

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 361**

51 Int. Cl.:
C07D 211/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04076158 .7**
96 Fecha de presentación: **18.05.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1506961**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2005**

54 Título: **Procedimientos para resolver los estereoisómeros de piperdil-acetamida**

30 Prioridad:
22.05.1997 US 861988

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

73 Titular/es:
**CELGENE CORPORATION
7 POWDER HORN DRIVE
WARREN, NJ 07059, US**

72 Inventor/es:
**Khetani, Vikram;
Luo, Yalin y
Ramaswamy, Sowmianarayanan**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 381 361 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para resolver los estereoisómeros de piperidil-acetamida

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a nuevos procedimientos para la resolución de estereoisómeros de la piperidil-acetamida

Antecedentes de la invención

10 Se ha encontrado un uso de las piperidinas sustituidas en el tratamiento de muchos trastornos del sistema nervioso. Por ejemplo, se ha usado el metil-fenidato para tratar pacientes con trastorno de déficit de atención (ADD), el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y la disminución cognitiva en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y complejo relacionado con el SIDA (ARC). (Véase, por ejemplo, Greenhill, *Child & Adol. Psych. Clin N.A.*, 1995, y Brown, *Intl. J. Psychl. Med.* 1995, 25, 21).

15 Muchas vías sintéticas actualmente disponibles para el metil-fenidato y otras piperidinas sustituidas implican la preparación de mezclas racémicas (Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 2.507.631, de Hartmann y otros, y la Patente de EE.UU. 2.957.880, de Rometsch y otros). Hay, sin embargo, una serie de desventajas asociadas con las mezclas racémicas de tales fármacos. La administración actual de metil-fenidato racémico, con frecuencia da como resultado notables efectos secundarios tales como anorexia, pérdida de peso, insomnio, vértigo y disforia. Además, el metil-fenidato racémico produce un efecto eufórico cuando se administra de forma intravenosa o mediante inhalación y, por eso, acarrea un alto potencial para el abuso de sustancias en los pacientes.

20 Las Patentes de EE.UU. n.ºs 2.507.631 y 2.957.880 divulgan procedimientos de síntesis en los que el metil-fenidato, alternativamente conocido como α -piperid-2-il-fenilacetato de metilo, se prepara mediante un procedimiento multietapas en el que la 2-cloropiridina y el fenilacetoneitrilo se acoplan inicialmente para formar α -pirid-2-il-fenilacetoneitrilo. El α -pirid-2-il-fenilacetoneitrilo resultante se hidrata luego en presencia de ácido para producir α -pirid-2-il-fenilacetamida que, a su vez, es o bien: (a) hidrogenado catalíticamente para producir α -pirid-2-il-fenilacetamida y se convierte luego en α -piperid-2-il-fenilacetato de metilo, o (b) se convierte en α -pirid-2-il-fenilacetato de metilo que, a su vez, se hidrogena para producir α -piperid-2-il-fenilacetato de metilo.

25 En la primera realización de la Patente de EE.UU. n.º 2.507.631 y en el procedimiento descrito en la Patente de EE.UU. n.º 2.975.880, la α -piperid-2-il-fenilacetamida se separa primero en los racematos diastereoméricos *treo* y *eritro*. Esto se lleva a cabo mediante la evaporación del disolvente utilizado en la hidrogenación (es decir, ácido acético), la adición de hidróxido de sodio para precipitar la α -piperid-2-il-fenilacetamida exenta de base, la recristalización de esta amida en acetato de etilo, y la cristalización preferencial de la forma *eritro* haciendo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución etanólica de la amida.

30 El racemato *eritro* aislado se resuelve luego mediante la formación de la sal *l*-tartrato, se realizan recristalizaciones repetidas de esta sal en etanol al 96% hasta que se obtiene una rotación constante, y la forma *l-eritro* de la α -piperid-2-il-fenilacetamida se precipita con hidróxido de sodio. La forma *l-eritro* de la α -piperid-2-il-fenilacetamida así obtenida, se dice que va a ser sometida a epimerización para producir el deseado diastereómero *d-treo* de la α -piperid-2-il-fenilacetamida mediante el tratamiento con hidróxido de potasio 6 M. Según el procedimiento descrito, la α -piperid-2-il-fenilacetamida así obtenida se convierte en el *d-treo* α -piperid-2-il-fenilacetato de metilo mediante hidrólisis y esterificación.

35 En la técnica ha surgido alguna duda de si los procedimientos divulgados en las Patentes de EE.UU. n.ºs 2.507.631 y 2.957.880 producen, en efecto, el deseado isómero *d-treo*. En efecto, en la disertación de J.R. Soares, "Stereochemical Studies On Potential Central Nervous System Active Agents and Studies On The Chemistry Of Some 3-Benzoylpiperidines" 1971, Columbia University Ph. D, página, 115, describe que "todos los intentos para epimerizar las *eritro*-amidas resueltas a las correspondientes *treo*-amidas mediante el procedimiento perfilado en [la Patente de EE.UU. 2.957.880.] fallaron completamente".

40 En cualquier caso, el procedimiento sintético descrito en las Patentes de EE.UU. n.ºs 2.507.631 y 2.957.880 es despilfarrador, ya que implica descartar el racemato *d-treo* de la α -piperid-2-il-fenilacetamida que se aísla siguiendo la etapa de recristalización y que, típicamente, representa aproximadamente el 25% del producto de acetamida, obtenido por hidrogenación.

45 En consecuencia, en la técnica persiste la necesidad de procedimientos sintéticos alternativos para la preparación del metil-fenidato y otras piperidinas sustituidas. En particular, hay una necesidad de procedimientos sintéticos que no requieren separar y descartar los estereoisómeros *treo* procedentes del producto de la reacción de hidrogenación.

Objetos de la invención

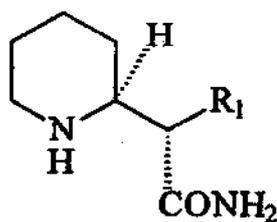
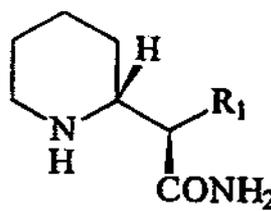
Es un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para la preparación de piperidinas sustituidas.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar procedimientos que proporcionen productos intermedios sintéticos y, de aquí, productos que tienen una alta pureza óptica.

- 5 Es otro objeto más proporcionar procedimientos que actúen más eficazmente que los procedimientos descritos por la técnica anterior.

Resumen de la invención

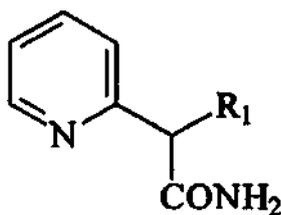
- Estos y otros objetos se cumplen mediante la presente invención, que proporciona procedimientos para preparar piperidil-acetamidas. En realizaciones preferidas, los procedimientos de la invención comprenden hacer reaccionar estereoisómeros *d,l*-*treo* piperidil-acetamida que tienen las fórmulas generales IIa y IIb:

**IIa***l*-*treo***IIb***d*-*treo*

- (R₁ = arilo que tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 28 átomos de carbono) con ácido dibenzoil-D-tartárico en un disolvente orgánico, formando por ello sales de ácido de los estereoisómeros *d*-*treo*, preferentemente con respecto a los estereoisómeros *l*-*treo*. Las sales de ácido resultantes se hacen reaccionar luego con una base acuosa para formar la correspondiente piperidil-acetamida que, a continuación, se convierte en un correspondiente éster.

Descripción detallada de la invención

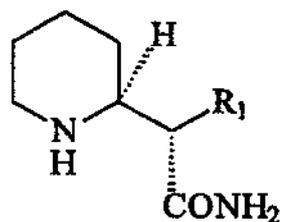
- La presente invención proporciona nuevos procedimientos para la síntesis estereoselectiva de una diversidad de estereoisómeros de la piperidina 2-sustituida. En un aspecto, la invención está dirigida a métodos sintéticos que implican la hidrogenación de piridinas que tienen la fórmula I:

**I**

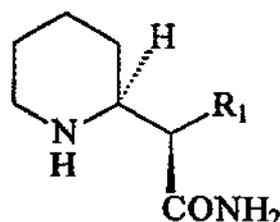
- en la que R₁ es un arilo que tiene aproximadamente 6 a aproximadamente 28 átomos de carbono. Los grupos arilo, según se usan en el presente documento, son grupos aromáticos que contienen una nube de electrones π deslocalizados. Tales grupos aromáticos puede estar sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como, por ejemplo, halo, alquilo, arilo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, y cicloalquilo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, xililo, clorofenilo, fluorometilfenilo, trifluorofenilo, y bromofenilo. Se prefieren los grupos fenilo.

- Esta hidrogenación se puede efectuar por cualquiera de las numerosas técnicas conocidas en la técnica. Una técnica de hidrogenación preferida implica hacer reaccionar la piridina con hidrógeno gas, en presencia de un catalizador adecuado, en un ácido alcanoico que tiene 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono. La hidrogenación, preferiblemente, transcurre a 25°C y 275,8 kPa (40 psi). Los catalizadores representativos contienen platino, prefiriéndose en particular el óxido de platino. Un ácido alcanoico preferido es el ácido acético.

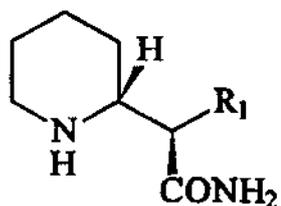
La hidrogenación de la piridina I proporciona una mezcla de diastereómeros de la piperidina IIa-d:



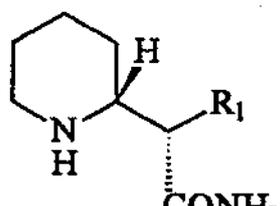
IIa
l-treo



IIc
d-eritro



IIb
d-treo



II d
l-eritro

Según la presente invención, esta mezcla se trata con una base orgánica en un disolvente orgánico para epimerizar los estereoisómeros *eritro* en las formas *treo*. La epimerización puede, por ejemplo, efectuarse en un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, usando un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de potasio. En realizaciones preferidas, la epimerización se efectúa a 70°C en un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, usando dos equivalentes de un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butóxido de potasio.

La composición resultante, que consistirá predominantemente en los estereoisómeros *d,l-treo* de piperidil-acetamida, se hace reaccionar con ácido dibenzoil-D-tartárico en un disolvente orgánico, formando por ello sales de ácido de los estereoisómeros *d-treo*, preferentemente con respecto al estereoisómero *l-treo*. Los grupos alquilo según la invención son hidrocarburos que son lineales, ramificados o cíclicos. Tales hidrocarburos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, tales como, por ejemplo, grupos halo, hidroxilo, alcoxi, y carboxi. Grupos alquilo de ejemplo incluyen grupos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, acetilo, trifluorometilo, clorometilo, y hexilo. Solventes de ejemplo incluyen alcoholes, alcanosatos de alquilo (p.e. acetato de etilo), cetonas (p.e. acetonas), y éteres (p.e. tetrahydrofurano, dioxano). Solventes preferidos son alcoholes que tienen 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo compuestos de cadena lineales y ramificados, tales como etilo, propilo y terc-butilo alcohol, con isopropanol, siendo particularmente preferido. La reacción de los estereoisómeros de la piperidil-acetamida con agentes de resolución de ácidos se lleva a cabo preferiblemente agitando a temperatura ambiente.

Las sales de ácido obtenidas a través de la resolución, típicamente, se disuelven en agua y se tratan con una base acuosa tal como carbonato, bicarbonato, o hidróxido para precipitar la correspondiente piperidil-amida exenta de base en forma sustancialmente pura. Luego se pueden hacer reaccionar con un alcohol que tiene, por ejemplo, 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono en presencia de ácido para formar el correspondiente éster.

Los objetivos, las ventajas y los rasgos novedosos adicionales de la presente invención llegarán a ser evidentes para los expertos en la materia tras el examen de los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos.

Ejemplo 1

Preparación del hidrocloreto del *d-treo*-metil-fenidato mediante la separación diastereomérica y resolución de la *d,l-eritro*-amida (Ejemplo comparativo)

A. α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida

Materiales:

2-cloropiridina (99%) 286 g (2,50 moles)

Cianuro de bencilo (98%) 314 g (2,62 moles)

	Amida de sodio (90%)	217 g (5,00 moles)
	Tolueno	0,98 + 0,17 l
	Agua	0,87 l
	Acetato de etilo	0,43 l
5	Hexanos	1,56 + 1,95 l
	Salmuera	0,43 l

Procedimiento:

Se cargó un reactor multi-bocas de vidrio, de 5 l, con 2-cloropiridina, cianuro de bencilo, y tolueno (0,98 l). Se añadió polvo de amida de sodio durante un periodo de 1 h, a través de un embudo de adición de sólidos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se enfrió luego la reacción a ~10°C, y se calmó con 0,87 l de agua. Se añadió acetato de etilo (0,43 l) para solubilizar el producto precipitado. La capa orgánica se separó y se lavó una vez con 0,43 l de salmuera. Se separó el disolvente de la capa orgánica en un rotavapor, y se añadió al residuo resultante tolueno (0,17 l), seguido de hexanos (1,56 l). La suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con hexanos (1,95 l) y se secó para dar 441 g de α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrilo como cristales marrón claro (rendimiento del 90%, basado en la 2-cloropiridina)

B. α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida

Materiales:

	α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrilo	441 g (2,27 moles)
20	H ₂ SO ₄ concentrado	0,55 l
	Agua	1,63 l
	NaOH al 50%	1,27 l

Procedimiento:

Se cargó el reactor con H₂SO₄ concentrado, y se enfrió a ~10°C. Se añadió, en porciones α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrilo (procedente del Ejemplo 1.A), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfrió luego la mezcla de reacción a 10°C, momento en el cual se añadió agua. Luego se añadió el NaOH hasta un pH de 12, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Los cristales resultantes se filtraron, y la torta del filtro se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 482 g (100%) de α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida.

El NaOH se puede sustituir por NH₄OH para ajustar el pH a 12. Una ventaja de usar NH₄OH es que el subproducto que se forma (sulfato de amonio) es más soluble en agua que el subproducto (sulfato de sodio) formado cuando se usa NaOH como base. Por eso, es menos probable que los cristales del producto se contaminen con sales inorgánicas.

C. *d,l*-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida

Materiales:

	α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida	482 g (2,27 moles)
	Óxido de platino (PtO ₂)	8,06 g
	Ácido acético	1,68 + 4,13 l
	Celite	500 + 250 g
40	Acetato de etilo	3,10 + 0,62 + 2,07 + 2,07 + 4,13 + 0,21 l
	Agua	4,13 + 1,03 + 2,07 l
	NaOH al 50%	0,56 l

Procedimiento:

Se cargó el reactor con α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida (procedente del Ejemplo 1.B), ácido acético (1,68 l) y PtO₂. Se llenó luego el reactor con hidrógeno gas, y se presurizó a 413,7 kPa (60 psi). Se hidrógeno la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite (500 g) para separar los cristales, y la almohadilla de Celite se lavó con ácido acético (4,13 l). Se concentró el filtrado a presión reducida. Se lavó el residuo con acetato de etilo (3,10 l) y se agitó durante 2 h. Los cristales resultantes (primera cosecha) se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (0,62 l) y se secaron. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió al residuo acetato de etilo (2,07 l) y se agitó durante 2 horas. Los cristales resultantes (segunda cosecha) se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (2,07 l), y se secaron. Los cristales procedentes de la primera y segunda cosecha se combinaron y se disolvieron en agua (4,13 l), se filtró a través de una almohadilla de Celite (250 g), y la almohadilla de Celite se lavó con agua (1,03 l). El filtrado resultante se enfrió a 10°C, seguido de la adición de NaOH al 50% hasta que el pH de la mezcla fue 13 y amina libre cristalizó. Se filtraron los cristales, se lavaron con agua (2,07 l), y se secaron para dar 297 g (60%) de *d,l-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida*.

D. *l-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida*

15 Materiales:

<i>d,l-eritro-α-fenil-α-piperidil-(2)-acetamida</i>	297,2 g (1,361 moles)
Ácido D(-)-tartárico	204,3 g (1,361 moles)
Metanol	7,13 + 7,13 l
Agua	2,0 l
20 NaOH al 50%	0,1 l

Procedimiento

Se añadió ácido D(-)-tartárico disuelto en metanol (7,13 l) a una solución agitada de *d,l-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida* (procedente del Ejemplo 1.C), disuelta en metanol (7,13 l). La solución clara resultante se agitó durante 16 h, por lo que la sal de tartrato de la *l-eritro- α -acetamida* cristalizó. Se filtraron los cristales, se lavaron con metanol y se secaron. Esta sal de tartrato se disolvió en agua y se añadió NaOH al 50% hasta un pH de 12, por lo que precipitó la base libre. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron para dar 119 g (40%) de la *l-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida*.

E. *d-treo- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida*

Materiales:

30 <i>l-eritro-α-fenil-α-piridil-(2)-acetamida</i>	119 g (0,544 moles)
t-butóxido de potasio (95%)	141,5 g (1,198 moles)
Tolueno	3,57 l
Agua	0,60 + 0,30 + 1,20 l
HCl concentrado	0,24 + 0,12 l
35 NaOH al 50%	0,14 l

Procedimiento:

Una mezcla de *l-eritro- α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida* (procedente del Ejemplo 1.D), t-butóxido de potasio y tolueno, se calentó a 70°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de una lenta adición de agua (0,6 l). Se añadió HCl concentrado (0,24 l) a esta mezcla resultante, y se agitó durante 0,5 horas. Se separaron las capas, y la capa orgánica de arriba se lavó con una solución preparada de HCl concentrado (0,12 l) y agua (0,30 l). Las capas acuosas combinadas se enfriaron a 10°C, y se añadió NaOH al 50% hasta un pH de 12, por lo que precipitó la base libre. Se filtraron los cristales, se lavaron con agua (1,20 l), y se secaron para dar 101 g (85%) de *d-treo- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida*.

F. Hidrocloruro de *d-treo-metil-fenidato*

45 Materiales:

	<i>d</i> - <i>treo</i> - α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida	101 g (0,46 moles)
	H ₂ SO ₄ concentrado	121 ml
	Metanol	1,1 l
	Agua	0,81 l
5	NaOH al 50%	175 ml
	Éter dietílico	1,0 + 1,0 + 1,0 + 1,0 l
	Sulfato de magnesio	20 g
	HCl gas	lo necesario

Procedimiento:

- 10 Una solución de *d*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida (procedente del ejemplo 1.E) y H₂SO₄ en metanol se calentó a reflujo y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (0,81 l) y éter (1,0 l). Se añadió NaOH hasta un pH de 12, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (1,0 l). Se añadió MgSO₄ a las capas de éter combinadas, se filtró, y se lavó con éter (1,0 l). Se hizo pasar HCl gas a través del filtrado, con agitación, por lo que se precipitaron cristales
- 15 blancos de hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato. Los cristales se filtraron, se lavaron con éter (1,0 l), y se secaron para dar 100 g (80%) de hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato.

El rendimiento global para el ejemplo 1 fue del 14,7%.

Ejemplo 2

- 20 **Preparación del hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato mediante epimerización y resolución de los enantiómeros de la *d,l*-*treo*-amida**

A. α -fenil- α -piridil-2-acetonitrilo

Materiales:

	2-cloropiridina (99%)	172 g (1,50 moles)
	Cianuro de bencilo (98%)	188 g (1,576 moles)
25	Amida de sodio (90%)	130 g (3,00 moles)
	Tolueno	0,59 + 0,10 l
	Agua	0,52 l
	Acetato de etilo	0,26 l
	Hexanos	0,94 + 1,17 l
30	Salmuera	0,26 l

Procedimiento:

- Se cargó el reactor con 2-cloropiridina, cianuro de bencilo, y tolueno (0,59 l). Se añadió amida de sodio en polvo durante un periodo de 1 h mediante un embudo de adición de sólidos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 300°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la reacción a
- 35 -10°C , y se calmó con 0,52 l de agua. Se añadió acetato de etilo (0,26 l) para solubilizar el producto precipitado. Se separó la capa orgánica y se lavó una vez con 0,26 l de salmuera, y se separó el disolvente de la capa orgánica en un rotavapor. Se añadió al residuo resultante tolueno (0,10 l), seguido de hexanos (0,94 l). La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con hexanos (1,17 l), y se secó para dar 265 g de α -fenil- α -piridil-(2)-acetonitrilo como cristales de color marrón claro (rendimiento del 90%, basado en la 2-cloropiridina).

- 40 **B. α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida**

Materiales:

	α -fenil- α -piridil-2-acetonitrilo	264 g (1,362 moles)
--	---	---------------------

H ₂ SO ₄ concentrado	0,33 l (6,226 moles)
Agua	0,98 l
NaOH al 50%	0,77 l

Procedimiento:

- 5 Se cargó el reactor con H₂SO₄ concentrado, y se enfrió a -10°C. Se añadió en porciones α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida (procedente del Ejemplo 2.A), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió luego la mezcla de reacción a 10°C, se añadió el agua, y se añadió el NaOH hasta un pH de 12, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Los cristales resultantes se filtraron, la torta del filtró se lavó con agua, y se secó a vacío para dar 289 g (100%) de α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida

C. *d,l*-eritro/*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida

Materiales:

α -fenil- α -piridil-2-acetamida	289 g (1,365 moles)
Óxido de platino (PtO ₂)	4,84 g
15 Ácido acético	1,01 + 2,48 l
Celite	300 + 150 g
Agua	2,48 + 0,62 + 1,24 l
NaOH al 50%	0,33 l

Procedimiento:

- 20 Se cargó el reactor con α -fenil- α -piridil-(2)-acetamida (procedente del Ejemplo 2.B), ácido acético (1,01 l), y PtO₂. Luego se llenó el reactor con hidrógeno gas, se presurizó a 413,7 kPa (60 psi), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite (300 g) para separar el catalizador, y la almohadilla de Celite se lavó con ácido acético (2,48 l). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua (2,48 l), se filtró a través de una almohadilla de Celite (150 g), y la almohadilla de Celite se lavó con agua (0,62 l). El filtrado resultante se enfrió a 10°C, seguido de la adición de NaOH al 50% hasta que el pH de la mezcla era 13 y cristalizó la amina libre. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua (1,24 l), y se secaron para dar 297 g (100%) de una mezcla 4:1 de *d,l*-eritro- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida y *d,l*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida.

D. *d,l*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida

30 Materiales:

Mezcla de <i>d,l</i> -eritro-acetamida y <i>d,l</i> - <i>treo</i> -acetamida	297 g (1,36 moles)
t-butóxido de potasio (95%)	354 g (2,996 moles)
Tolueno	8,92 l
Agua	1,49 + 0,74 + 3,00 l
35 HCl concentrado	0,59 + 0,30 l
NaOH al 50%	0,36 l

Procedimiento:

- 40 Una mezcla de *d,l*-eritro-acetamida y *d,l*-*treo*-acetamida (procedente del Ejemplo 2.C), t-butóxido de potasio, y tolueno se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la lenta adición de agua (1,49 l). Se añadió HCl concentrado (0,59 l) a esta mezcla resultante, que se agitó durante 0,5 horas. Se separaron las capas, y la capa orgánica superior se lavó luego con una solución preparada de HCl (0,30 l) y agua (0,74 l). Las capas acuosas combinadas se enfriaron a 10°C, y se añadió NaOH al 50% hasta un pH de 12, por lo que precipitó la base libre. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua (3,00 l), y se secaron para dar 253 g (85%) de *d,l*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida.

E. *d*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida

Materiales:

	<i>d,l</i> - <i>treo</i> - α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida	253 g (1,159 moles)
	Ácido dibenzoil-D-tartárico	415 g (1,159 moles)
5	Isopropanol	8,11 l
	HCl 6N (acuoso)	1,67 l
	Agua	1,0 l
	NaCl sólido	290 g
	NaOH al 50% (acuoso)	1,0 l

10 Procedimiento:

Se disolvió ácido dibenzoil-D-tartárico y *d,l*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida (procedente del Ejemplo 2.D) en isopropanol calentando la mezcla de reacción a -50°C . La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, por lo que cristalizó la sal tartrato de la *d*-*treo*-acetamida. Se filtraron los cristales, y la torta del filtro se lavó con isopropanol y se secó en un horno a vacío a 40°C . Esta sal de tartrato se añadió en porciones a una solución agitada de HCl 6N acuoso, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtró la suspensión, y la torta del filtro (que contenía ácido dibenzoil-D-tartárico libre) se lavó con agua. Se añadió NaCl sólido al filtrado (que contenía sal de hidrocloreuro de *d*-*treo*-acetamida) y la mezcla se enfrió a -10°C . Se añadió el NaOH a esta mezcla hasta un pH de 12, por lo que precipitó la base libre de *d*-*treo*-acetamida. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 101 g (40%) de *d*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida.

F. Hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato

Materiales:

	<i>d</i> - <i>treo</i> - α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida	101 g (0,46 moles)
	H ₂ SO ₄ concentrado	121 ml
25	Metanol	1,1 l
	Agua	0,81 l
	NaOH al 50%	175 ml
	Éter dietílico	1,0 + 1,0 + 1,0 + 1,0 l
	Sulfato de magnesio	20 g
30	HCl gas	lo necesario

Se calentó a reflujo y se agitó durante 2 días una solución de *d*-*treo*- α -fenil- α -piperidil-(2)-acetamida (procedente del Ejemplo 2.E) y H₂SO₄ concentrado, en metanol. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo agua (0,81 l) y éter (1,0 l). Se añadió el NaOH hasta un pH de 12, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (1,0 l). Se añadió MgSO₄ a las capas de éter combinadas, se filtró y se lavó con éter (1,0 l). Se hizo pasar HCl gas a través del filtrado, con agitación, por lo que precipitaron cristales blancos de hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato. Los cristales se filtraron, se lavaron con éter (1,0 l), y se secaron para dar 100 g (80%) de hidrocloreuro de *d*-*treo*-metil-fenidato.

En contraste con el Ejemplo 1, el rendimiento global para el Ejemplo 2 fue del 24,5%, un incremento de más del 66%.

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento sintético que comprende las etapas de:

proporcionar estereoisómeros de *d,l*-*treo*-piperidil-acetamida que tiene las fórmulas:

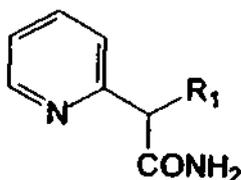
*l-treo**d-treo*

5

en las que R_1 es arilo que tiene de 6 a 28 átomos de carbono; y

hacer reaccionar dichos estereoisómeros con ácido dibenzoil-D-tartárico en un disolvente orgánico, formando por ello sales de ácido de dichos *d-treo* estereoisómeros, preferentemente con respecto a dichos *l-treo* estereoisómeros.

- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho solvente comprende un alcohol, un alcanato de alquilo, una cetona, o un éter.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho solvente es un alquilo alcohol que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho alquilo alcohol es isopropanol.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar dichas sales de ácido *d-treo* con una base acuosa para formar dicha *d-treo*-piperidil-acetamida.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además hacer reaccionar dicha *d-treo*-piperidil-acetamida con un alcohol que tiene 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de ácido para formar un acetato de *d-treo*-piperidina
- 20 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dichos estereoisómeros de *d,l*-*treo*-piperidil-acetamida se preparan haciendo reaccionar una piridina que tiene la fórmula:



25

con hidrógeno en un ácido alcanoico que tiene 1 a 10 átomos de carbono en presencia de un catalizador para proporcionar una mezcla de estereoisómeros *treo*- y *eritro*-piperidilo; y

poner en contacto dichos estereoisómeros *eritro* con una base orgánica, convirtiendo por ello dichos estereoisómeros *eritro*-piperidilo en estereoisómeros *treo*-piperidilo.