilo inferior,” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos que tienen 1-4 átomos de carbono.

El término “alcoxi inferior” significa un grupo en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes, y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

Los términos “halógeno” y “haluro” se emplean indistintamente para indicar cloro, yodo, flúor o bromo.

El término “cicloalquilo,” indica un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono.

25 El término “arilo” significa un anillo aromático insaturado, con preferencia el fenilo.

“Heterociclilo” significa un resto cíclico aromático o no aromático, que tiene un o más heteroátomos en el anillo, con preferencia uno o dos, cada uno de ellos se elige con independencia entre N, O y S(O)_m (dicho m es el número 0, 1 ó 2) y los demás átomos del anillo son C. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares.

30 “Heterociclilalquilo” significa un resto de la fórmula -R^d-R^e, en la que R^d es alquileno y R^e es heterociclilo aquí definidos.

El término “N-heterociclilo” indica un resto heterociclilo ya definido anteriormente, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo, dando por supuesto que el punto de unión del resto N-heterociclilo es a través del átomo de nitrógeno del anillo.

35 El N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo inferior, -R^a-COO-R^b (en el que R^a es un enlace o alquileno, y R^b es alquilo inferior), -N(R^c)C(=O)-alquilo inferior (en el que R^c es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo o alquilo inferior), hidroxilalquilo, ciano, -R^e-O-R^f (en el que R^e es alquileno y R^f es hidroxilalquilo), -CHO, heterociclilo de 5 ó 6 eslabones o heterociclilalquilo de 5 ó 6 eslabones.

40 El término “heterociclilo de 5 ó 6 eslabones” indica un resto heterociclilo que tiene 5 ó 6 eslabones en su anillo. Los ejemplos de restos heterociclilo de 5 ó 6 eslabones incluyen al piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piperazinilo, o piperidilo.

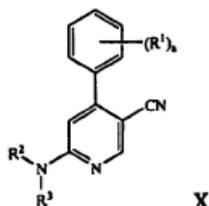
45 “Hidroxilalquilo” indica un resto alquilo, con preferencia un alquilo inferior, aquí definido, que está sustituido por uno o más grupos hidroxilo, con la condición de que no haya dos átomos de carbono que contengan más de un grupo hidroxilo. Con preferencia, un resto hidroxilalquilo es de la fórmula -R^g-OH (en la que R^g es alquileno, es decir, en la que el grupo hidroxilo está unido al átomo de carbono terminal).

Las unidades “mm Hg” y “psi” indicadas en los ejemplos 1, 15, 16 y 19 y en la descripción tienen los significados siguientes en unidades SI:

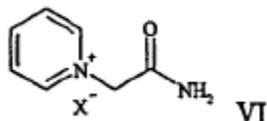
1 mm Hg = 133,322 Pa y 1 psi = 6,894757 x 10³ Pa.

Proceso de obtención de compuestos de la fórmula I

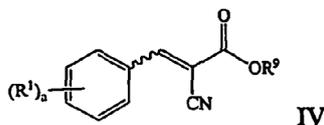
- 5 Un aspecto de la presente invención proporciona un proceso de obtención una cianopiridina sustituida por amino compuesto de la fórmula:



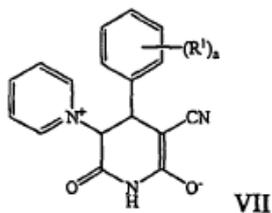
por reacción de una sal piridinio de la fórmula:



- 10 con un compuesto acrilato de α-ciano-β-arilo de la fórmula:

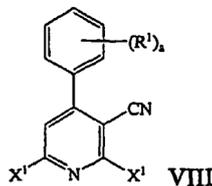


para generar un compuesto piridinio bipolar de la fórmula:

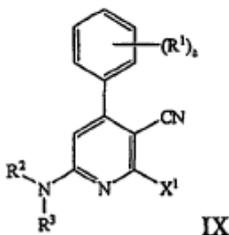


- | | | |
|----|--|---|
| 15 | en la que cada R ¹ a R ² | es con independencia alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano o alquilamino; es un número entero de 0 a 2; |
| 20 | R ³ o R ² y R ³ o R ² y R ³ juntos forman un =C(R ⁵)-R ⁶ -NR ⁷ R ⁸ ; | es hidrógeno, cicloalquilo C ₃₋₆ , aralquilo, alquilo inferior, hidroxilalquilo, -S(O) ₂ -alquilo inferior, -S(O) ₂ -Ar ¹ , N-heterocicliil-alquilo opcionalmente sustituido, -C(=O)R ³ , en el que Ar ¹ es arilo; es hidrógeno, cicloalquilo C ₃₋₆ , aralquilo o alquilo inferior; junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterocicliilo opcionalmente sustituido; |
| 25 | R ⁵ R ⁶ cada uno de R ⁷ y R ⁸ es R ⁹ X | es alquilo inferior o con preferencia hidrógeno; es alquileno o con preferencia un enlace; y con independencia hidrógeno, cicloalquilo C ₃₋₆ , aralquilo o alquilo inferior; es alquilo inferior; y es haluro. |

Después se hace reaccionar el compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII con un reactivo elegido entre POCl_3 , PBr_3 , $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$, y otros reactivos similares, ya conocidos de los expertos, para formar un compuesto cianopiridina de la fórmula:

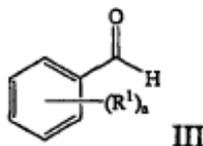


- 5 y se hace reaccionar el compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 para generar un compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula:

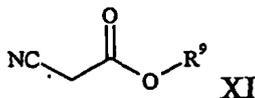


- 10 que después se hidrogena en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto cianopiridina sustituida por amino de la fórmula X, en la que a, R^1 , R^2 , y R^3 tienen los significados aquí definidos, y cada X^1 es con independencia haluro o trifluorometanosulfonato. Con preferencia, los dos X^1 son el mismo resto.

El compuesto acrilato de α -ciano- β -arilo de la fórmula IV puede obtenerse por reacción de un compuesto benzaldehído de la fórmula:

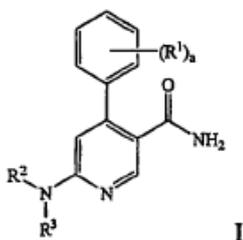


con un compuesto α -cianoéster de la fórmula:



- 15 en presencia de una base, en la que a, R^1 y R^9 tienen los significados aquí definidos. Además, el compuesto acrilato de α -ciano- β -arilo de la fórmula IV puede obtenerse y separarse antes de utilizarse para otras reacciones o bien puede emplearse y utilizarse "in situ".

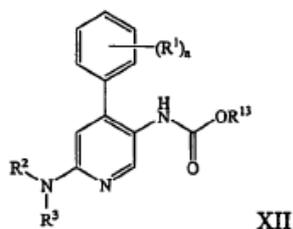
- 20 Por hidrólisis del compuesto cianopiridina sustituida por amino de la fórmula X se obtiene un compuesto carboxamida-piridina de la fórmula:



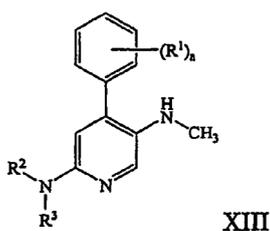
en la que a, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados aquí definidos. Tal como se ha mencionado antes, el compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I es útil como compuesto intermedio valioso para la síntesis de antagonistas de receptor de neuroquinina-1, por ejemplo los descritos en el documento WO 02/085458.

- 5 La obtención de los compuestos aminopiridina de la fórmula II, que son antagonistas conocidos del receptor de la neuroquinina-1, puede efectuarse por uno de los diversos procesos que se ilustran a continuación. Se puede apreciar que la obtención de los compuestos aminopiridina de la fórmula II a partir del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I descrita previamente son meramente ilustrativos y que el alcance de la presente invención no se limita a dichos procesos.
- 10 En una forma especial de ejecución pueden obtenerse los compuestos aminopiridina de la fórmula II a partir del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I del modo siguiente:

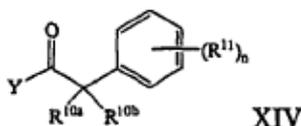
(a) la reacción del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un agente oxidante en presencia de un alcohol de la fórmula R^{13} -OH para formar el compuesto carbamato de piridina de la fórmula:



- 15 (b) la reducción del compuesto carbamato de piridina de la fórmula XII con un agente reductor para obtener el compuesto diaminopiridina de la fórmula:



(c) la reacción del compuesto diaminopiridina de la fórmula XIII con un compuesto carbonilo de la fórmula:

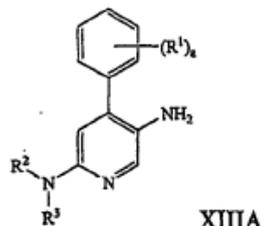


- 20 para generar el compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es $-N(CH_3)C(=O)-$; y

(d) opcionalmente la reacción del compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es $-N(CH_3)C(=O)-$, con un segundo agente reductor para obtener el compuesto aminopiridina de la fórmula II (en la que X^a es $-N(CH_3)-CH_2-$), en la que

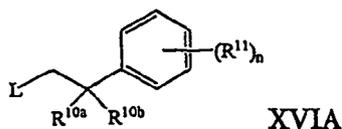
a, n, R¹, R², R³, R^{10a}, R^{10b}, y R¹¹ tienen los significados aquí definidos;
 R¹³ es alquilo inferior; y
 Y es alcóxido o un grupo activador de acilo.

5 Se puede apreciar que un compuesto de la fórmula I puede hacerse reaccionar con un agente oxidante e hidrolizarse con agua en lugar de R¹³-OH para obtener un compuesto diaminopiridina de la fórmula:



Después puede seguir derivatizándose esta diaminopiridina de la fórmula XIII A aplicando procedimientos y/o reacciones similares a los descritos en relación con los compuestos de la fórmula XIII para obtener los correspondientes compuestos de la fórmula II.

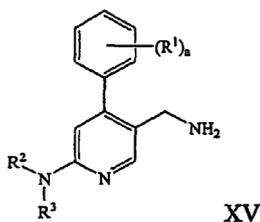
10 Algunos compuestos aminopiridina de la fórmula II pueden obtenerse a partir del compuesto diaminopiridina de la fórmula XIII A por alquilación de un compuesto aralquilo de la fórmula:



para obtener los compuestos aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es -N(H) -CH₂-, L es un grupo saliente, y R^{10a}, R^{10b}, R¹¹ y n tienen los significados aquí definidos.

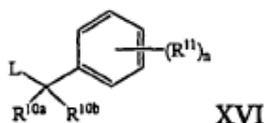
15 En otra forma de ejecución, los compuestos aminopiridina de la fórmula II pueden obtenerse a partir del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I del modo siguiente:

(a) poner en contacto el compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un agente reductor para formar un compuesto piridina sustituida por alquilamino de la fórmula:



20 y

(b) hacer reaccionar el compuesto piridina sustituida por alquilamino de la fórmula XV con un compuesto aralquilo de la fórmula:



para generar el compuesto aminopiridina de la fórmula II,

25 en la que

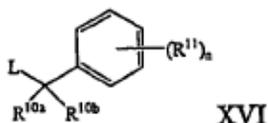
a, n, R¹, R², R³, R^{10a}, R^{10b} y R¹¹ tienen los significados aquí definidos;
L es un grupo saliente; y
X^a es -CH₂N(H)-.

- 5 Se puede apreciar que si X^a es -CH₂N(H)- o -N(H)-CH₂- en los compuestos de la fórmula II, el grupo amino de X^a puede seguir alquilándose para formar un grupo X^a sustituido, en el que X^a es -CH₂N(R^{14a})- o -N(R^{14a})-CH₂-, en el que R^{14a} es cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo o alquilo inferior. Esta alquilación puede realizarse por ejemplo con un R^{14a}-X^b correspondiente, en el que R^{14a} tiene las definiciones anteriores y X^b es un grupo saliente. Estas reacciones de alquilación ya son conocidas de los expertos y se han descrito por ejemplo en Smith y March, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed. y Harrison & Harrison y col., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8, lugar citado.

15 Como alternativa, en lugar de una reacción de alquilación puede realizarse también una reacción de aminación reductora para sustituir el grupo amino por un grupo R^{14a}. Resumiendo, una aminación reductora supone la reacción de un grupo amino X^a (dicho X^a es -CH₂N(H)- o -N(H)-CH₂-) con un grupo R^{14a} que tenga un grupo carbonilo (es decir, el correspondiente compuesto carbonilo R^{14a}) en presencia de un agente reductor, por ejemplo borhidruro sódico u otro reactivo reductor similar. Por ejemplo, si R^{14a} es un grupo etilo, el correspondiente compuesto carbonilo R^{14a} es HC(=O)CH₃, si R^{14a} es el grupo bencilo, el correspondiente compuesto carbonilo R^{14a} es HC(=O)Ph, y si R^{14a} es ciclohexano, el correspondiente compuesto carbonilo R^{14a} es la ciclohexanona. Por tanto, el correspondiente compuesto carbonilo R^{14a} indica un compuesto que tiene un grupo carbonilo dentro del resto R^{14a}, de modo que la aminación reductora produzca la sustitución del grupo R^{14a}. La reacción de aminación reductora se ha descrito también en Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., y Harrison & Harrison y col., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8.

25 Otra alternativa más consiste en la síntesis de compuestos en los que R^{14a} es un aralquilo o un alquilo inferior, que implica la acilación del resto X^a (dicho resto X^a inicial es -CH₂N(H)- o -N(H)-CH₂-) con un R¹⁵-C(=O)X^c, dicho X^c es un grupo activador de acilo, por ejemplo un haluro o un éster (es decir, -OR¹⁶, dicho R¹⁶ es un resto alquilo u otro resto hidrocarburo) y la reducción con un agente reductor apropiado, por ejemplo el LiAlH₄. Los expertos ya conocen otros agentes reductores apropiados, que se han descrito en Smith & March en *Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed. y Harrison & Harrison y col., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8, que se incorporan a la presente como referencias. Por lo tanto se incorpora un grupo R^{14a} empleando un agente acilante R¹⁵-C(=O)-X^c, cuyo grupo R¹⁵-CH₂- representa un resto R^{14a}. Por consiguiente, en estos casos R^{14a} es un homólogo metileno del resto R¹⁵.

30 En otra forma de ejecución adicional puede obtenerse algunos compuestos aminopiridina de la fórmula II a partir del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I por reacción del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un compuesto aralquilo de la fórmula:



- 35 en presencia de una base para obtener el compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que n, R^{10a}, R^{10b}, R¹¹ y L tienen los significados aquí definidos.

Otros procesos de obtención de compuestos aminopiridina de la fórmula II se encontrarán en los documentos WO 02/085458 y WO 03/011860 y EP 1 103 545.

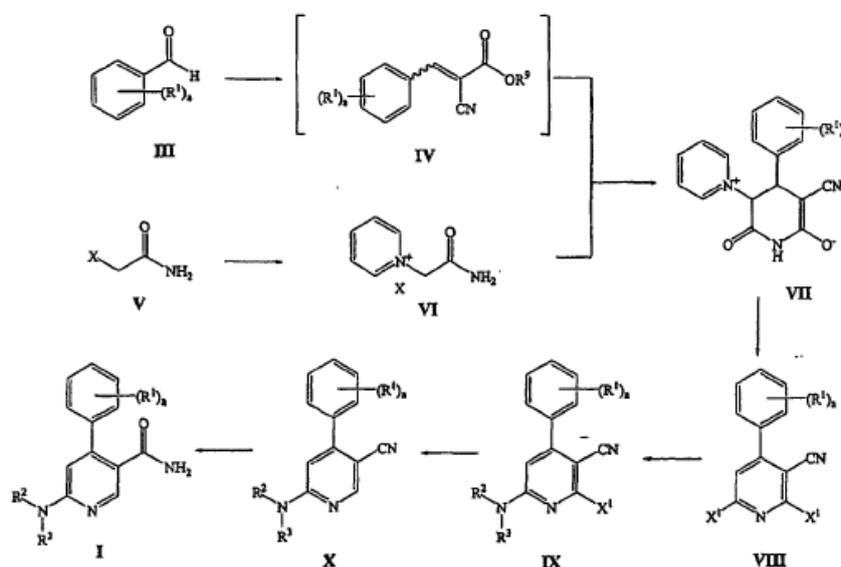
- 40 Aplicando los procesos de la presente invención se puede obtener un gran número de compuestos aminopiridinas de la fórmula II, incluyendo, pero sin limitarse a ellos:

N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida;
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁶-4-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida;
45 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-6-tiomorfohn-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida;
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida;
N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida;
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida;
50 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluor-2-metil-fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;

- 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;
 2-(3,5 bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida;
 5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-clorofenil)-6-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida; o
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Los procesos de la presente invención permiten evitar todos los inconvenientes de los métodos sintéticos convencionales, eliminando la necesidad de recurrir a materiales de partida caros y evitando la realización de una reacción de Grignard. Los procesos de obtención de compuestos de la fórmula I se describen en el esquema I.

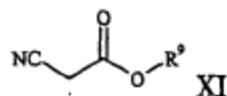
Esquema I



A lo largo de esta descripción se indican a menudo algunos procesos de síntesis para obtener los compuestos de la fórmula I mediante estructuras exactas; sin embargo, se puede apreciar que los procesos de la presente invención pueden aplicarse ampliamente a compuestos similares de la fórmula I, prestando la debida consideración a la protección y desprotección de los grupos funcionales reactivos mediante métodos estándar de química orgánica. Por ejemplo, los grupos hidroxilo, con el fin de prevenir reacciones secundarias no deseadas, algunas veces será necesario convertirlos en éteres o en ésteres antes y durante las reacciones químicas efectuadas en otros sitios de la molécula. El grupo protector de hidroxilo puede eliminarse después para recuperar el grupo hidroxilo libre. De modo similar, los grupos amino y los grupos ácido carboxílico pueden derivatizarse para protegerlos contra reacciones secundarias no deseadas. Los grupos protectores típicos y los métodos para incorporarlos y después para eliminarlos se han descrito en las anteriores referencias por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, y Harrison & Harrison y col., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996).

En lo que respecta al esquema I, la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula IV se lleva a cabo por ejemplo en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo un éter, una cetona, tolueno o un alcohol, con preferencia el metanol. La reacción se lleva a cabo a menudo en presencia de una base, con preferencia una base orgánica, por ejemplo la trietilamina. Las condiciones típicas de reacción incluye el calentamiento a reflujo de la mezcla reaccionante durante aprox. un minuto, dejando enfriar la mezcla aprox. entre 20°C y 50°C, con preferencia en torno a 25°C. Después de enfriar, se agita la mezcla reaccionante durante un tiempo de 1 a 100 horas, por ejemplo unas 66 horas. Por filtración de la mezcla reaccionante y secado del sólido con aire se obtiene un compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII.

El compuesto de la fórmula IV puede generarse por separado antes de su reacción con la sal de piridinio de la fórmula VI o puede generarse "in situ". De esta manera puede obtenerse el compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII por reacción de una sal piridinio de la fórmula VI con un compuesto benzaldehído de la fórmula III en presencia de un compuesto α-cianoéster de la fórmula:



en la que R^9 tiene el significado aquí definido. En general se lleva a cabo la reacción en presencia de un alcohol, por ejemplo un alcohol de alquilo inferior, un cicloalquil-alcohol, con preferencia el isopropanol. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente orgánico, por ejemplo un éter, un cetona, tolueno, un alcohol (con preferencia el metanol), o una mezcla de ellos. La mezcla reaccionante incluye a menudo una base orgánica, por ejemplo la trietilamina. El tiempo de reacción típico se sitúa entre 2 y 48 horas, normalmente en torno a 24 horas. La temperatura apropiada para la reacción se sitúa entre 20°C y 33°C, a menudo entre 25°C y 30°C.

De nuevo en relación con el anterior esquema I, por reacción del compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII con un reactivo elegido entre POCl_3 , PBr_3 , y $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ se obtiene un compuesto cianopiridina de la fórmula VIII. Las condiciones típicas de reacción incluyen el calentamiento de la mezcla a aprox. 105°C durante aproximadamente 72 horas. Se enfría la mezcla aproximadamente entre 20°C y 33°C, con preferencia entre 20°C y 25°C y se diluye con un disolvente orgánico, por ejemplo el cloruro de metileno. Se coloca la mezcla resultante sobre un baño de hielo y se agita durante aprox. 10 minutos. Por separación en medio acuoso y concentración de la fase orgánica se obtiene el compuesto cianopiridina de la fórmula VIII.

Después se hace reaccionar el compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 para formar un compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX. El desplazamiento de uno de los restos X^1 con el compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 se realiza normalmente en un disolvente alcohólico, por ejemplo en metanol. La temperatura de reacción se mantiene por lo general entre 0°C y 25°C, con preferencia en 18°C. Si fuera necesario, se puede emplear un baño de agua-hielo para controlar la temperatura de reacción. En una forma especial de ejecución, el compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 es la morfolina, que se añade a la mezcla reaccionante a una temperatura entre 18°C y 33°C, con preferencia entre 18°C y 22°C. Por lo general se añade la morfolina lentamente a la mezcla reaccionante, p.ej. en un periodo de adición de 10 a 60 minutos, con preferencia de 45 minutos. Se agita la mezcla reaccionante entre 20°C y 33°C, con preferencia entre 20°C y 25°C, durante aproximadamente 48 horas.

Por hidrogenación del compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX en presencia de un catalizador de hidrogenación se obtiene un compuesto cianopiridina sustituida por amino de la fórmula X. Normalmente se realiza la reacción de hidrogenación en presencia de una base, con preferencia una base orgánica, por ejemplo la trietilamina. La temperatura de la reacción de hidrogenación se sitúa por lo general entre 25°C y 45°C, con preferencia entre 20°C y 25°C. Es apropiado un gran número de catalizadores de hidrogenación para reducir el compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX. Los catalizadores preferidos para la hidrogenación se basan en metales de transición, con preferencia se basan en el metal paladio. Un catalizador de hidrogenación especialmente útil es el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ o hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (catalizador de Pearlman). La mezcla reaccionante de la hidrogenación incluye un disolvente orgánico, por ejemplo el metanol. Normalmente se agita la mezcla reaccionante con presión elevada de hidrógeno, por ejemplo de 30 psi de hidrógeno o superior, más en general con 40 psi de hidrógeno o superior. En una forma de ejecución especial, la reacción de hidrogenación se efectúa con una presión de hidrógeno comprendida entre 48,0 y 48,3 psi. Por lo general, el tiempo de reacción se sitúa entre 2 y 42 horas, a menudo en 21 horas.

A continuación se hidroliza el compuesto cianopiridina sustituida por amino de la fórmula X formándose un compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I. La hidrólisis del grupo funcional nitrilo de la fórmula X puede efectuarse en medio básico o, con preferencia, en medio ácido. Los ejemplos de ácidos útiles para la hidrólisis del grupo funcional nitrilo incluyen, pero no se limitan a: H_2SO_4 , HCl y ácido acético, empleándose normalmente para la hidrólisis el ácido H_2SO_4 . La hidrólisis puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente orgánico. La reacción de hidrólisis se realiza normalmente a una temperatura comprendida entre 50°C y 140°C, con preferencia entre 60°C y 90°C. El periodo de reacción se sitúa normalmente entre aproximadamente 2 y 22 horas, con preferencia en 12 horas.

En el esquema I se describen varias reacciones en un orden particular, pero se puede apreciar que el esquema I es un ejemplo meramente ilustrativo. Los expertos que leen la presente descripción podrán advertir fácilmente que se pueden cambiar, eliminar o combinar varios pasos de la reacción. Por consiguiente, el alcance de la presente invención incluye todas las variantes adecuadas de los pasos de reacción del esquema I. Por ejemplo, en el esquema I se describe un paso de reacción que implica la sustitución de uno de los restos X^1 del compuesto de la fórmula VIII por un compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 y la posterior hidrogenación del compuesto de la fórmula IX, seguida por la hidrólisis del grupo ciano del compuesto de la fórmula X para generar el compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I. Sin embargo, los expertos que dispongan de la descripción de la presente invención podrán reconocer

fácilmente variantes de los pasos de reacción ilustrados en el esquema I. Por ejemplo, la hidrólisis del grupo ciano puede realizarse antes de la reacción de reducción, es decir, antes de la hidrogenólisis.

En una forma especial de ejecución de la presente invención, cada R¹ es con independencia alquilo inferior, alcoxi, halógeno, ciano, o alquilamino; X¹ es halógeno; y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de ejecución de la presente invención, cada R¹ es con independencia alquilo inferior, alcoxi, halógeno, ciano y alquilamino; X¹ es cloro; y R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo o 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona varios compuestos que pueden obtenerse por una o más de las reacciones aquí descritas, tales compuestos incluyen, pero no se limitan a: 2-ciano-3-(2-metilfenil)-2-propenoato de metilo, cloruro de 1-(2-amino)-2-oxoetilpiridinio, 5'-ciano-1'-2',3',4'-tetrahidro-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar, 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina, 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)piridina, 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-morfolinil)piridina, 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridina-carboxamida, 2-cloro-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida, 2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)-3-piridina-carboxamida, 3-ciano-2,6-dicloro-4-(4-fluor-2-metilfenil)piridina, 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-tiomorfolino)piridina, 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)piridina, 4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina-3-carboxamida, 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)piridina, 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazinil)piridina, y 4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)-3-piridinacarboxamida.

Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos aminopiridina de la fórmula II que incluyen, pero no se limitan a: N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁶-4-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-6-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida, N-(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[4-(4-fluor-2-metil-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida, 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida y 2-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

Los expertos comprenderán fácilmente los objetos, ventajas y nuevas características adicionales de esta invención cuando examinen los siguientes ejemplos de la misma.

Ejemplo 1

Proceso de obtención del 4-fluor-2-metilbenzaldehído (fig. III, esquema I)

Se disuelve el 2-bromo-5-fluortolueno (37,5 ml, 56,1 g, 297 mmoles) en 500 ml de THF seco y se enfría la solución a -78°C. Se le añade entre -75 y -78°C durante 35 minutos el butil-litio en hexanos (2,5 M) (119 ml, 297 mmoles, 1,0 equiv.) y se agita la mezcla resultante a -78°C durante 20 minutos. Se le añade entre -75 y -78°C durante 26 minutos la N,N-dimetilformamida seca (27,6 ml, 26,0 g, 356 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la solución resultante a -78°C durante 60 minutos y después se deja calentar a 15°C durante 2 horas. Se añade a 15-20°C durante 5 minutos el cloruro amónico (100 g de una solución acuosa al 15,9%). Se concentra la solución por destilación fraccionada (se recogen 597 ml a 50-61°C). Se separan las fases recogidas después de la destilación. Se extrae la fase acuosa tres veces con 25 ml de éter de metilo y tert-butilo (es decir, MTBE). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se someten a destilación fraccionada (p.eb. = 54-62°C) obteniéndose 59,3 g de aceite amarillo. Se somete el aceite a destilación fraccionada (p.eb. = 60-62°C con una presión de 1,6-2,0 mm Hg), obteniéndose 28,041 g (68,4%) de un aceite incoloro.

Ejemplo 2

Proceso de obtención de 2-ciano-3-(2-metilfenil)-2-propenoato de metilo (fig. IV, esquema I)

En un matraz de 1 boca, fondo redondo y 100 ml de capacidad (equipado con varilla agitadora magnética y adaptador de N₂ seco) se introducen 11,6 ml (12,0 g, 100 mmoles) de o-tolualdehído, 8,8 ml (9,9 g, 100 mmoles) de cianoacetato de metilo y 50 ml de isopropanol. Se añade la morfolina (0,50 ml, 0,55 g, 6,3 mmoles, 6,3 % molar) y se agita la mezcla a 20-33°C durante 60 minutos. Se diluye esta mezcla con 25 ml de isopropanol. Se filtra el precipita-

do, se lava con 10 ml de isopropanol y se seca, obteniéndose 17,37 g (86,3%) del 2-ciano-3-(2-metilfenil)-2-propenoato de metilo en forma de sólido incoloro.

Ejemplo 3

Proceso de obtención del cloruro de 1-(2-amino)-2-oxoetilpiridinio (fig. VI, esquema I)

- 5 En un matraz de 4 bocas, fondo redondo y 3 l de capacidad (equipado con condensador de reflujo/adaptador de N₂ seco, agitador de paleta de Teflon perforada con vástago de vidrio, septo con termopar revestido con Teflon y tapón de Teflon) se introducen 190,76 g (2,04 moles) de 2-cloroacetamida, 2,0 l de acetato de n-butilo y 192 ml (187,8 g, 2,37 moles) de piridina seca. Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24 horas y se enfría a 25°C. Se filtra el precipitado, se lava con 500 ml de acetato de n-butilo y dos veces con 500 ml de hexanos y se seca, obteniéndose
- 10 se 324,05 g (92,0%) del cloruro de 1-(2-amino)-2-oxoetilpiridinio en forma de sólido de color beige.

Ejemplo 4

Proceso alternativo de obtención del cloruro de 1-(2-amino)-2-oxoetilpiridinio (fig. VI, esquema I)

- 15 En un matraz de presión de 2000 ml con agitador de tipo paleta se introducen 93,51 g (1,00 moles) de la 2-cloroacetamida, 300 ml de isopropanol y 82,4 ml (80,7 g, 1,02 moles) de piridina. Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 18 horas, se enfría a 25°C y se aísla el compuesto epigrafiado del modo descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 5

Proceso de obtención del 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar (fig. VII, esquema I)

- 20 En un matraz de 2 bocas, fondo redondo y 100 ml de capacidad, equipado con un condensador de reflujo, se introducen 1,726 g (10,0 mmoles) de la sal piridinio (es decir, el cloruro de 1-(2-amino)-2-oxoetilpiridinio, ver ejemplo 3 ó 4), 2,012 g (10,0 mmoles) del 2-ciano-3-(2-metilfenil)-2-propenoato de metilo (ver ejemplo 2), 20 ml de metanol y trietilamina (1,55 ml, 1,11 g, 1,10 equiv.). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1 minuto, se deja enfriar a 25°C y se agita durante 66 horas. Se filtra el precipitado, se lava sucesivamente con 10 ml de metanol, 10 ml de tolueno y 10 ml de hexanos y se seca, obteniéndose 2,734 g (89,5%) del 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-
- 25 2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar, en forma de sólido amarillo brillante.

Ejemplo 6

Proceso alternativo de obtención del 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar (fig. VII, esquema I)

- 30 En un matraz de 4 bocas y 3000 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 250 ml/adaptador de N₂ seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio y tapón) se introducen 115,6 ml (120,15 g, 1,0 moles) de o-tolualdehído, 87,9 ml (90,09 g, 1,0 moles) de cianoacetato de metilo, 172,61 g (1,0 moles) de la sal piridinio del ejemplo 3 y 2,0 l de metanol. Se introducen en el embudo de adición 153,3 ml (111,3 g, 1,1 moles) de trietilamina que se añade a la mezcla reaccionante a 20-25°C durante un período de 20 minutos. Se agita la mezcla resultante a 25-30°C durante 24 horas. Se filtra el precipitado,
- 35 se lava sucesivamente con 500 ml de metanol, 500 ml de tolueno y 500 ml de hexanos y se seca, obteniéndose 285,10 g (93,4%) del 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar, en forma de sólido amarillo brillante.

Ejemplo 7

Proceso alternativo de obtención de 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar (fig. VII, esquema I)

- 40 En un matraz de 4 bocas y 3000 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 250 ml/adaptador de N₂ seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio y tapón) se introducen 115,6 ml (120,15 g, 1,0 moles) de o-tolualdehído, 87,9 ml (99,09 g, 1,0 moles) de cianoacetato de metilo, 172,61 g (1,0 moles) de la sal piridinio del ejemplo 3, 300 ml de isopropanol y 1,7 l de metanol.
- 45 Se introducen en el embudo de decantación 153,3 ml (111,3 g, 1,1 moles) de trietilamina que se añaden a la mezcla reaccionante a 20-25°C durante un período de 24 minutos. Se agita la mezcla resultante a 25-30°C durante 24 horas. Se filtra el precipitado, se lava sucesivamente con 500 ml de metanol, 500 ml de tolueno y 500 ml de hexanos y se seca, obteniéndose 284,69 g (93,2%) del 1',2',3',4'-tetrahidro-5'-ciano-6'-hidroxi-4'-(2-metilfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar, en forma de sólido amarillo brillante. Los análisis realizados en una muestra indican: p.f. = 232-233°C (descomp.); RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 9,82 (s, 1H), 8,98 (d, 2H), 8,50 (t, 1H), 8,04 (t, 2H), 7,45 (br, 1H), 7,12 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 13 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H); RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 166,4, 163,8, 147,3, 145,8, 137,2, 137,0, 128,3, 128,1, 127,5, 126,9, 126,0,
- 50

75,3, 53,6, 19,8; IR (KBr) = 3625-3300, 3162, 3135, 3045, 2956, 2929, 2168, 1701, 1634-1600 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70,81; H, 4,95; N, 13,76; Cl, 26,95; hallado = C, 70,66; H, 5,10; N, 13,80.

Ejemplo 8

5 Proceso de obtención del 5'-ciano-1',2',3',4'-tetrahidro-6'-hidroxi-4'-(2-metil-4-fluorfenil)-2'-oxo-1,3'-bipiridinio, ion bipolar (fig. VII, esquema I).
 En un matraz de 4 bocas y 1000 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 50 ml/adaptador de N_2 seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio y tapón) se introducen 28,01 g (203 mmoles) de 4-fluor-2-metilbenzaldehído, 17,8 ml (20,1 g, 203 mmoles) de cianoacetato de metilo, 35,00 g (203 mmoles) de cloruro de N-(carbamoilmetil)-piridinio y 400 ml de metanol. Se introducen
 10 en el embudo de adición 31,1 ml (22,6 g, 223 mmoles) trietilamina que se añaden a la mezcla reaccionante a 20-25°C (baño de agua-hielo colocado de modo intermitente) a 170 rpm durante 11 min. Se agita la mezcla resultante a 25-30°C durante 24 h. Se filtra el precipitado con succión empleando un embudo de vidrio sinterizado grueso de 600 ml. Se lava el precipitado sucesivamente con 100 ml de metanol a 25°C, 100 ml de tolueno a 25°C y 100 ml de hexanos a 25°C. Se seca el sólido con aire a 25°C durante 3,5 h, obteniéndose 60,69 g (92,6%) de sólido amarillo
 15 brillante, p.f. = 236-237°C (descomp.); RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 9,84 (s, 1H), 8,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, 2H), 7,50 (br, 1H), 6,97 (br t, 7,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,5 Hz, J = 10 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,08 (br, 3H); RMN- ^{13}C (DMSO- d_6) δ = 166,3, 163,7, 161,2 (d, J = 241,9 Hz), 147,4, 145,8, 139,9, 133,4, 130,3, 128,5, 126,0, 117,4, 113,7, 75,2, 53,6, 31,4, 19,7; IR (KBr) = 3170, 3130, 3045, 2168, 1703, 1633, 1602, 1577 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$: C, 66,87; H, 4,36; F, 5,88; N, 13,00; hallado = C, 66,31; H, 4,29; F, 6,05; N, 12,72.

Ejemplo 9

Proceso de obtención de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina (fig. VIII, esquema I)
 En un matraz Parr de 300 ml se calienta a 135°C durante 10 horas una mezcla de 40,00 g (131,0 mmoles) del piridinio ion bipolar apropiado (obtenido con arreglo a los ejemplos 5, 6 ó 7) y 50,0 ml (82,3 g, 536 mmoles) de oxocloruro
 25 de fósforo. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se diluye con 75 ml de cloruro de metileno. Se vierte la solución sobre 350 g de hielo. Se emplea más cantidad de cloruro de metileno (25 ml) para facilitar la transferencia. Se agita la mezcla resultante durante 1 hora. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con 25 ml de cloruro de metileno y dos veces con 50 ml de tolueno. Se reúnen los extractos, se secan (5,0 g de Na_2SO_4) y se filtran a través de 15 g de Filtrol[®] en un embudo de vidrio sinterizado grueso de 60 ml. Se lavan el matraz y el sólido
 30 con 50 ml de tolueno. Se reúnen las aguas madres y se concentran, obteniéndose 28,70 g (83,3%) de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina en forma de sólido casi incoloro (análisis por CL = 100,7 % en peso).
 Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 129-131°C; RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 7,43 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 1,5 Hz, 8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 159,1, 153,9, 153,3, 135,3, 134,1, 131,3, 130,7, 128,8, 126,7, 124,5, 113,7, 110,3, 20,0; IR (KBr) = 3087, 2227, 1603, 1569, 1520, 1340 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$: C, 59,34; H, 3,06; N, 10,65; Cl, 26,95; hallado = C, 59,00; H, 3,05; N, 10,64; Cl, 27,76.

Ejemplo 10

Proceso de obtención de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(4-fluor-2-metilfenil)piridina (fig. VIII, esquema I)
 En un matraz Parr de 300 ml se calienta a 135°C durante 12 horas una mezcla de 55,00 g (170,1 mmoles) del piridinio ion bipolar apropiado (obtenido con arreglo a los ejemplos 5, 6 ó 7) y 65 ml (106,9 g, 697 mmoles, 4,1 equiv.) de oxocloruro
 40 de fósforo. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se diluye con 200 ml de cloruro de metileno, se vierte junto con 25 ml adicionales de cloruro de metileno sobre 450 g de hielo y se agita hasta que se funde la totalidad del hielo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa sucesivamente dos veces con 25 ml de cloruro de metileno y dos veces con 125 ml de tolueno. Se reúnen los extractos y se filtran a través de 15 g de Filtrol[®] en un embudo de
 45 vidrio sinterizado grueso de 60 ml. Se lavan el matraz y el sólido con 100 ml de tolueno. Se reúnen las aguas madres y se concentran, obteniéndose 39,70 g (83,0%) de sólido casi incoloro.
 Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 161,5-162,5°C; RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 7,32 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 5,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,5 Hz, 1H), 7,04 (dt, J = 2,5 Hz, J = 8-8,5 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 163,9 (d, J = 250 Hz), 158,0, 154,0, 153,4, 138,4 (d, J = 8,4 Hz), 130,8 (d, J = 8,8 Hz), 130,1 (d, j = 3,6 Hz), 124,6, 118,2 (d, J = 21,6 Hz), 114,0 (d, J = 21,6 Hz), 113,6, 110,4, 20,2 (d, J = 1,6 Hz); IR (KBr) = 3100, 2920, 2230, 1590, 1578, 1566, 1521, 1496 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{FN}_2$: C, 55,54; H, 2,51; F, 6,76; N, 9,97; hallado = C, 55,32; H, 2,55; F, 7,02; N, 9,78.

Ejemplo 11

55 Proceso de obtención de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)piridina (fig. VIII, esquema I)

En un matraz de 3 bocas y 2000 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 125 ml/adaptador de N₂ seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio) se introducen el dicloruro de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina en bruto (194,8 g, 0,740 moles, ver ejemplo 8) y 1100 ml de metanol. Se enfría la mezcla a 18°C. En un embudo de adición se introduce la morfolina (132,3 ml, 132,2 g, 1,52 moles) que se añade por goteo a la mezcla reaccionante durante un período de 45 minutos. Se agita la mezcla resultante a 20-25°C durante 18 horas. Se filtra el precipitado, se lava sucesivamente con 150 ml de metanol y 1000 ml de agua y se seca, obteniéndose 182,04 g (78,4%) de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)piridina en forma de sólido incoloro.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 152-154°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,35 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,68-3,66 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 158,3, 156,9, 153,0, 136,4, 135,1, 130,6, 129,5, 128,4, 126,1, 115,8, 104,7, 97,8, 66,4, 44,8, 19,7; IR (KBr) = 2966-2843, 2216, 1597, 1490 cm⁻¹.

Análisis elemental calculado del C₁₇H₁₆ClN₃O: C, 65,07; H, 5,14; N, 13,39; Cl, 11,30; hallado = C, 65,38; H, 5,28; N, 13,36; Cl, 11,65.

Ejemplo 12

Proceso de obtención de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)piridina (fig. IX, esquema I).

En un matraz de 3 bocas y 1000 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 125 ml/adaptador de N₂ seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio) se introducen el dicloruro de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina, (78,00 g, 0,296 moles) y 330 ml de metanol y se enfría la mezcla a 18°C. En un embudo de adición se introduce la 1-metilpiperazina (67,3 ml, 60,78 g, 0,607 moles) que se añade por goteo a la mezcla reaccionante a 18-22°C durante un período de 15 minutos. Después de 2 horas se siembran cristales de 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)piridina y se agita la suspensión a 20-25°C durante 18 horas más. Se añade por goteo agua (165 ml) durante 1 hora y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 3 horas. Se filtra el precipitado, se lava sucesivamente con 90 ml de una mezcla 2:1 de metanol y H₂O y 100 ml de agua y se seca, obteniéndose 74,19 g (76,6%) de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)piridina en forma de sólido beige.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 116-123°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,34 (dt, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,3-7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 7,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,71 (br m, 4H), 2,49 (br t, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 158,4, 156,9, 153,2, 136,8, 135,4, 130,9, 129,6, 128,7, 126,3, 116,2, 105,0, 97,3, 54,7, 46,3, 44,8, 20,0; IR (KBr) = 2966, 2936, 2846, 2797, 2215, 1592, 1498 cm⁻¹. Análisis elemental calculado del C₁₈H₁₉ClN₄: C, 66,15; H, 5,86; N, 17,14; Cl, 10,85; hallado = C, 66,04; H, 6,04; N, 17,11; Cl, 10,94.

Ejemplo 13

Proceso de obtención de 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(tiomorfolino)piridina (fig. IX, esquema I).

En un matraz de 3 bocas y 500 ml de capacidad (equipado con un embudo de adición de presión equilibrada de 25 ml/adaptador de N₂ seco, septo con termopar recubierto con Teflon, agitador de paleta de Teflon/vástago de vidrio) se introducen la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(4-fluor-2-metilfenil)piridina en bruto (32,44 g, 115,4 mmoles) y 300 ml de metanol. En un embudo de adición se introduce la tiomorfolina (23,0 ml, 25,0 g, 242 mmoles, 2,10 equiv.) que se añade por goteo durante un período de 22 minutos y se agita la mezcla resultante a 20-25°C durante 18 horas. Se filtra el precipitado, se lava con 30 ml de metanol y se seca, obteniéndose 35,47 g (88,4%) de la 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(tiomorfolino)piridina en forma de sólido beige.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en etanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 195,3-197,3°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,13 (dd, J = 5,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 3,0 Hz, J = 10 Hz, 1H), 6,97 (dt, J = 3,0 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,04 (br, 4H), 2,70 (br t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,25 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 163,3 (d, J = 247 Hz), 157,7, 156,2, 153,4, 138,3 (d, J = 8,5 Hz), 132,7 (d, J = 3,1 Hz), 130,5 (d, J = 8,5 Hz), 117,7 (d, J = 21,3 Hz), 116,0, 113,4 (d, J = 21,6 Hz), 105,3, 97,5, 48,1, 27,0, 20,2 (d, J = 1,6 Hz); IR (KBr) = 2219, 1594, 1581, 1502, 1489, 1448, 1432 cm⁻¹.

Análisis elemental calculado del C₁₇H₁₅ClFN₃S: C, 58,70; H, 4,35; N, 12,08; hallado = C, 58,76; H, 4,43; N, 12,04.

Ejemplo 14

Proceso de obtención de la 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina (fig. IX, esquema I).

En un matraz de 3 bocas y 1000 ml de capacidad (equipado con agitador de paleta de Teflon, septo con termopar recubierto con Teflon, adaptador de N₂ seco) se añade el Oxone[®] (56,18 g, 91,4 mmoles) a una solución de la 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(tiomorfolino)piridina (26,54 g, 76,3 mmoles) en 200 ml de NMP. Se agita la mezcla a 25°C durante 20 horas y se diluye con 800 ml de agua. Se agita la mezcla resultante a 25°C durante 30 minutos. Se filtra el precipitado, se lava varias veces con H₂O y se seca, obteniéndose 29,30 g (101,1%) de la 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina en forma de sólido incoloro.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en acetonitrilo y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 264-267°C; RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 7,30 (dd, J = 5,5-6 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 2,5 Hz, J = 10 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5-9,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,22 (br, 4H), 2,22 (s, 3H); RMN- C^{13} (DMSO- d_6) δ = 163,1 (d, J = 244 Hz), 158,2, 155,8, 152,1, 139,1 (d, J = 8,4 Hz), 133,3 (d, J = 2,9 Hz), 131,6 (d, J = 8,8 Hz), 117,6 (d, J = 21,3 Hz), 116,4, 113,6 (d, J = 21,3 Hz), 107,9, 97,5, 51,2, 44,1, 20,1; IR (KBr) 2930, 2223, 1588, 1522, 1500, 1494, 1474, 1429, 1125 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $C_{17}H_{15}ClFN_3O_2S$: C, 53,76; H, 3,98; N, 11,06; hallado = C, 53,76; H, 3,94; N, 11,06.

Ejemplo 15

Proceso de obtención de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-morfolinil)piridina (fig. X, esquema I).

10 En un matraz Parr de 300 ml se agita a 25°C durante 21 horas una mezcla de 20,00 g (63,74 mmoles) de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)piridina, 9,77 ml (7,10 g, 70,11 mmoles, 1,1 equiv.) de trietilamina, 33,9 mg de Pd(OH) $_2$ o 249 mg (0,242 mmoles, 0,379 % molar) de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón [catalizador de Pearlman, 32,2% de LOD] y 80 ml de metanol con una presión de hidrógeno de 48,0-41,3 psi. Se elimina la presión por ventilación y se diluye la mezcla con 40 ml de H $_2$ O. Se trasvasa la mezcla a un matraz de fondo redondo empleando para ello 40 ml de metanol. Se concentra la mezcla, se diluye el residuo con 80 ml de tolueno y se filtra a través de 2,0 g de Celite $^{\text{®}}$. Se lava el Celite $^{\text{®}}$ tres veces con 10 ml de tolueno. Se reúnen las aguas madres y se les añade una solución de 2,80 g (70,1 mmoles) de hidróxido sódico en 5 ml de H $_2$ O. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa (pH = 13-14) tres veces con 20 ml de tolueno. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 17,95 g de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-morfolinil)piridina en forma de sólido incoloro (análisis por CL: 91,8-93,9 % en peso) (rendimiento = 92,6-94,7%).

20 Se prepara una muestra analítica por cromatografía radial a través de gel de sílice y recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 128,5-129,7°C; RMN- H^1 (CDCl $_3$) δ = 8,48 (s, 1H), 7,35 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,28-7,26 (M, 1H), 7,16 (dd, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,68-3,66 (m, 4H), 2,25 (s, 3H); RMN- C^{13} (CDCl $_3$) δ = 159,6, 154,0, 153,1, 136,8, 135,2, 130,6, 129,2, 128,7, 126,0, 117,9, 106,3, 98,4, 66,5, 44,8, 19,7; IR (KBr) = 2967, 2892, 2853, 2210, 1593, 1503, 1444 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $C_{17}H_{17}N_3O$: C, 73,10; H, 6,13; N, 15,04; hallado = C, 73,40; H, 6,18; N, 15,03.

Ejemplo 16

Proceso de obtención de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazinil)piridina (fig. X, esquema I).

30 En un matraz Parr de 300 ml se agita a 25°C durante 10 horas una mezcla de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)-piridina (20,00 g, 61,19 mmoles), 9,38 ml (6,81 g, 67,3 mmoles, 1,1 equiv.) de trietilamina, 25,8 mg Pd(OH) $_2$ o 190 mg (0,184 mmoles, 0,300 % molar) de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón [catalizador de Pearlman, 32,2% de LOD] y 80 ml de metanol con una presión de hidrógeno de 48,3-43,0 psi. Se elimina la presión por ventilación y se diluye la mezcla con 40 ml de H $_2$ O. Se trasvasa la mezcla a un matraz de fondo redondo empleando para ello 40 ml de metanol. Se eliminan los componentes volátiles en un evaporador rotatorio a 35°C y 60-30 mm Hg. Se diluye el residuo resultante con 80 ml de tolueno y se filtra a través de un lecho de 2,0 g de Celite $^{\text{®}}$. Se lava el Celite $^{\text{®}}$ tres veces con 10 ml de tolueno. Se reúnen las aguas madres y se les añade una solución de 2,80 g (70,1 mmoles) de hidróxido sódico en 5 ml de H $_2$ O. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa (pH = 13-14) tres veces con 20 ml de tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío (evaporador rotatorio a 35°C y 30 mm Hg). Se recoge el jarabe amarillo residual en 100 ml de tolueno, se lava con HCl diluido (20,5 ml, 20 ml de H $_2$ O con 0,5 ml de HCl 12 N), se lava con 20 ml de H $_2$ O y se concentra, obteniéndose 16,85 g (94,2%) de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazinil)piridina en forma de sólido casi incoloro.

45 Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 109,5-110,4°C; RMN- H^1 (CDCl $_3$) δ = 8,46 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,72 (br t, 4H), 2,50 (t, J = 5 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); RMN- C^{13} (CDCl $_3$) δ = 159,7, 154,0, 153,4, 137,2, 135,5, 130,8, 129,3, 128,9, 126,2, 118,3, 106,6, 98,0, 54,9, 46,4, 44,7, 20,0; IR (KBr) = 3019, 2936, 2884, 2848, 2793, 2210, 1607, 1590, 1504 cm^{-1} . Análisis elemental calculado del $C_{18}H_{20}N_4$: C, 73,94; H, 6,90; N, 19,16; hallado = C, 74,04; H, 7,03; N, 18,98.

Ejemplo 17

Proceso de obtención de 5-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina (fig. X, esquema I).

50 En un matraz Parr de 300 ml se introducen la 2-cloro-3-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina en bruto (19,86 g, 52,29 mmoles), 10,9 ml (7,94 g, 78,4 mmoles, 1,50 equiv.) de trietilamina, 220 mg de Pd(OH) $_2$ o 1,62 g (1,57 mmoles, 3,0 % molar) de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón [catalizador de Pearlman, 32,2% de LOD] y 100 ml de DMF seca. Se agita la mezcla a 25°C y con una presión de H $_2$ de 48,9-43,2 psi durante 25,5 horas. Se elimina la presión por ventilación y se filtra la mezcla a través de un lecho de 5,0 g de celulosa. Se lava el lecho de celulosa con 10 ml de DMF. Se añade agua (400 ml) al líquido filtrado y se agita la mezcla resultante durante 30 minutos. Se filtra el precipitado, se lava varias veces con H $_2$ O y se seca, obteniéndose 17,52 g (97,0%)

de la 5-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina en forma de sólido ligeramente gris (grado de conversión = 97%).

En un matraz Parr de 300 ml se introducen 17,31 g de la 5-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)piridina en bruto, 7,3 ml (5,30 g, 52,4 mmoles) de trietilamina, 148 mg de Pd(OH)₂ o 1,09 g (1,05 mmoles) de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón [catalizador de Pearlman, 32,2% de LOD] y 100 ml de DMF seca. Se agita la mezcla a 25°C con una presión de hidrógeno de 42,5-28,2 psi durante 23 horas. Se elimina la presión por ventilación y se filtra la mezcla a través de un lecho de 5,0 g de celulosa. Se lava el lecho de celulosa con 10 ml de DMF. Se añade agua (400 ml) al líquido filtrado y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 30 minutos. Se filtra el precipitado, se lava varias veces con H₂O y se seca, obteniéndose 17,04 g (95,5%) de la 5-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina en forma de sólido incoloro (grado de conversión = 100%).

Se prepara una muestra analítica por recristalización en acetonitrilo y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 219,5-220,5°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 8,52 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 5,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1Hz, 1H), 4,27 (br t, 4H), 3,10 (br t, 4H), 2,24 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 163,4 (d, J = 248 Hz), 157,9, 154,4, 153,6, 138,2 (d, J = 8,0 Hz), 132,5 (d, J = 3,3 Hz), 130,7 (d, J = 8,8 Hz), 117,8 (d, J = 21,6 Hz), 117,2, 113,5 (d, J = 21,6 Hz), 107,2, 100,6, 51,6, 43,8, 20,2; IR (KBr) 2930, 2217, 1599, 1531, 1494, 1432, 1123, 1117 cm⁻¹. Análisis elemental calculado del C₁₇H₁₆FN₃O₂S: C, 59,12; H, 4,67; N, 12,17; hallado = C, 59,19; H, 4,69; N, 12,17.

Ejemplo 18

Proceso de obtención de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida (fig. I, esquema I).

Se calienta a 70°C durante 12 horas una mezcla de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-morfolinil)piridina (17,71 g), 18 ml de tolueno y 17,0 ml (33,1 g, 319 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, se enfría a temperatura ambiente y se le añaden 100 ml de H₂O fría. Se le añade acetato de etilo (100 ml) y después una solución de 25,5 g (638 mmoles) de hidróxido sódico en 50 ml de H₂O. Se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 19,14 g de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida en forma de sólido incoloro (análisis por CL: 87,7 % en peso) (rendimiento = 94,9-97%).

Se prepara una muestra analítica por filtración a través de un lecho de gel de sílice y recristalización en acetato de etilo, de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 144-145,5°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 8,93 (s, 1H), 7,36 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,6 (br, 1H), 5,1 (br, 1H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 4H), 2,15 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 168,0, 160,1, 151,8, 149,5, 139,0, 135,8, 130,7, 129,0, 128,2, 126,5, 117,6, 106,2, 66,6, 45,0, 19,8; IR (KBr) = 3462, 3300-3000, 2959, 2854, 1660, 1584, 1491, 1391 cm⁻¹. Análisis elemental calculado del C₁₇H₁₉N₃O₂: C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13; hallado = C, 68,78; H, 6,48; N, 14,11.

Ejemplo 19

Proceso de obtención de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida (fig. I, esquema I).

En un matraz Parr de 300 ml se agita a 25°C y con una presión de hidrógeno de 40,2-31,2 psi durante 21 horas una mezcla de la 2-cloro-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida (5,00 g, 15,1 mmoles), 2,31 ml (1,68 g, 16,5 mmoles, 1,1 equiv.) de trietilamina, 6,4 mg Pd(OH)₂ o 47 mg (0,0453 mmoles, 0,30 % molar) de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón [catalizador de Pearlman, 32,2% de LOD] y 50 ml de metanol. Se elimina la presión por ventilación y se filtra la mezcla a través de un lecho de 2,0 g de Celite[®] sobre un embudo de vidrio sinterizado grueso. Se lava el lecho de Celite[®] dos veces con 10 ml de metanol. Se concentra el líquido filtrado y se recoge el residuo resultante en 25 ml de tolueno y 10 ml de H₂O. Se le añade una solución de 660 mg (16,5 mmoles) hidróxido sódico en 2 ml de H₂O. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con 10 ml de tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 4,24 g de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida en forma de sólido incoloro (94,6%).

Ejemplo 20

Proceso de obtención de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)-3-piridinacarboxamida (fig. I, esquema I).

Se calienta a 70°C durante 12 horas una mezcla de la 5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazinil)piridina en bruto (16,85 g, 57,6 mmoles), 18 ml de tolueno, y 27 ml (49,7 g, 507 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla y se trata con 200 ml de H₂O fría. Se le añade acetato de etilo y después una solución de 45,6 g (1,14 moles) de hidróxido sódico en 200 ml de H₂O. Se le añade agua (200 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa varias veces con 100 ml de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose 17,55 g (98,1%) de la 4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)-3-piridinacarboxamida en forma de sólido incoloro.

Se prepara una muestra analítica por recristalización en isopropanol y por recristalización final en tolueno/hexanos y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 127,5-128,5°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 8,92 (s, 1H), 7,35 (m, J = 1,5 Hz, J = 7-8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,68 (br t, J = 5 Hz, 4H), 2,51 (t, J = 5 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 168,4, 160,2, 152,1, 149,7, 139,4, 136,0, 130,9, 129,2, 128,4, 126,7, 117,3, 106,5, 55,0, 46,4, 44,8, 20,0; IR (KBr) = 3459, 3324, 3273, 3168, 2967, 2935, 2849, 2795, 1665, 1581 cm⁻¹. Análisis elemental calculado del C₁₈H₂₂N₄O: C, 69,65; H, 7,14; N, 18,05; hallado = C, 69,76; H, 7,33; N, 17,92.

Ejemplo 21

Proceso de obtención de la 4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina-3-carboxamida (fig. I, esquema I).

- 5 En un matraz de 500 ml se calienta a 70°C durante 12 horas una mezcla de la 5-ciano-4-(4-fluor-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina (14,80 g, 42,85 mmoles), 15 ml de tolueno y 15 ml (27,6 g, 281 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla y se trata con 150 ml de H₂O fría. Se le añade por goteo a 25-30°C durante 15 minutos una solución de 22,8 g (570 mmoles) de hidróxido sódico en 200 ml de H₂O. Se filtra el precipitado, se lava con H₂O y se seca, obteniéndose 15,68 g (100,7%) de la 4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina-3-carboxamida en forma de sólido incoloro (que contiene un 2 % en peso de tolueno).
- 10 Se prepara una muestra analítica por recristalización en acetonitrilo y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 235-236°C; RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 8,38 (s, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,13 (dd, J = 6 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 7,02 (dt, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,11 (br, 4H), 3,11 (br, 4H), 2,10 (s, 3H); RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 166,9, 160,3 (d, J = 241 Hz), 155,8, 148,2, 146,3, 136,7 (d, J = 8,0 Hz), 134,6 (d, J = 2,8 Hz), 129,1 (d, J = 8,4 Hz), 121,3, 114,8 (d, J = 20,8 Hz), 110,8 (d, J = 20,8 Hz), 107,2, 49,3, 42,1, 18,7; IR (KBr) = 3446, 3324, 1372, 3147, 1663, 1608, 1575, 1496, 1399, 1121 cm⁻¹. Análisis elemental calculado del C₁₇H₁₈FN₃O₃S: C, 56,19; H, 4,99; N, 11,56; hallado = C, 56,14; H, 4,99; N, 11,88.
- 15

Ejemplo 22

Proceso de obtención de la 2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)-3-piridinacarboxamida

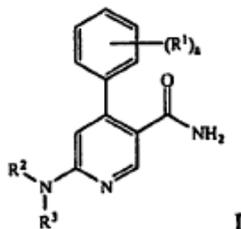
- 20 Se calienta a 100°C durante 3 horas una mezcla de la 3-ciano-2,6-dicloro-4-(2-metilfenil)piridina (15,00 g, 57,0 mmoles), y 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla y se trata con 150 ml de H₂O. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 50 ml de H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 11,99 g de sólido casi incoloro.
- 25 Se prepara una muestra analítica por recristalización en tolueno y de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 154-156°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,34 (dt, J = 1,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 5,76 (br, 1H), 5,53 (br, 1H), 2,18 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 166,0, 153,4, 150,6, 147,4, 135,4, 135,3, 130,9, 129,7, 128,5, 126,1, 124,5, 95,0, 20,4; IR (KBr) = 3391, 3303, 3167, 2360, 2350-2340, 1685, 1565, 1525 cm⁻¹. Elemental análisis elemental calculado del C₁₃H₁₀Cl₂N₂O: C, 55,54; H, 3,59; N, 9,96; hallado = C, 55,51; H, 3,57; N, 9,81.

Ejemplo 23

- 30 Proceso de obtención de la 2-cloro-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida
- 35 Se calienta a 70°C durante 120 horas una mezcla de la 2-cloro-3-ciano-4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)piridina (16,80 g, 53,5 mmoles), 15 ml de tolueno y 14,3 ml (26,2 g, 268 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla y se le añaden 160 ml de H₂O fría. Se le añade a 20-25°C el acetato de isopropilo (150 ml) y después una solución de 24,46 g (612 mmoles) de hidróxido sódico en 120 ml de H₂O. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose 16,83 g (94,8%) de sólido incoloro.
- 40 Se prepara una muestra analítica por recristalización en tolueno, formándose cristales incoloros brillantes; de ella se obtienen los resultados siguientes: p.f. = 217-219°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 7,28 (dd, 1H), 7,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,72 (br, 1H), 5,43 (br, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 167,9, 158,2, 152,4, 146,6, 138,0, 135,5, 130,6, 128,8, 128,5, 125,8, 120,8, 105,7, 66,7, 45,3, 20,3; IR (KBr) 3393, 3197, 2970, 2920, 2900, 2861, 1666, 1607, 1594, 1525 cm⁻¹. Elemental análisis elemental calculado del C₁₇H₁₈ClN₃O₂: C, 61,54; H, 5,47; N, 12,66; hallado = C, 61,65; H, 5,44; N, 12,56.

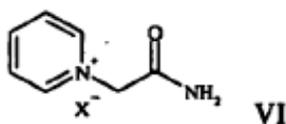
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para obtener un compuesto carboxamida-piridina de la fórmula:

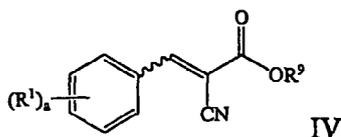


dicho método consiste en:

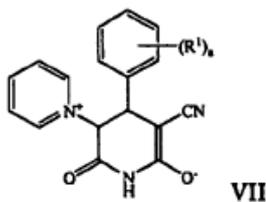
5 (a) la reacción de una sal de piridinio de la fórmula:



con un compuesto acrilato de α -ciano- β -fenilo de la fórmula:

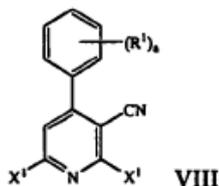


para producir un compuesto piridinio bipolar de la fórmula:



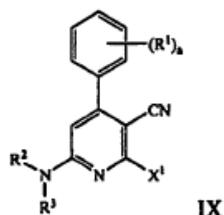
10

(b) la reacción del compuesto piridinio bipolar de la fórmula VII con un reactivo elegido entre el grupo formado por POCl_3 , PBr_3 y $(\text{F}_3\text{CSO}_2)_2\text{O}$ para formar un compuesto cianopiridina de la fórmula:

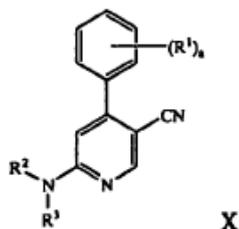


15

(c) la reacción del compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR^2R^3 se obtiene un compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula:



(d) la hidrogenación del compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto piridina trisustituida de la fórmula:



5 y (e) la hidrólisis del compuesto piridina trisustituida para formar el compuesto carboxamida de la fórmula I,

en la que:

cada R^1 es con independencia alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, ciano o (alquil C_{1-7})-amino;
a es un número entero de 0 a 2;

10 R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, alquilo C_{1-7} , hidroxilalquilo C_{1-7} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $-S(O)_2$ - Ar^1 , N-(hetero-cicli)alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^3$, en el que Ar^1 es fenilo;

R^3 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo C_{1-7} ;

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterocicilo opcionalmente sustituido;
o R^2 y R^3 juntos forman un $=C(R^5)-R^6-NR^7R^8$;

15 en el que

R^5 es alquilo C_{1-7} o hidrógeno;

R^6 es alquilenos C_{1-12} o un enlace y

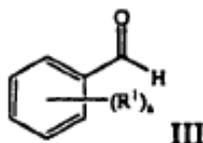
cada uno de R^7 y R^8 es con independencia hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo C_{1-7} ;

R^9 es alquilo C_{1-7} ;

20 X^1 es haluro o trifluorometanosulfonato; y

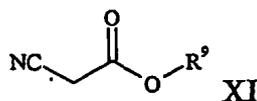
X es haluro.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto acrilato de α -ciano- β -fenilo de la fórmula IV se obtiene por reacción de un compuesto benzaldehído de la fórmula:



25

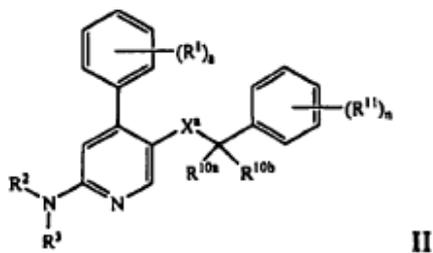
con un compuesto α -cianoéster de la fórmula:



en presencia de una base, en la que R^1 , a y R^9 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

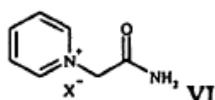
30 3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el compuesto acrilato de α -ciano- β -fenilo de la fórmula IV se obtiene "in situ".

4. El proceso según la reivindicación 2, en el que la base es la morfolina.
5. El proceso según la reivindicación 2, en el que dicho paso de obtención del compuesto α -cianoéster consiste en realizar la reacción en un disolvente alcohólico.
- 5 6. El proceso según la reivindicación 5, en el que el disolvente alcohólico es el isopropanol, metanol o una mezcla de ambos.
7. El proceso según la reivindicación 2, en el que la temperatura de reacción de dicho paso de obtención del compuesto α -cianoéster se sitúa entre 20°C y 33°C.
8. El proceso según la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción de dicho paso de obtención del compuesto piridinio bipolar consisten en un disolvente de reacción y la presencia de una base orgánica.
- 10 9. El proceso según la reivindicación 8, en el que el disolvente de reacción es un éter, una cetona, tolueno, un alcohol o una mezcla de ellos.
10. El proceso según la reivindicación 9, en el que el alcohol es el metanol.
11. El proceso según la reivindicación 8, en el que la base orgánica es la trietilamina.
12. El proceso según la reivindicación 1, en el que X1 es cloruro.
- 15 13. El proceso según la reivindicación 12, en el que el reactivo para obtener el compuesto ciano-piridina es el oxiclorigenato de fósforo.
14. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto amina se elige entre el grupo formado por la morfolina, 1-metilpiperazina y tiomorfolina.
15. El proceso según la reivindicación 14, en el que el compuesto amina es la morfolina.
- 20 16. El proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador de hidrogenación es el Pd(OH)₂.
17. El proceso según la reivindicación 1, en el que dicho paso de hidrólisis consiste en poner en contacto el compuesto piridina trisustituida con un ácido.
18. El proceso según la reivindicación 17, en el que el ácido se elige entre el grupo formado por el H₂SO₄, HCl y ácido acético.
- 25 19. El proceso según la reivindicación 18, en el que el ácido es el H₂SO₄.
20. El proceso según la reivindicación 1, en el que cada R1 es con independencia alquilo C1-7, alcoxi C1-7, halógeno, ciano o (alquil C1-7)-amino.
21. El proceso según la reivindicación 20, en el que R2 y R3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido.
- 30 22. El proceso según la reivindicación 21, en el que R2 y R3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolin-4-ilo, 4-metil-piperazina-1-ilo o 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo.
23. El proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto carboxamida-piridina es:
 4-(2-metilfenil)-6-(4-morfolinil)-3-piridinacarboxamida;
 4-(4-fluor-2-metilfenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)piridina-3-carboxamida; o
 35 4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazinil)-3-piridinacarboxamida.
24. Un proceso de obtención de un compuesto aminopiridina de la fórmula:

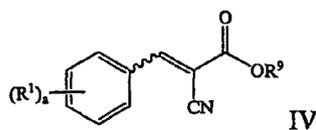


dicho proceso consiste en:

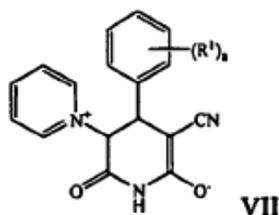
(a) la reacción de una sal de piridinio de la fórmula:



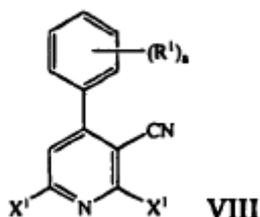
5 con un compuesto acrilato de α-ciano-β-fenilo de la fórmula:



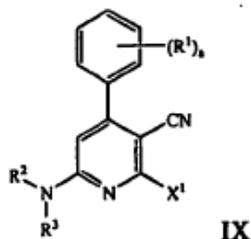
para producir un compuesto piridinio bipolar de la fórmula:



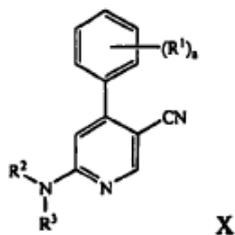
10 (b) la reacción del compuesto piridinio bipolar con un reactivo elegido entre el grupo formado por POCl₃, PBr₃ y (F₃CSO₂)₂O para formar un compuesto cianopiridina de la fórmula:



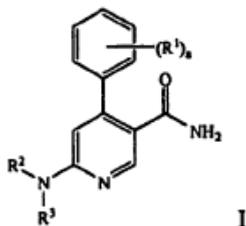
(c) la reacción del compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR²R³ para obtener un compuesto piridina tetrasustituída de la fórmula:



(d) la hidrogenación del compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto piridina trisustituida de la fórmula:



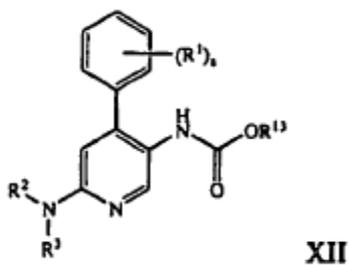
5 (e) la hidrólisis del compuesto piridina trisustituida para formar el compuesto carboxamida-piridina de la fórmula:



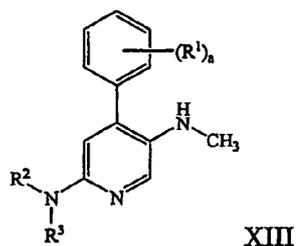
(f)

(i)

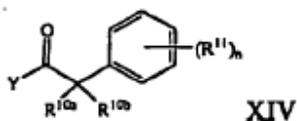
10 (a) la puesta en contacto del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un agente oxidante en presencia de un alcohol de la fórmula $R^{13}-OH$ para formar el compuesto carbamato de piridina de la fórmula:



(b) la reducción del compuesto carbamato de piridina de la fórmula XII con un agente reductor para obtener el compuesto diaminopiridina de la fórmula:



(c) la reacción del compuesto diaminopiridina de la fórmula XIII con un compuesto carbonilo de la fórmula:

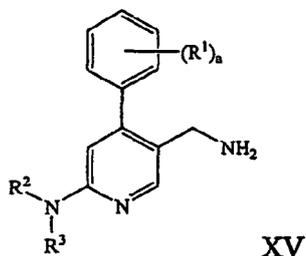


para generar el compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es -N(CH₃)C(=O)-; y

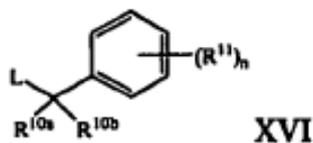
5 (d) opcionalmente la reacción del compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es -N(CH₃)-C(=O)-, con un segundo agente reductor para obtener el compuesto aminopiridina de la fórmula II (en la que X^a es -N(CH₃)-CH₂-), o

(ii)

10 (a) la puesta en contacto del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un agente reductor para formar un compuesto piridina sustituida por alquilamino de la fórmula:

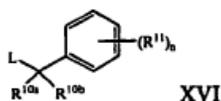


(b) la reacción compuesto piridina sustituida por alquilamino de la fórmula XV con un compuesto aralquilo de la fórmula:



15 para generar el compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es -CH₂N(H)-; o

(iii) la reacción del compuesto carboxamida-piridina de la fórmula I con un compuesto aralquilo de la fórmula:



en presencia de una base para generar el compuesto aminopiridina de la fórmula II, en la que X^a es -C(=O)N(H)-;

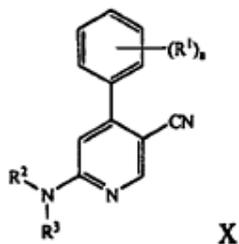
en las que:

- 5 cada R¹ es con independencia alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, ciano o (alquil C₁₋₇)-amino; a es un número entero de 0 a 2;
 R² es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, -S(O)₂-alquilo C₁₋₇, -S(O)₂-Ar¹, N-(hetero-ciclil)alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, -C(=O)R³, en el que Ar¹ es fenilo;
 R³ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo o alquilo C₁₋₇;
 10 o R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;
 o R² y R³ juntos forman un =C(R⁵)-R⁶-NR⁷R⁸;
 en el que
 15 R⁵ es alquilo C₁₋₇ o hidrógeno;
 R⁶ es alquileo C₁₋₁₂ o un enlace y
 cada uno de R⁷ y R⁸ es con independencia hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo o alquilo C₁₋₇;
 R⁹ es alquilo C₁₋₇;
 20 cada uno de R^{10a} y R^{10b} es con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₇, o R^{10a} y R^{10b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₆;
 cada R¹¹ es con independencia haluro, trifluormetilo, alcoxi C₁₋₇ o ciano, o dos restos R¹¹ juntos forman un -CR^w=CR^x-CR^y=CR^z-, en el que cada uno de R^w, R^x, R^y y R^z se elige con independencia entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇, con la condición de que por lo menos dos de R^w, R^x, R^y, y R^z sean
 25 hidrógeno;
 R¹³ es alquilo C₁₋₇;
 n es un número entero de 0 a 5;
 Y es un alcóxido C₁₋₇ o un grupo activador de acilo;
 X^a es -C(=O)N(R¹⁴)-, -R¹⁶-N(R¹⁴)-, -N(R¹⁴)C(=O)- o -N(R¹⁴)-R¹⁶-,
 30 en los que
 R¹⁴ es hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, aralquilo o alquilo C₁₋₇; y
 R¹⁶ es alquileo C₁₋₁₂;
 X¹ es haluro o trifluorometanosulfonato; y
 X es haluro.

35 25. El proceso según la reivindicación 24, en el que el compuesto aminopiridina de la fórmula II es:

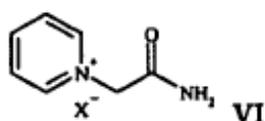
- N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-[metil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-4-o-tolil-nicotinamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-morfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-tiomorfolin-4-il-4-o-tolil-nicotinamida;
 40 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-(1-oxo-1λ⁶-4-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-nicotinamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-6-tiomorfolin-4-il)-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N-metil-6-piperazin-1-il-4-o-tolil-nicotinamida;
 N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-metil-4-o-tolil-nicotinamida;
 45 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluor-2-metil-fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-[6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-isobutiramida;
 50 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(6-morfolin-4-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-6-dimetilamino-piridin-3-il]-isobutiramida;
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-N-(6-piperazin-1-il-4-o-tolil-piridin-3-il)-isobutiramida; o
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-4-o-tolil-piridin-3-il]-N-metil-isobutiramida.

26. Un proceso de obtención de un compuesto cianopiridina sustituida por amino de la fórmula:

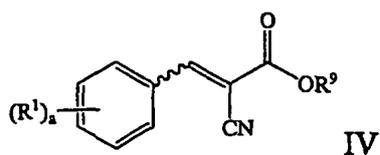


dicho método consiste en:

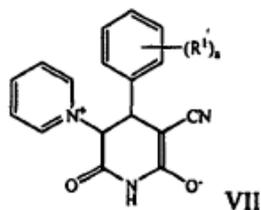
(a) la reacción de una sal de piridinio de la fórmula:



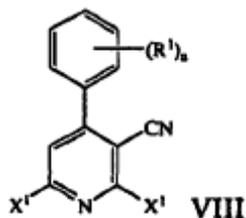
5 con un compuesto acrilato de α-ciano-β-fenilo de la fórmula:



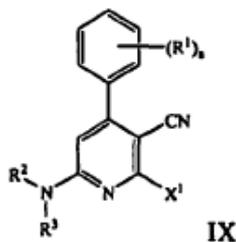
para producir un compuesto piridinio bipolar de la fórmula:



10 (b) la reacción del compuesto piridinio bipolar con un reactivo elegido entre el grupo formado por POCl₃, PBr₃ y (F₃CSO₂)₂O para formar un compuesto cianopiridina de la fórmula:



(c) la reacción del compuesto cianopiridina de la fórmula VIII con un compuesto amina de la fórmula HNR²R³ para obtener un compuesto piridina tetrasustituída de la fórmula:

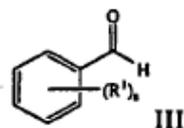


y (d) la hidrogenación del compuesto piridina tetrasustituida de la fórmula IX en presencia de un catalizador de hidrogenación para formar un compuesto cianopiridina sustituida por amino,

en las que

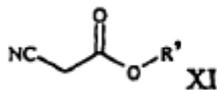
- 5 cada R^1 es con independencia alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halógeno, ciano o (alquil C_{1-7})-amino; a es un número entero de 0 a 2;
- R^2 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-7} , $-S(O)_2$ - Ar^1 , N-(hetero-cicli)alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^3$, en el que Ar^1 es fenilo;
- 10 R^3 es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo C_{1-7} ;
- o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un N-heterocicli opcionalmente sustituido;
- o R^2 y R^3 juntos forman un $=C(R^5)-R^6-NR^7R^8$;
- en el que
- 15 R^5 es alquilo C_{1-7} o hidrógeno;
- R^6 es alquileo C_{1-12} o un enlace y
- cada uno de R^7 y R^8 es con independencia hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo o alquilo C_{1-7} ;
- 20 R^9 es alquilo C_{1-7} ;
- X es haluro; y
- X^1 es haluro o trifluorometanosulfonato.

27. El proceso según la reivindicación 26, en el que el compuesto acrilato de α -ciano- β -fenilo de la fórmula IV se obtiene por reacción de un compuesto benzaldehído de la fórmula:



25

con un compuesto α -cianoéster de la fórmula:



en presencia de una base, en las que R^1 , a y R^9 tienen los significados definidos en la reivindicación 26.

- 30 28. El proceso según la reivindicación 26, en el que el compuesto acrilato de α -ciano- β -fenilo de la fórmula IV se obtiene "in situ".
29. El proceso según la reivindicación 26, en el que la base es la morfolina.
30. El proceso según la reivindicación 26, en el que dicho paso de obtención del compuesto α -cianoéster consiste en realizar la reacción en un disolvente alcohólico.
- 35 31. El proceso según la reivindicación 30, en el que el disolvente alcohólico es el isopropanol, metanol, o una mezcla de ambos.

32. El proceso según la reivindicación 26, en el que el compuesto cianopiridina sustituida por amino es:

5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-morfolinil)piridina; o
5-ciano-4-(2-metilfenil)-2-(4-metilpiperazinil)piridina.