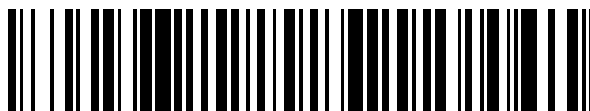


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 066**

51 Int. Cl.:

C07D 211/56 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 211/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2014 PCT/IB2014/066510**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2014 E 14869304 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2994454**

54 Título: **Mejora del proceso de preparación de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina**

30 Prioridad:

09.12.2013 IN 3843MU2013

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

17.07.2019

73 Titular/es:

**UNICHEM LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Unichem Bhavan, Prabhat Estate, Off. S. V. Road,
Jogeshwari (W)
Mumbai, Maharashtra 400 102, IN**

72 Inventor/es:

**SATHE, DHANANJAY G.;
DAS, ARIJIT;
PATIL, YOGESH SUBHASH;
BONDE, NILESH L. y
KEKAN, ANKUSH SAMPAT**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 720 066 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

Mejora del proceso de preparación de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina

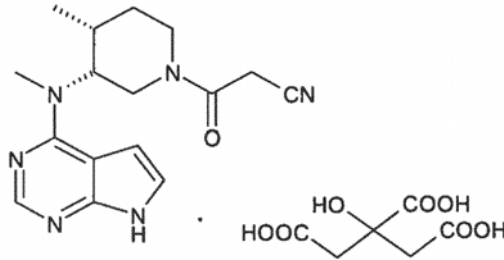
5 ÁMBITO DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a un proceso eficiente y mejorado para preparar (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, que es un material de partida clave para la síntesis de 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino]piperidín-1-il)-3-oxo-propanenitrilo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino]piperidín-1-il)-3-oxo-propanenitrilo, 2-hidroxi-propano-1,2,3-tricarboxilato, cuya fórmula se recoge a continuación como FÓRMULA I y que se publicó en el documento WO 15 02/096909, US7301023, aprobado por la FDA de los EE. UU. para la artritis reumatoide.



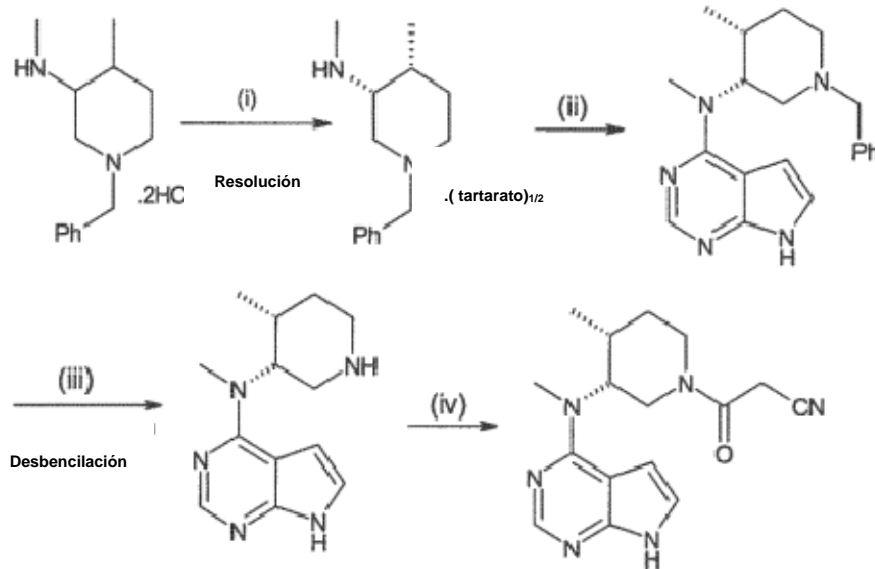
FÓRMULA I

El paso principal para preparar 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino]piperidín-1-il)-3-oxo-propanenitrilo según se detalla en el (Esquema 1) del documento WO 02/096909 consiste en:

- 20 (i) resolución de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina racémica a (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina mediante di-p-toluoil-L-tartarato;
- (ii) condensación de 4-cloropirroló[2,3-d]pirimidina con (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina para obtener (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)-amina; y
- 25 (iii) desbencilación de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metil-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)-amina, seguida por condensación con derivado ciano del ácido acético para obtener 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirroló[2,3-d]pirimidín-4-il)amino]piperidín-1-il)-3-oxo-propanenitrilo (FÓRMULA I), (Esquema 1).

Esquema 1

30

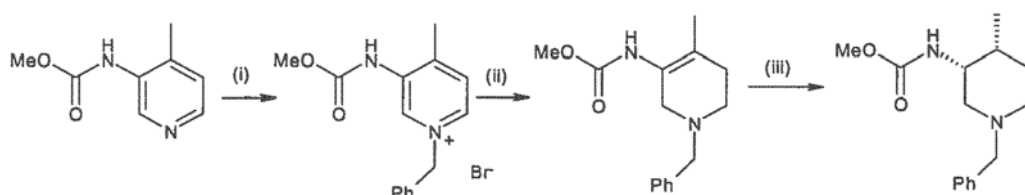


La parte más importante de la preparación de la FÓRMULA I es la síntesis de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, porque se trata de una síntesis muy tediosa que además precisa un reactivo muy caro. En la bibliografía se informa de varios procesos para la síntesis y la resolución de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina racémica en (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina.

En el documento WO 2007/012953 se muestra la preparación de 1-bencil-3- metoxycarbonilamino-4-metil-piridinio bromuro y su reducción asimétrica mediante catalizadores quirales basados en la mezcla de rutenio e iridio en condiciones de hidrogenación, para dar como resultado (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)- metilamina con un 84 % del isómero cis, con un ee del 68 %.

En la patente se recoge también la preparación del mismo intermediario mediante la aplicación de la reducción parcial seguida por la técnica de reducción asimétrica, para obtener un derivado de piperidina muy enriquecido, como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



En ambas técnicas se utiliza una carga de catalizador muy quiral, por lo que su uso comercial es caro y difícil. Además el proceso debe hacerse a una presión muy alta, lo que resulta peligroso, más caro y poco propicio para la fabricación a gran escala.

En el documento WO 2010/123919 se recoge un proceso adicional para preparar (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, que consiste en:

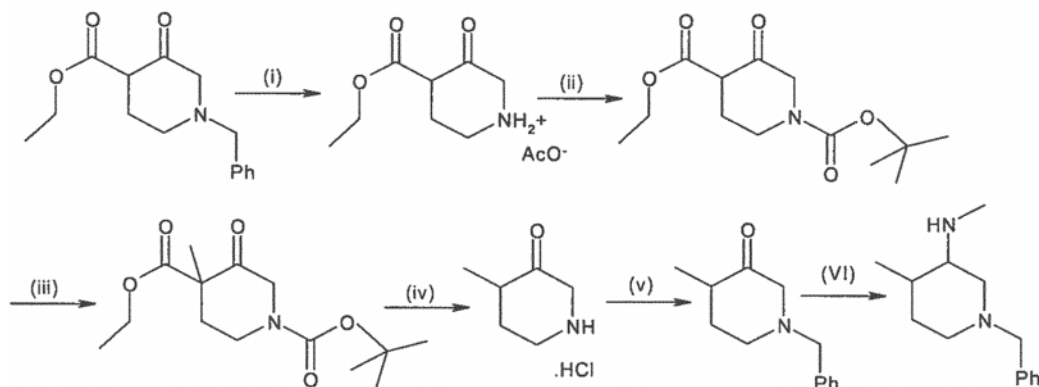
- protección del grupo amino de 3-amino-4-metil piridina con dimetil carbonato en presencia de butóxido terciario de potasio en tetrahidrofurano;
- cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina mediante bencil bromuro en tolueno;
- reducción parcial del sistema de la piridina cuaternizado para producir 1,2,5,6-tetrahidropiridina en presencia de borohidruro sódico en metanol;
- reducción con óxido de platino en metanol produce derivado de piperidina. Seguido por purificación por cromatografía en columna; y
- ulterior reacción con hidruro de aluminio y litio y purificación por cromatografía en columna para obtener (1-bencil-4-metil-piperidín-3-il)-metilamina.

El proceso tiene varios inconvenientes. En conjunto, el rendimiento es muy bajo, del 40 % aproximadamente. En el proceso se utiliza cromatografía de columna en dos fases. El hidruro de litio y aluminio, que es un reactivo pirofórico conocido, es el responsable del peligro del proceso de fabricación. Por último, el óxido de platino es muy explosivo en presencia de hidrógeno. Es un reactivo muy caro que desaconseja utilizarlo a escala de planta. En conjunto el proceso es más caro, no tan seguro a escala comercial y exige mayor pericia.

Además, en el documento WO 2010/123919 se presenta un procedimiento adicional para preparar (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina; el procedimiento sintético se resume en el Esquema 3.

45

Esquema 3



El proceso consiste en la desbencilación y la cuaternización de etil 1-bencil-3-oxopiperidina-4-carboxilato, seguidas por la protección del derivado de etil 3-oxopiperidina-4-carboxilato resultante, mediante dibutilo terciario dicarbonato. El derivado de piperidina protegido fue metilado restando el protón metilénico mediante hidruro sódico y posterior
 5 reacción con yodometano. En la siguiente fase se llevó a cabo la desprotección del grupo butoxicarbonilo N-terciario en medio ácido, y la 4-metilpiperidín-3-ona resultante fue bencilada, seguida por aminación reductora con metilamina y triacetoxiborohidruro sódico para obtener el producto deseado, (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina.

La conversión general consiste en cinco fases a partir de un material bastante complejo. El proceso consiste en la protección y la desprotección en diferentes fases. El uso de reactivos caros y peligrosos como el hidruro sódico y el bencil bromuro lacrimógeno limita su producción a escala comercial. El proceso tiene un gran inconveniente con respecto al uso de la cromatografía de columna en tres fases. Además en la descripción del proceso no se dice nada sobre la pureza de los intermediarios ni de la molécula final obtenida. Se indica que el rendimiento general del proceso también es muy bajo, es decir, del 13,6 molar porcentual.
 10

En la publicación US6627754 se recoge una vía de aminación reductora similar a la que se presenta en el documento WO 2010/123919 para la síntesis de (1-bencil-4-metil piperidín-3-il)-metilamina a partir de 1-bencil-4-metilpiperidín-3-ona en un tubo sellado mediante triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor. El triacetoxiborohidruro sódico es un reactivo pirofórico extremadamente sensible a la humedad. Es difícil ejecutar la
 20 reacción en tubo sellado a gran escala.

Los procesos aprendidos de la técnica anterior tienen varios inconvenientes: son caros, no son adecuados para la fabricación a gran escala en planta, requieren mucha energía, son difíciles, su rendimiento es menor, obliga a utilizar ácidos corrosivos, la duración de las reacciones corrosivas es mayor y son más difíciles de manipular. En vista de los inconvenientes de la técnica anterior y de la enorme complejidad de los métodos aplicados para la preparación de (1-bencil-4-metil piperidín-3-il)-metilamina, existe una necesidad urgente y apremiante de disponer de un proceso simple, que ahorre energía, que sea más barato, accesible en planta y respetuoso con el medio ambiente para la preparación de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina para sintetizar la FÓRMULA I que no utilice sustancias químicas higroscópicas ni pirofóricas y con mayor rendimiento.
 25

OBJETO DE LA INVENCION

El principal objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado y eficiente para la preparación de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, con mejor rendimiento general.
 30

Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso coste efectivo, cuidadoso con el medio ambiente y de ahorro de energía para preparar (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina.

Y otro objeto de la invención es proporcionar un proceso para la síntesis de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina para preparar 3-((3R,4R)-4-metil-3-[metil(7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-il)amino]piperidín-1-il)-3-oxo-
 40 propanenitrilo,2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxilato (FÓRMULA I).

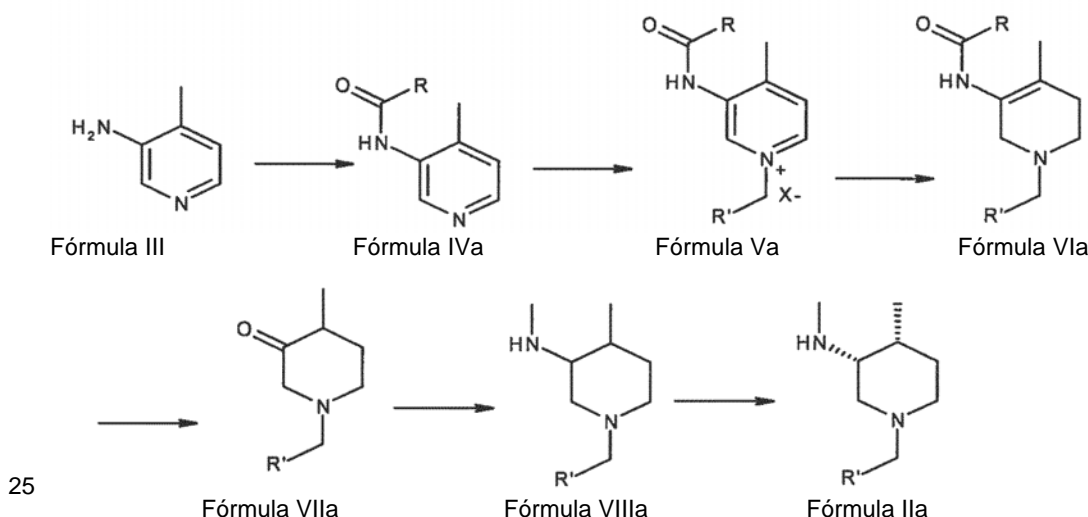
RESUMEN DE LA INVENCION:

Como se indica en el primer apartado de la presente invención, se proporciona un proceso mejorado y eficiente para la preparación de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, de la Fórmula II.
 45

En otro apartado de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IIa, como se presenta en el Esquema 4, que consta de:

- (i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con anhídrido ácido arilo-sustituido o con cloruro ácido para obtener la Fórmula IVa;
- (ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina contando con la Fórmula IVa utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos para obtener la Fórmula Va;
- (iii) reducción parcial del sistema de piridina cuaternizado opcionalmente sustituido contando con la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor o de cualquier agente de borohidruro en un disolvente orgánico, acuoso o de mezcla(s) de estos a temperatura ambiente;
- (iv) hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos para obtener la Fórmula VIIa a temperatura ambiente;
- (v) aminación reductora de la Fórmula VIIa mediante metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos, seguida por reducción con cualquier agente reductor o con cualquier compuesto producto derivativo de borohidruro de metal álcali de la Fórmula VIIIa a temperatura ambiente;
- y
- (vi) ulterior resolución del compuesto VIIIa en presencia de cualquier agente de resolución en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos para producir el compuesto de la Fórmula IIa.

20 Esquema 4



donde R representa a hidrógeno, alquilo, arilo y aril-sustituido, y R' representa al grupo arilo o aril-sustituido.

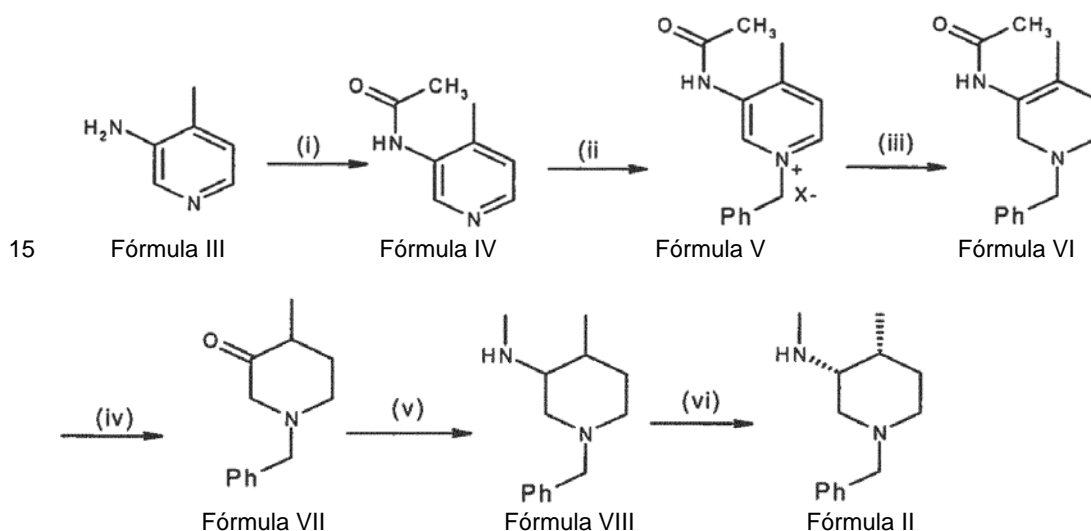
- 30 En la técnica anterior del documento WO 2010/123919 se utilizan reactivos de diferentes clases de compuestos. Las dos vías de síntesis (ROS, por su sigla en inglés) son distintas. En el documento WO 2010/123919 no se contempla el uso de anhídrido en el primer paso. El intermediario que se forma en la reacción de la presente invención lleva un metil en la cadena lateral, cosa que no ocurría con la técnica anterior. El uso inicial de clases de reactivos diferentes en la presente invención produce diferentes clases de intermediarios. Los pasos de hidrólisis y de aminación reductora y los intermediarios formados son exclusivos de la ROS de la presente invención. No se encuentran en la
- 35 técnica anterior. El hidruro de litio y aluminio es esencial en el documento WO 2010/123919, pero no se utiliza en la presente invención. Además, el paso novedoso de la presente invención también reside en una sorprendente reducción de la duración de varios pasos de la reacción, en comparación con los del documento WO 2010/123919. La preparación del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa puede completarse en el 30 % del tiempo que
- 40 se precisa para el documento WO 2010/123919.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de (3R,4R)-(1-benzol-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina de la Formula (II), como se presenta en el Esquema 5, que consta de:

- (i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina con acetil cloruro o con anhídrido acético para obtener la Fórmula IV;
- 45 (ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina mediante la Fórmula IV, utilizando bencil cloruro en presencia de tolueno para obtener la Fórmula V;
- (iii) reducción parcial del sistema de la piridina cuaternizado de la Fórmula V aislado opcionalmente para producir el

- sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VI en presencia de borohidruro sódico en metanol o en agua, para obtener la Fórmula VI a temperatura ambiente;
- (iv) hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula V en presencia de ácido clorhídrico y de ácido acético para obtener la Fórmula VII a temperatura ambiente;
- 5 (v) aminación reductora de la Fórmula VII en presencia de titanio(IV) tetraisopropóxido en metilamina, seguida por reducción con borohidruro sódico para obtener 1-(bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina de la Fórmula VIII a temperatura ambiente; y
- (vi) ulterior resolución del compuesto de la Fórmula VIII en presencia de un agente de resolución como el ácido dibenzoil-L-tartárico o el ácido ditoluoil-L-tartárico en mezcla de metanol o agua para producir (3R,4R)-(1-bencil-4-
- 10 metilpiperidín-3-il)-metilamina de la Fórmula II.

Esquema 5



- 20 **Reactivo:** (i) acetil cloruro, ácido acético, temperatura ambiente; (ii) bencilcloruro, tolueno, 110 °C; (iii) borohidruro sódico, metanol, 0 °C a 5 °C o borohidruro sódico, agua, 0 °C a 5 °C; (iv) HCl, AcOH, 80 °C a 85 °C; (v) titanio(IV) tetraisopropóxido, metilamina metanólica, NaBH₄, MeOH, 0 °C a 5 °C; (vi) ácido ditoluoil-L-tartárico, MeOH-agua (1:1)

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso mejor y eficiente para la preparación del compuesto de la Fórmula (IIa), que consiste en:

- (i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con anhídrido ácido aril-sustituido, o con cloruro ácido para obtener la Fórmula IVa;
- 30 (ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina contando con la Fórmula IVa y utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para obtener la Fórmula Va;
- (iii) reducción parcial del sistema de piridina cuaternizado contando con la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor o de cualquier agente de borohidruro
- 35 en un disolvente orgánico a temperatura ambiente;
- (iv) hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos para obtener la Fórmula VIIa a temperatura ambiente;
- (v) aminación reductora de la Fórmula VIIa mediante metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos, seguida por reducción con cualquier agente reductor o con cualquier compuesto a base de derivados de borohidruro de metal y álcali de la Fórmula VIIIa a temperatura
- 40 ambiente; y
- (vi) ulterior resolución del compuesto VIIIa en presencia de cualquier agente de resolución en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos para producir el compuesto de la Fórmula IIa.

- 45 El anhídrido ácido C1 es un anhídrido del ácido acético, es decir, anhídrido acético. El anhídrido ácido C2 es un anhídrido del ácido propanoico. En la presente invención pueden utilizarse anhídridos de ácidos C1-10. El cloruro de

ácido C1-10 se construirá como cloruro ácido de ácido fórmico a ácido decanoico, cloruros acil ácidos o cloruros ácidos sustituidos de hasta 10 átomos de carbono. Los alcoholes C1-C5 se construirán como metanol, etanol, propanol, butanol y pentanol. Se podrá afirmar que el rendimiento general es mejor porque es superior al 50 % para la síntesis de 1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina, un intermediario previo a la resolución.

5

Los términos cuaternización y cuaternización se utilizan como si fueran sinónimos y tienen el mismo significado con respecto a los anexos del nitrógeno terciario. Los términos «mejorado» y «eficiente» deben entenderse en el sentido de mejores rendimientos, menor gasto de energía, reacciones de duración más corta, reducción de los gastos de las imposiciones y simplicidad de los procedimientos intervinientes, así como de mejor escalabilidad al nivel de planta.

10 El sistema de piridina se refiere a la parte del anillo de piridina de la estructura molecular, con o sin sustituyentes. Se entiende por temperatura ambiente la que va de 0 °C a 30 °C, y se abrevia RT. Los términos «cloruro de metileno» y «dicloruro de metileno» o MDC son sinónimos. El paso novedoso de la presente invención está en (Esquema 6):

(i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con anhídrido ácido aril-sustituido o con cloruro ácido para obtener la Fórmula IVa. En la técnica anterior no había reacción de acetilación en esta fase. En la técnica anterior se utiliza dimetil carbonato y, debido a una diferencia en los reactivos de esta fase inicial, se forman intermediarios diferentes desde el punto de vista estructural, que pertenecen a diferentes clases de compuestos químicos que tienen propiedades distintas;

(ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina contando con la Fórmula IVa y utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para obtener la Fórmula Va;

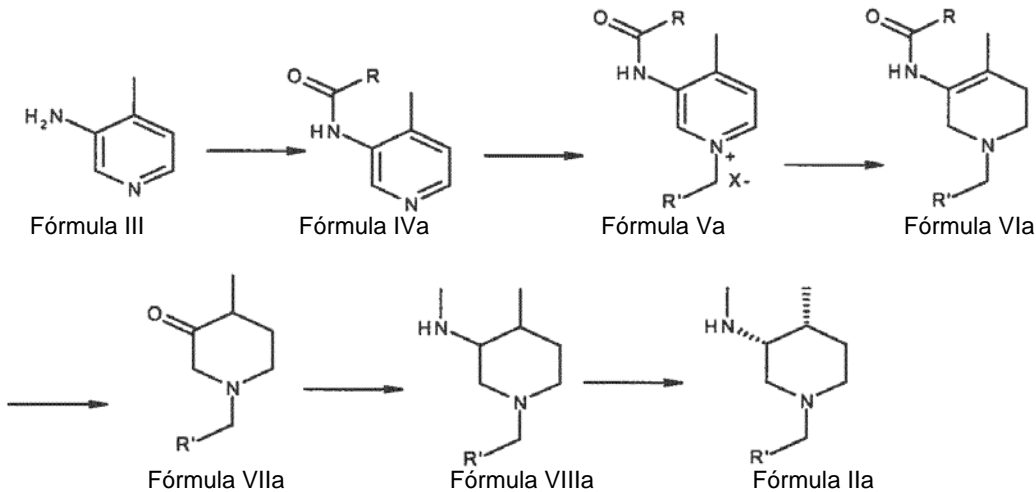
(iii) reducción parcial del sistema de piridina cuaternizado aislado opcionalmente contando con la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor o de cualquier agente de borohidruro en un disolvente orgánico a temperatura ambiente;

(iv) hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos para conseguir la Fórmula VIIa a temperatura ambiente; y

(v) aminación reductora de la Fórmula VIIa utilizando metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos, seguida por reducción con cualquier agente reductor o con cualquier compuesto a base de derivados de borohidruro de metal y álcali de la Fórmula VIIIa a temperatura ambiente.

30

Esquema 6



35

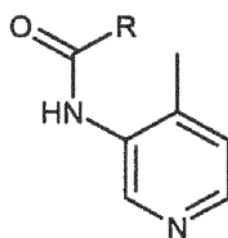
donde R representa al hidrógeno, alquilo, arilo y arilo sustituido y R' representa el grupo arilo o arilo sustituido.

40

La N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con anhídrido ácido aril-sustituido incluye anhídrido C1-10, anhídrido acético, y lo ideal es anhídrido acético.

La N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con cloruro ácido aril-sustituido incluye cloruro ácido C1-10, acetil cloruros, benzoil cloruro, etc.; lo ideal es acetil cloruro. La N acilación da lugar a la formación del compuesto de la fórmula (IVa) y a las sales correspondientes,

45



Fórmula (IVa)

donde R representa al alquilo C1-C10, arilo o arilo sustituido, pero no incluye al isopropilo, al t-butilo ni al fenilo.
 5 Donde R representa al C3-C10 alquilo C3-C10, arilo o arilo sustituido, pero no incluye al isopropilo, al t-butilo ni al fenilo; se forman compuestos nuevos.

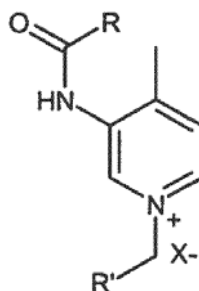
La cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina con la Fórmula IVa mediante bencilo o haluro bencil-sustituido incluye a bencil cloruro, bencil bromuros, etc.; lo ideal es bencil cloruro.

10

La cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina con la Fórmula IVa para obtener la Fórmula Va se lleva a cabo con bencil haluro o con bencil haluro sustituido en presencia de un disolvente orgánico u orgánico-acuoso que lleva tolueno, xilenos, disolventes alcohólicos o disolventes de éter; lo idea es tolueno y xilenos, mejor todavía con tolueno. Las definiciones de los disolventes polares, próticos y apróticos son las prevalentes.

15

La cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina con la Fórmula IVa, utilizando bencil haluro o haluro bencil sustituido en presencia de un disolvente orgánico para obtener la Fórmula Va se llevó a cabo a una temperatura de entre 40 °C y 110 °C; lo ideal es que sea entre 75 °C y 85 °C. Un compuesto de la fórmula (Va)



Fórmula (Va)

20

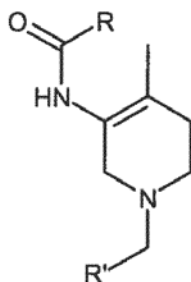
donde R representa alquilo, arilo o arilo sustituido, pero lo ideal es metilo; R' representa el grupo arilo o arilo sustituido, pero lo ideal es fenilo; y X representa al grupo de los haluros como cloro, bromo, yodo o cualquier grupo saliente como tosiloxi o mesiloxi.

25

La reducción parcial del sistema de piridina cuaternizado de la Fórmula Va produce el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor como un borohidruro, como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico; lo ideal es borohidruro sódico y el disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por disolventes alcohólicos como metanol, etanol, disolventes con éter como di-isopropil éter (DIPE), éter metil tert-butílico (MTB) o tolueno, xilenos o mezcla acuosa de estos; lo mejor es metanol y aún mejor agua. La reducción con el reactivo de borohidruro se llevó a cabo a una temperatura de entre 0 °C y 10 °C; lo ideal es entre 0 °C y 5 °C.

30

El sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa puede obtenerse a partir del sistema de la piridina con la
 35 Fórmula IVa y opcionalmente aislando el sistema de la piridina cuaternizado con la Fórmula Va. Un compuesto de la fórmula (VIa) y las sales correspondientes



Fórmula (VIa)

donde R representa alquilo, arilo o arilo sustituido, aunque lo ideal es metilo;

5

R' representa arilo o el grupo arilo sustituido, aunque lo ideal es fenilo.

Hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acético o soluciones acuosas de estos o mezcla(s) de estos; los ideales son los ácidos clorhídrico y acético, y mejor todavía con una mezcla de ambos.

10

Se llevó a cabo la hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos a una temperatura de entre 40 °C y 110 °C, pero es mejor con 75 °C a 90 °C y mejor aún con

15

La aminación reductora de la Fórmula VIIa puede llevarse a cabo utilizando metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis, como $AlCl_3$, $InCl_3$, tetraisopropóxido de titanio(IV), $FeCl_3$, etc.; lo mejor es con tetraisopropóxido de titanio(IV).

20

La aminación reductora de la Fórmula VIIa puede llevarse a cabo utilizando metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico como los disolventes alcohólicos metanol, etanol o disolventes con éter como di-isopropil éter (DIPE), éter metil tert-butílico (MTB) o tolueno, los xilenos o mezclas acuosas de estos, pero lo mejor es metanol o agua.

25

Aminación reductora de la Fórmula VIIa con metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico seguida por reducción con cualquier agente reductor como los derivados de borohidruro de álcali y metal, que incluyen el borohidruro sódico, el cianoborohidruro sódico y el triacetoxiborohidruro, pero lo mejor es el borohidruro sódico para producir la Fórmula VIIIa.

30

La aminación reductora de la Fórmula VIIa con metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico seguida por reducción con cualquier agente reductor como los derivados de borohidruro de álcali y metal para producir la Fórmula VIIIa se llevó a cabo a temperaturas de entre 0 °C y 10 °C, pero lo mejor es entre 0 °C y 5 °C.

35

Resolución de la Fórmula VIIIa en presencia de un agente de resolución como el ácido tartárico, el ácido dibenzoil tartárico (DBTA), el ácido ditoluoil tartárico (DTTA), el ácido mandálico, el ácido alcanfor sulfónico, etc.; lo ideal es el ácido dibenzoil tartárico (DBTA) y el ácido ditoluoil tartárico (DTTA), y mejor aún con ácido ditoluoil tartárico (DTTA) para obtener el compuesto de la Fórmula IIa.

40

Resolución del compuesto VIIIa en presencia de cualquier agente de resolución en un disolvente orgánico como los disolventes alcohólicos metanol, etanol, disolventes con éter, tolueno, xilenos o mezcla(s) acuosa(s) de estos; lo ideal es el metanol para obtener el compuesto de la Fórmula IIa. Los disolventes etéreos son, entre otros, el di-isopropil éter (DIPE) y el éter metil tert-butílico (MTB). La invención cuenta además con la ilustración que aportan los

45

50

EJEMPLOS**EJEMPLO 1: Preparación de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida a partir de 3-amino-4-metil piridina**

Se cargaron 3-amino-4-metil piridina (200 g) y ácido acético (600 ml) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se añadieron gota a gota anhídrido acético (284 g/263 ml) o acetylcloruro (174 g) durante 1 a 2 horas a esa temperatura. A continuación la masa de reacción se agitó a RT durante 8 a 10 horas. Una vez finalizada la reacción se controló con TLC y HPLC y se destiló el ácido acético en condiciones de vacío. A continuación se añadió metanol (1 l) a la mezcla de la reacción y se mantuvo el pH de la mezcla de la reacción en torno a 10-12 con amoniaco líquido. Se destiló todo el metanol al vacío a 50-55 °C. Después se extrajo el producto con MDC (1 l) para obtener el producto puro. Rendimiento: 98 % p/p; Pureza por HPLC: 98 %.

10 EJEMPLO 2: Preparación de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida a partir de 3- amino-4-metil piridina

Se cargaron 3-amino-4-metil piridina (200 g) y anhídrido acético (284 g/263 ml) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. La agitación se mantuvo a RT durante 1 a 3 horas. Una vez finalizada la reacción según el control por TLC, se añadió metanol (1 l) a la mezcla de reacción y se mantuvo el pH de esta en torno a 10-12 con amoniaco líquido. Se destiló todo el metanol al vacío a 50-55 °C. La extracción con MDC (1 l) dio producto puro. Rendimiento: 98 % p/p; Pureza por HPLC: 98 %.

EJEMPLO 3: Preparación de N-(4-metilpiridínio-3-il)-acetamida acetato a partir de 3-amino-4-metil piridina

20 Se cargaron 3-amino-4-metil piridina (200 g) y anhídrido acético (284 g/263 ml) o acetyl cloruro (174 g) y MDC (1 l) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. La masa de reacción se agitó a RT durante 8 a 10 horas. La finalización de la reacción se controló con TLC y HPLC. La extracción con MDC (1 l) dio producto puro. Rendimiento: 98 % p/p; Pureza por HPLC: 98 %.

25 EJEMPLO 4: Preparación de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida a partir de 3-amino-4-metil piridina

Se cargaron 3-amino-4-metil piridina (200 g) y anhídrido acético (284 g/263 ml) o acetyl cloruro (174 g) y MDC (1 l) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. La agitación se mantuvo a RT durante 8 a 10 horas. La finalización de la reacción se monitorizó por TLC. El pH de la mezcla se mantuvo en torno a 10-12 con amoniaco líquido. La extracción con MDC (1 l) dio producto puro. Rendimiento: 98 % p/p; Pureza por HPLC: 98 %.

EJEMPLO 5: Preparación de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetyl amina a partir de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida

35 Se cargaron tolueno (1 l) y N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida (200 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se añadieron bencil cloruro (202 g) o bencil bromuro (273 g) a la masa de reacción insoluble y se agitó durante 15 minutos a RT. Se subió la temperatura de la reacción a entre 80 °C y 85 °C y se agitó hasta que se completó la reacción (monitorizada por TLC y HPLC). A continuación la masa de reacción fue enfriada a 25-30 °C y se decantó la capa de tolueno. Se añadió metanol (1 l) a la mezcla de reacción, se agitó hasta obtener una solución transparente y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió solución de borohidruro sódico (60 g en hidróxido sódico 0,1 N) gota a gota a 0-5 °C. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 10 a 12 horas, como se exige para completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Se añadió agua (600 ml) a la masa de reacción y se agitó hasta que la solución fue transparente. Se destiló el metanol al vacío. La precipitación sólida que se observó se filtró con embudo de Buckner para obtener el producto puro. (Rendimiento = 84 % a 87 %; HPLC: 90 %).

EJEMPLO 6: Preparación de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetyl amina a partir de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida

50 Se cargaron tolueno (1 l) y N-acetyl-3-amino-4-metil piridina(4-metilpiridín-3-il)-acetamida (200 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se añadieron bencil cloruro (202 g) o bencil bromuro (273 g) a la masa de reacción insoluble y se agitó durante 15 minutos a RT. Entonces se subió la temperatura de la masa de reacción a 80-85 °C y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 8 a 10 horas, como se exige para completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Se enfrió la masa de reacción hasta 25 °C a 30 °C. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa quedó separada y se enfrió a 0-5 °C. Entonces se añadió solución de borohidruro sódico (60 g en hidróxido sódico 0,1 N) a la capa acuosa gota a gota a 0-5 °C. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 10 a 12 h hasta completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Una vez completada la reacción, la precipitación sólida de esta que se observó se filtró con embudo de Buckner para obtener el producto

puro. (Rendimiento = 84 % a 87 %; HPLC: 90 %)

EJEMPLO 7: Preparación de sal bencílica cuaternizada de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida

5 Se cargaron tolueno (1 l) y N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida (200 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se añadieron bencil cloruro (202 g) o bencil bromuro (273 g) a la masa de reacción insoluble y se agitó durante 15 minutos a RT. A continuación se subió la temperatura de la masa de reacción hasta 80-85 °C y se agitó durante 8 a 10 horas hasta completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Entonces la masa de reacción fue enfriada a 25-30 °C y se filtró
10 la capa de tolueno para obtener sal bencílica cuaternizada de N-(4- metilpiridín-3-il)-acetamida (Rendimiento = 98 %; HPLC: 95 %)

EJEMPLO 8: Preparación de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-il-acetilamina a partir de sal bencílica cuaternizada de N-(4- metilpiridín-3-il)-acetamida

15 Se cargaron metanol (1 l) y sal bencílica cuaternizada de N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida (200 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se enfrió la mezcla de la reacción hasta 0 °C a 5 °C y se añadió solución de borohidruro sódico (60 g en hidróxido sódico 0,1 N) gota a gota a esa temperatura. Se agitó durante 10 a 12 h hasta completar la reacción (controlado con
20 TLC y HPLC). Finalizada la reacción, se añadió agua (600 ml) y se agitó hasta que la solución fue transparente. Se destiló el metanol al vacío. La precipitación sólida que se observó se filtró para obtener el producto puro. (Rendimiento = 75 %; HPLC: 98 %).

EJEMPLO 9: Preparación de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-il-acetilamina a partir de 3-amino-4- metilpiridina

25 Se cargaron 3-amino-4-metil piridina (200 g) y anhídrido acético (284 g/263 ml) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 1 a 3 horas a 25-30 °C. Una vez finalizada la reacción (control por TLC) se añadió metanol (1 l) a la mezcla de reacción y se mantuvo el pH en torno a 10-12 con amoníaco líquido. Se destiló el metanol por completo al vacío a 50-55 °C. A continuación se extrajo el
30 producto con MDC (1 l) y se destiló la capa orgánica, para obtener N-(4-metilpiridín-3-il)-acetamida en crudo.

Se cargó tolueno (1 l) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos a RT. Se añadieron bencil cloruro (202 g) o bencil bromuro (273 g) a la masa de reacción insoluble y se agitó durante 15 minutos a RT. A continuación se
35 subió la temperatura hasta 80 °C a 85 °C y la mezcla de la reacción se agitó a esa temperatura durante 8 a 10 h como se exige para completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Se enfrió la masa de la reacción hasta 25 °C a 30 °C. A continuación se cargó agua (1 l) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa fue separada y se enfrió hasta 0 °C a 5 °C. Se añadió solución de borohidruro sódico (60 g en hidróxido sódico 0,1 N) gota a gota a la capa acuosa entre 0 °C y 5 °C. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante
40 10 a 12 horas, como se exige para completar la reacción (controlado con TLC y HPLC). Una vez completada la reacción, la precipitación sólida de esta que se observó se filtró con embudo de Buckner para obtener el producto puro. (Rendimiento = 84 % a 87 %; HPLC: 90 %).

EJEMPLO 10: Preparación de N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona a partir de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6- tetrahidropiridín-3-il-acetilamina

45 Se cargaron ácido acético (50 ml), y HCl conc. 35 % (100 ml) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 10 minutos a RT. A continuación se añadieron 1-bencil-4- metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetilamina (100 g) a la masa de reacción a esa temperatura. Se subió
50 despacio la temperatura de la masa de reacción a 85-90 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 a 4 horas, como se exige para completar la reacción (controlado TLC y HPLC). Se enfrió la mezcla de la reacción hasta 25 °C a 30 °C y se extrajo con tolueno (500 ml) para obtener el producto puro. Rendimiento: 95 %; HPLC: 95 %

EJEMPLO 11: Preparación de N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona a partir de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6- tetrahidropiridín-3-il-acetilamina

55 Se cargaron HC1 conc. 35 % (150 ml) y 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetilamina (100 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 10 minutos a RT. Se aumentó lentamente a temperatura de la mezcla de reacción hasta 85 °C a 90 °C y se agitó
60 durante 3 a 4 horas para completar la reacción (controlado TLC y HPLC). Se enfrió la mezcla de la reacción hasta 25 °C a 30 °C y se extrajo con tolueno (500 ml) para obtener el producto puro. Rendimiento: 95 %; HPLC: 90 %.

EJEMPLO 12: Preparación de N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona a partir de 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetilamina

5 Se cargaron ácido acético (100 ml) y 1-bencil-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridín-3-il-acetilamina (100 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se subió lentamente la temperatura de la mezcla de reacción a entre 85 °C y 90 °C y se agitó durante 3 a 4 horas para completar la reacción (controlado TLC y HPLC). Se enfrió la mezcla de la reacción a 25-30 °C y se extrajo con tolueno (500 ml) para obtener el producto puro. Rendimiento: 95 %; HPLC: 90 %.

10

EJEMPLO 13: Preparación de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina a partir de N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona

15 Se cargaron metanol (500 ml) y N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona (100 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se enfrió la masa de reacción hasta 0-5 °C y se añadió solución de tetraisopropóxido de titanio(IV) (175 ml) gota a gota en un plazo de 30 a 45 minutos. Se agitó la masa de reacción a 0 °C a 5 °C durante 30 minutos y se añadió solución de metilamina metanólica (30 %) (100 ml) gota a gota a 0-5 °C en un plazo de 30 a 45 minutos. A continuación se agitó la masa de reacción durante 2 a 3 h a 0 °C a 5 °C. A continuación se añadió borohidruro sódico (22 g) a la masa de reacción durante 30 a 45 minutos a 0 °C a 5 °C y se agitó durante 2 a 3 horas. Finalizada la reacción (según el control por TLC y HPLC) se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 a 45 minutos a RT. Se extrajo el producto con MDC (500 ml) para obtener el producto puro. Rendimiento: 90 %; HPLC: 90 %.

EJEMPLO 14: Preparación de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina a partir de N-bencil-4-metil-3-piperidona

25 Se cargaron metanol (500 ml) y N-bencil-4-metilpiperidín-3-ona (100 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba. Se agitó durante 15 minutos a RT. Se enfrió la masa de reacción a 0 °C a 5 °C y se añadió solución de tetraisopropóxido de titanio(IV) (175 ml) gota a gota en un plazo de 30 a 45 minutos. 30 La masa de reacción se agitó a 0 °C a 5 °C durante 30 minutos y se añadió hidrocloreuro de metilamina a 0 °C a 5 °C durante 30 a 45 minutos. Se agitó la masa de reacción durante 2 a 3 h a 0 °C a 5 °C. Se añadió borohidruro sódico (22 g) a la masa de reacción durante 30 a 45 minutos a 0 °C a 5 °C y se agitó durante 2 a 3 horas. Finalizada la reacción (según el control por TLC y HPLC) se añadió agua (500 ml) a la masa de reacción y se agitó durante 30 a 45 minutos a RT. Se extrajo el producto con MDC (500 ml) para obtener el producto puro. Rendimiento: 95 %; HPLC: 90 %.

35

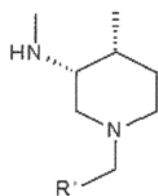
EJEMPLO 15: Resolución de (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina para obtener (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)- metilamina

40 Se cargaron metanol (500 ml) y (1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina (100 g) en un matraz de base redonda de 2 l, con 4 cuellos y con agitador en la parte de arriba, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a RT. Se añadieron ácido ditoluoil-L-tartárico (DTTA) (106 g) o ácido dibenzoil-L-tartárico (DBTA) (98 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos hasta obtener una solución transparente. Se añadió agua (500 ml) a la masa de reacción, se subió la temperatura a 65 °C a 70 °C y se agitó durante 1 hora. Se enfrió la masa de reacción hasta 10 °C a 15 °C 45 y se mantuvo durante 3 horas. Se filtró el sólido precipitado para obtener sal de ácido ditoluoil-L-tartárico (DTTA) o de ácido dibenzoil-L-tartárico (DBTA) pura de (3R,4R)-(1-bencil-4-metilpiperidín-3-il)-metilamina. Rendimiento = 80 % a 82 %; HPLC: 98 %.

50 Aunque la invención se ha descrito en referencia a realizaciones específicas, no se pretende con ello poner limitaciones. Las personas habilidosas con la técnica descubrirán diversas modificaciones de las realizaciones descritas así como otras formas de realizar la invención citada haciendo referencia a la descripción de la invención. Por eso se contempla que tales modificaciones pueden hacerse sin apartarse del ámbito de la presente invención, como se ejemplifica y reivindica a continuación en el presente documento.

REIVINDICACIONES

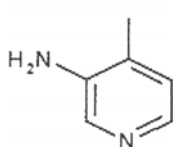
1. El proceso de preparación de la Fórmula IIa consta de los siguientes pasos:



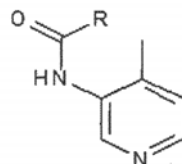
Fórmula IIa

5 donde R' es un fenilo o un grupo fenilo sustituido

- 10 (i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con cloruro ácido aril-sustituido o con anhídrido ácido para preparar un compuesto de la Fórmula IVa con la opción de aislarlo;



Fórmula III



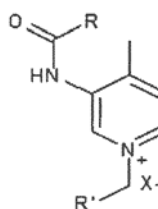
Fórmula IVa

15

donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo o arilo sustituido,

- (ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina en el compuesto de la Fórmula IVa, utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para preparar un compuesto de la Fórmula Va, con la opción de

20 aislarlo;

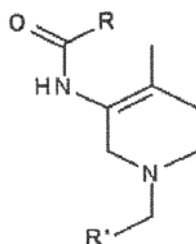


Fórmula Va

- 25 donde R y R' son como se ha indicado antes; y X representa un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi,

- (iii) reducción parcial del compuesto de la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor en un disolvente orgánico a temperatura ambiente;

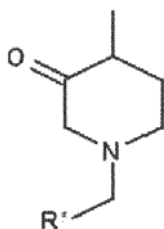
30



Fórmula VIa

donde R y R' son como se ha indicado antes,

(iv) hidrólisis del sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de 5 ácidos para preparar un compuesto de la Fórmula VIIa a temperatura ambiente;

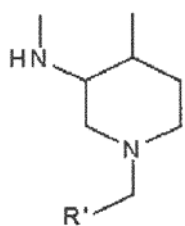


Fórmula VIIa

10 donde R' es como se ha indicado antes,

(v) aminación reductora del compuesto de la Fórmula VIIa mediante metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos, seguida por reducción con cualquier agente reductor para preparar el compuesto de la Fórmula VIIIa a temperatura ambiente; y

15



Fórmula VIIIa

donde R' es como se ha indicado antes,

20

(vi) resolución de un compuesto de la Fórmula VIIIa en presencia de un agente de resolución en un disolvente orgánico, acuoso o mezcla(s) de estos para producir el compuesto de la Fórmula IIa.

2. El proceso conforme a la reivindicación 1(i), en el que el alquilo, el arilo o el anhídrido ácido aril-sustituido comprende cualquier anhídrido de los ácidos C1-10.

3. El proceso conforme a la reivindicación 1(i), en el que el alquilo, el arilo o el cloruro ácido aril-sustituido se selecciona entre los C1-10 cloruro ácido, acetil cloruro o benzoil cloruro.

30 4. El proceso conforme a la reivindicación 1(ii), en el que el bencilo o el haluro bencil-sustituido se seleccionan entre el grupo formado por bencil cloruro, bencil bromuro, cloruro bencil-sustituido y bromuro bencil-sustituido.

5. El proceso conforme a la reivindicación 1(ii), en el que el disolvente se selecciona del grupo formado por disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, disolvente no polares, éteres, ésteres, disolventes cetónicos, agua y mezcla(s) de estos.

6. El proceso conforme a la reivindicación 5, en el que el disolvente se selecciona del grupo formado por tolueno, xilenos, ciclohexano, agua y mezcla(s) de estos.

40

7. El proceso conforme a la reivindicación 6, en el que el disolvente se selecciona entre tolueno, xileno o una mezcla de estos.

8. El proceso conforme a las reivindicaciones 1(iii) y (v), en el que el agente reductor se selecciona del

grupo formado por borohidruro sódico, cianoborohidrato sódico y triacetoxiborohidruro sódico.

9. El proceso conforme a la reivindicación 1(iii), en el que el disolvente se selecciona del grupo formado por agua, alcohol C1-C5, diisopropil éter, éter metil terciario butilo, tolueno, xileno y mezcla(s) de estos.

5

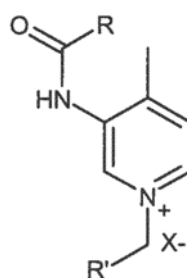
10. El proceso conforme a la reivindicación 1(iv), en el que el ácido se selecciona del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tricloroacético, ácido acético halo sustituido, ácido acético, HI, HBr, ácidos minerales, ácidos acuosos o soluciones de estos o mezcla(s) de estos.

10 11. El proceso conforme a la reivindicación 1(v), en el que el ácido de Lewis se selecciona del grupo formado por tricloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, cloruro de iridio y tetraisopropóxido de titanio(IV).

12. El proceso conforme a la reivindicación 1(vi) en el que el agente de resolución se selecciona del grupo formado por ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico, ácido mandélico y ácido sulfónico alcanforado.

15

13. Compuesto de la Fórmula (Va)



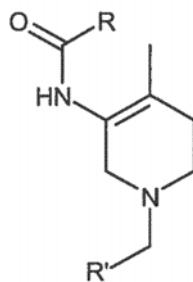
Fórmula (Va)

20

donde R representa al metilo, R' al fenilo y X a un grupo haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi.

14. Un compuesto de la Fórmula (VIa) y de sus sales

25



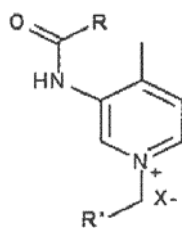
Fórmula (VIa)

donde R representa al metilo y

30 R' representa al fenilo.

15. El proceso conforme a la reivindicación 1(v), en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo formado por metanol, etanol, diisopropil éter, éter metil terciario butilo, tolueno, xileno y mezcla(s) de estos.

35 16. Proceso de preparación de la Fórmula Va

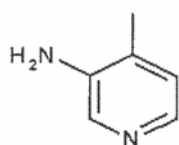


Fórmula Va

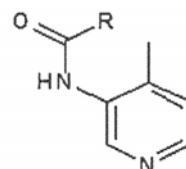
5 donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo o arilo sustituido; R' representa al fenilo o al grupo fenilo sustituido; y X representa a un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi.

que comprende los pasos de:

10 (i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con cloruro ácido aril-sustituido o con anhídrido ácido para preparar un compuesto de la Fórmula IVa con la opción de aislarlo;



Fórmula III



Fórmula IVa

15

donde R es como se ha indicado antes,

(ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina en el compuesto de la Fórmula IVa, utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para preparar el compuesto de la Fórmula Va;

20

donde:

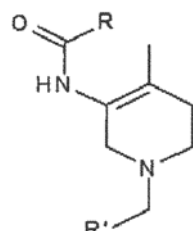
el anhídrido ácido alquilo, arilo o arilo sustituido del paso (i) comprende un anhídrido de los ácidos C1-10;

el alquilo, arilo o anhídrido ácido aril-sustituido del paso (i) se selecciona de cloruro ácido C1-10, acetil cloruro o benzoil cloruro; el bencil haluro o bencil-sustituido del paso (ii) se selecciona del grupo formado por bencil cloruro,

25 bencil bromuro, cloruro bencil-sustituido y bromuro bencil-sustituido; y

el disolvente del paso (ii) se selecciona del grupo formado por disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, disolventes no polares, éteres, ésteres, disolventes cetónicos, agua y mezcla(s) de estos.

30 17. Proceso de preparación de la Fórmula VIa,

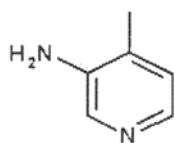


Fórmula VIa

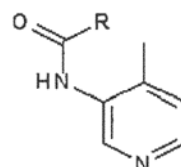
35 donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo o arilo sustituido; R' es fenil o grupo fenil sustituido; y X representa a un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi,

que comprende los pasos de:

(i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con anhídrido ácido aril-sustituido o con anhídrido ácido para preparar un compuesto de la Fórmula IVa con la opción de aislarlo;



Fórmula III

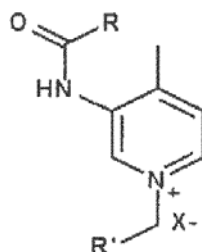


Fórmula IVa

5

donde R es como se ha indicado antes,

10 (ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina en el compuesto de la Fórmula IVa, utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para preparar un compuesto de la Fórmula Va, con la opción de aislarlo; y



Fórmula Va

15

donde R y R' son como se ha indicado antes; y X representa un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi,

(iii) reducción parcial del compuesto de la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor en un disolvente orgánico a temperatura ambiente,

donde;

el alquilo, arilo o cloruro ácido aril-sustituido del paso (i) consiste en un anhídrido de C₁₋₁₀ en ácidos;

25 el alquilo, arilo o cloruro ácido aril-sustituido del paso (i) se selecciona entre un C₁₋₁₀ cloruro ácido, acetil cloruro o benzoil cloruro;

el bencil haluro o bencil-sustituido del paso (ii) se selecciona del grupo formado por bencil cloruro, bencil bromuro, cloruro bencil-sustituido y bromuro bencil-sustituido;

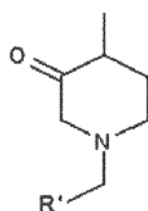
30 el disolvente del paso (ii) se selecciona del grupo formado por disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, disolventes no polares, éteres, ésteres, disolventes cetónicos, agua y mezcla(s) de estos,

el agente reductor del paso (iii) se selecciona del grupo formado por borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico; y

el disolvente del paso (iii) se selecciona del grupo formado por agua, Cl-C₅ alcohol, DIPE, MTB, tolueno, xileno y mezcla(s) de estos.

35

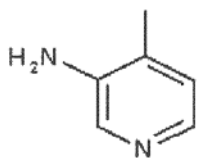
18. Proceso de preparación de la Fórmula VIIa,



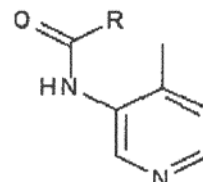
Fórmula VIIa

donde R' es un fenilo o un grupo fenilo sustituido,
y que comprende los pasos de:

(i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con cloruro ácido aril-sustituido o anhídrido ácido para preparar un compuesto de la Fórmula IVa con la opción de aislarlo;



Fórmula III

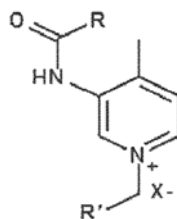


Fórmula IVa

10 donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo o arilo sustituido,

(ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina en el compuesto de la Fórmula IVa, utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para preparar un compuesto de la Fórmula Va, con la opción de aislarlo; y

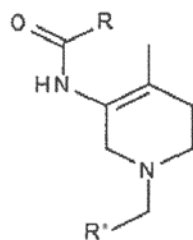
15



Fórmula Va

20 donde R y R' son como se ha indicado antes; y X representa un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi,

(iii) reducción parcial del compuesto de la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor en un disolvente adecuado a temperatura ambiente,



Fórmula VIa

25

donde R y R' son como se ha indicado antes,

(iv) hidrólisis del sistema de la 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos para preparar un compuesto de la Fórmula VIIa a una temperatura de entre 40 °C y 100 °C,

30

donde;

el alquilo, arilo o anhídrido aril-sustituido del paso (i) comprende un anhídrido de ácidos C₁₋₁₀;

el alquilo, arilo o cloruro aril-sustituido del paso (i) se selecciona entre un C₁₋₁₀ cloruro ácido, acetil cloruro o benzoil cloruro;

35

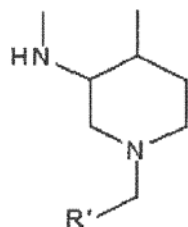
el bencil haluro o bencil-sustituido del paso (ii) se selecciona del grupo formado por bencil cloruro, bencil bromuro, cloruro bencil-sustituido y bromuro bencil-sustituido;

el disolvente del paso (ii) se selecciona del grupo formado por disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, disolventes no polares, éteres, ésteres, disolventes cetónicos, agua y mezcla(s) de estos,

el agente reductor del paso (iii) se selecciona del grupo formado por borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico;

el disolvente adecuado del paso (iii) se selecciona del grupo formado por agua, C1-C5 alcohol, DIPE, MTB, tolueno, xileno y mezcla(s) de estos, y el ácido o la mezcla de ácidos del paso (iv) se selecciona a partir del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido acético halo sustituido, ácido acético, HI, HBr, solución acuosa de estos y mezcla(s) de estos.

19. Proceso de preparación de la Fórmula VIIIa,



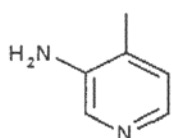
Fórmula VIIIa

donde R' es un fenil o un grupo fenil sustituido,

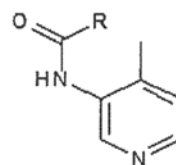
que comprende los pasos de:

15

(i) N-acilación de 3-amino-4-metil piridina (Fórmula III) con alquilo, con arilo o con cloruro ácido anhídrico aril-sustituido o anhídrido ácido para preparar un compuesto de la Fórmula IVa con la opción de aislarlo;



Fórmula III

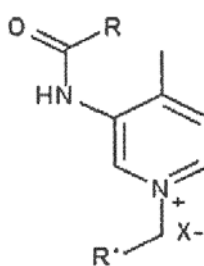


Fórmula IVa

donde R se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo o arilo sustituido,

(ii) cuaternización del nitrógeno del sistema de la piridina en el compuesto de la Fórmula IVa, utilizando bencilo o haluro bencil-sustituido en un disolvente orgánico para preparar un compuesto de la Fórmula Va, con la opción de aislarlo;

25



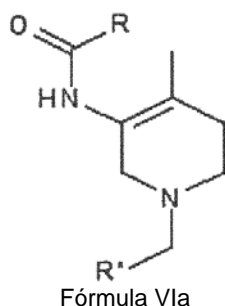
Fórmula Va

30

donde R y R' son como se ha indicado antes; y X representa un haluro seleccionado entre cloro, bromo, yodo o un grupo saliente seleccionado entre tosiloxi o mesiloxi,

(iii) reducción parcial del compuesto de la Fórmula Va para producir el sistema 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un agente reductor en un disolvente orgánico a temperatura ambiente;

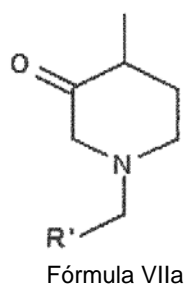
35



donde R y R' son como se ha indicado antes;

5

(iv) hidrólisis del sistema de la 1,2,5,6-tetrahidropiridina de la Fórmula VIa en presencia de un ácido o de una mezcla de ácidos para preparar un compuesto de la Fórmula VIIa a una temperatura de entre 40 °C y 100 °C; y



10

donde R' es como se ha indicado antes;

(v) aminación reductora del compuesto de la Fórmula VIIa mediante metilamina en presencia de cualquier ácido de Lewis en un disolvente orgánico o en una solución acuosa o una mezcla(s) de estos, seguida por reducción con un agente reductor para preparar el compuesto de la Fórmula VIIIa a temperatura ambiente, y

15

donde;

el anhídrido alquilo, arilo o arilo sustituido del paso (i) comprende un anhídrido de ácidos C₁₋₁₀;

el cloruro ácido alquilo, arilo o arilo sustituido del paso (i) se selecciona entre un C₁₋₁₀ cloruro ácido, acetil cloruro o benzil cloruro;

20

el bencil haluro o bencil-sustituido del paso (ii) se selecciona del grupo formado por bencil cloruro, bencil bromuro, cloruro bencil-sustituido y bromuro bencil-sustituido;

el disolvente del paso (ii) se selecciona del grupo formado por disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, disolventes no polares, éteres, ésteres, disolventes cetónicos, agua y mezcla(s) de estos,

25

el agente reductor del paso (iii) se selecciona del grupo formado por borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico;

el disolvente del paso (iii) se selecciona del grupo formado por agua, C₁₋₅ alcohol, DIPE, MTB, tolueno, xileno y mezcla(s) de estos,

30

el ácido o la mezcla de ácidos del paso (iv) se selecciona del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tricloroacético, ácido acético halo sustituido, ácido acético, HI, HBr, soluciones acuosas y mezcla(s) de estos,

el ácido de Lewis del paso (v) se selecciona del grupo formado por tricloruro de aluminio, cloruro de hierro, cloruro de zinc, cloruro de iridio y tetraisopropóxido de titanio (IV); y

el disolvente orgánico del paso (v) se selecciona entre metanol, etanol, DIPE, MTB, tolueno y xileno o mezcla(s) acuosa(s) de estos.

35