

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 349**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2021** **PCT/EP2021/073378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2022** **WO22043320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2021** **E 21769101 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 4204407**

54 Título: **Proceso**

30 Prioridad:

26.08.2020 GB 202013383

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

05.11.2024

73 Titular/es:

GIVAUDAN SA (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

72 Inventor/es:

LOVCHIK, MARTIN;
GRANIER, THIERRY y
JOSET, NATHALIE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 985 349 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

Campo técnico

La presente invención se refiere en general a un método para la formación *in situ* de compuestos de fórmula (V) como se describe en la presente memoria a partir de ácido piperidínico, particularmente la formación de los agentes refrigerantes 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (que incluye (2S)-2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona, o una mezcla racémica), 2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona, 2-metil-2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona y 2,2-dimetil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)but-3-en-1-ona. La presente invención se refiere además a los compuestos obtenidos por y/u obtenibles por dichos métodos, al uso de dichos compuestos en composiciones de sabor, por ejemplo como agentes refrigerantes en composiciones de sabor, al uso de dichas composiciones de sabor en productos de consumo, composiciones de sabor que comprenden dichos compuestos y productos de consumo que comprenden dichas composiciones de sabor.

Antecedentes

El ácido piperidínico se puede usar como material de partida para la formación de diversos compuestos. En particular, el ácido piperidínico se puede usar como material de partida para la formación de compuestos de fórmula (V) como se describe en la presente memoria. Sin embargo, estos métodos requieren generalmente una serie de etapas que implican el aislamiento y la purificación de los compuestos intermedios antes de que pueda realizarse la siguiente etapa. A este respecto, se hace referencia a la patente internacional WO2015/047973. Por lo tanto, es deseable proporcionar métodos mejorados o alternativos, que pueden, por ejemplo, reducir la necesidad de aislar y purificar los compuestos intermedios.

Compendio

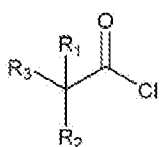
De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (V) a partir de ácido piperidínico, en donde el método *in situ* tiene lugar en presencia de un disolvente, en donde el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, agua o una mezcla de los mismos, en donde el método comprende:

(a) hacer reaccionar ácido piperidínico con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) en presencia de una base, o hacer reaccionar ácido piperidínico con un anhídrido de ácido de fórmula (Ib), opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (II),

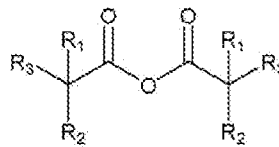
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (IV), y

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V),

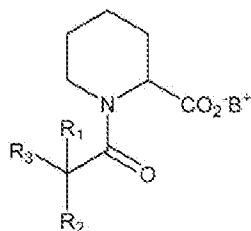
en donde las estructuras de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) y (V) son las siguientes:



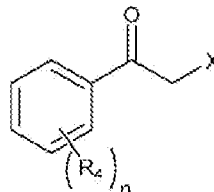
Fórmula (Ia)



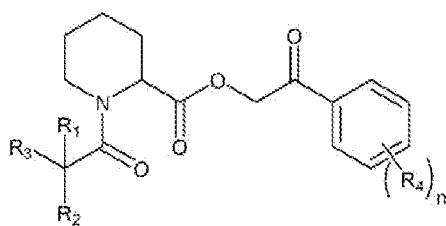
Fórmula (Ib)



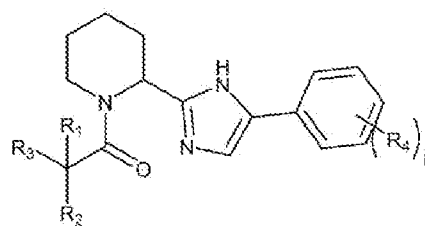
Fórmula (II)



Fórmula (III)



Fórmula (IV)



Fórmula (V)

en donde

R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y F; el grupo fenilo de los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) está sustituido con n sustituyentes R₄ en donde n es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada R₄ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 5 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 3 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₇;

B⁺ es un catión proporcionado por la base; y

X es un halógeno.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (V) obtenido por y/u obtenible por el método del primer aspecto de la presente invención, que incluye cualquier realización del mismo.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (V) del segundo aspecto de la presente invención, que incluye cualquier realización del mismo, en una composición de sabor. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (V) puede usarse como un agente refrigerante en una composición de sabor.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de sabor que comprende un compuesto de fórmula (V) del segundo aspecto de la presente invención, que incluye cualquier realización del mismo.

De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un producto de consumo que comprende una composición de sabor del cuarto aspecto de la presente invención, que incluye cualquier realización de la misma.

De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de una composición de sabor del cuarto aspecto de la presente invención, que incluye cualquier realización de la misma, en un producto de consumo.

Ciertas realizaciones de la presente invención pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas:

- método *in situ* para preparar un compuesto de fórmula (V) a partir de ácido piperólico;
- reducción del número de etapas de purificación y aislamiento;
- uso del mismo disolvente a lo largo del procedimiento;
- el disolvente puede reciclarse al final de la reacción;
- la quiralidad del grupo hidrocarbonado formado por R₁, R₂ y R₃ permanece igual durante toda la reacción;
- el cloruro de ácido y los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse internamente y pueden usarse en bruto y en disolución, reduciendo así la exposición a reactivos lacrimales;
- hidrólisis reducida del cloruro de ácido como reacción secundaria;
- condiciones de reacción más suaves;
- cantidad o número de reactivos reducidos requeridos (por ejemplo, el ácido carboxílico se desprotona en la primera etapa de reacción, por lo que no hay necesidad de añadir base adicional en la segunda etapa de reacción);
- cantidad reducida de fuente de amonio necesaria para la tercera etapa de reacción (por ejemplo, debido a la adición en porciones y/o la temperatura de reacción y/o la eliminación de agua);

- rendimiento aceptable;
- selectividad aceptable.

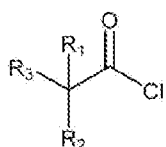
Los detalles, ejemplos y preferencias proporcionados en relación con cualquiera de uno o más de los aspectos establecidos particulares de la presente invención se describirán adicionalmente en la presente memoria y se aplicarán igualmente a todos los aspectos de la presente invención. Cualquier combinación de las realizaciones, ejemplos y preferencias descritos en la presente memoria en todas las posibles variaciones de la misma está abarcada por la presente invención a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, o se contradiga claramente de otro modo por el contexto.

Descripción detallada

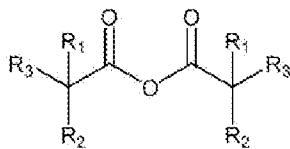
La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que se pueden formar compuestos de fórmula (V) *in situ* a partir de ácido pipercolico antes del tratamiento y aislamiento.

Por lo tanto, en la presente memoria se proporciona un método para la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (V) a partir de ácido pipercolico, en donde el método *in situ* tiene lugar en presencia de un disolvente, en donde el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, agua o una mezcla de los mismos, en donde el método comprende:

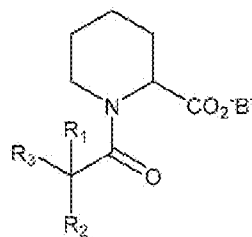
(a) hacer reaccionar ácido pipercolico con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) en presencia de una base, o hacer reaccionar ácido pipercolico con un anhídrido de ácido de fórmula (Ib), opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (II),



Fórmula (Ia)

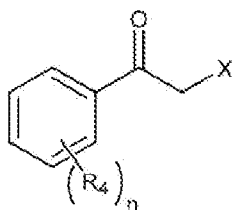


Fórmula (Ib)

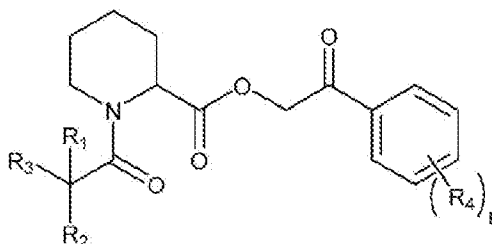


Fórmula (II)

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (IV),

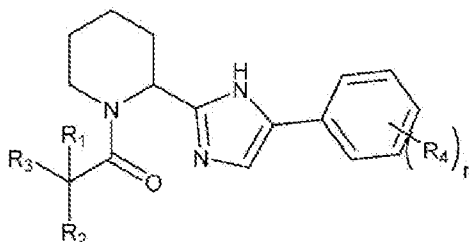


Fórmula (III)



Fórmula (IV)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V),



Fórmula (V)

en donde

R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y F; el grupo fenilo de los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) está sustituido con n sustituyentes R₄ en donde n es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco;

- 5 cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 5 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 3 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₇;

B⁺ es un catión proporcionado por la base; y

X es un halógeno.

- 10 Como se usa en la presente memoria, la frase "la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (V) a partir de ácido pipercolico" se refiere a un método en donde toda la reacción tiene lugar en una única mezcla de reacción y cualquier compuesto intermedio que se forme (por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) y (IV)) no se aíslan o purifican antes de llevar a cabo las etapas posteriores para formar el producto final (es decir, el compuesto de fórmula (V)). En otras palabras, la conversión del ácido pipercolico al compuesto de fórmula (II), la conversión del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV), y la conversión del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) tiene lugar en la misma mezcla de reacción sin aislamiento o purificación del compuesto de fórmula (II) o el compuesto de fórmula (IV). Esta formación *in situ* puede tener lugar, por ejemplo, en un proceso en flujo o por lotes.

- 20 Aunque los métodos descritos en la presente memoria son métodos *in situ* para la formación de un compuesto de fórmula (V), se reconocerá que no es necesario obtener el compuesto de fórmula (V) y se podrían realizar una o más etapas de aislamiento o purificación después de cada una de las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria para obtener un compuesto de fórmula (V).

La conversión del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV) puede ser concomitante con o posterior a la conversión del ácido pipercolico al compuesto de fórmula (II).

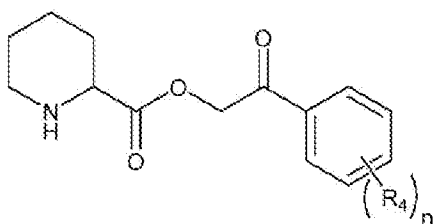
- 25 La conversión del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmula (V) puede ser concomitante con o posterior a la conversión del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV).

Por "concomitante con" se entiende que los reactivos para cada etapa de conversión se añaden a la mezcla de reacción al mismo tiempo de manera que ambas reacciones de conversión tienen lugar en la mezcla de reacción al mismo tiempo.

- 30 Por "posterior a" se entiende que al menos algunos de los reactivos (por ejemplo, el cloruro de ácido de fórmula (Ia), el anhídrido de ácido de fórmula (Ib), el compuesto de fórmula (III) y/o la fuente de amonio) para la siguiente etapa de la reacción se añaden a la mezcla de reacción después de que la primera etapa de la reacción se haya completado parcial o completamente. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (III) puede añadirse a la mezcla de reacción después de la conversión completa o incompleta del ácido pipercolico al compuesto de fórmula (II). Por ejemplo, la fuente de amonio puede añadirse a la mezcla de reacción después de la conversión completa o incompleta del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (IV). Cuando la conversión previa fue incompleta, la adición de los reactivos para la etapa posterior puede dar como resultado un periodo en donde ambas reacciones de conversión tienen lugar en la mezcla de reacción al mismo tiempo. Sin embargo, primero hay un periodo en donde la etapa de conversión previa tiene lugar en ausencia de la etapa de conversión posterior. La conversión posterior tiene lugar en la misma mezcla de reacción y no tiene lugar aislamiento o purificación de los compuestos intermedios, por lo tanto la conversión posterior es una reacción *in situ* de acuerdo con la presente descripción.

Alternativamente, el método para la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (V) tal como se describe anteriormente comprende:

(a) hacer reaccionar el ácido pipercolico con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (VI),



Fórmula (VI)

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) o un anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar un compuesto de fórmula (IV), y

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V),

5 en donde las estructuras de los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (III), (IV) y (V) son como se han indicado anteriormente.

En este método alternativo, la etapa de reacción 3 con la fuente de amonio podría realizarse opcionalmente antes de la reacción con cloruro de ácido/anhídrido de ácido.

10 Sin embargo, para el método alternativo, el ácido pipecólico tiene que protegerse mediante un grupo protector de amina selectivo. El grupo protector debe eliminarse después antes de la reacción posterior con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) o un anhídrido de ácido de fórmula (Ib).

El método *in situ* descrito en la presente memoria tiene lugar en presencia de un disolvente, en donde el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, o en donde el disolvente es agua, o en donde el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua. En otras palabras, todas las etapas del método (que incluye todas las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria) tienen lugar en presencia de un disolvente, en donde el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, o en donde el disolvente es agua, o en donde el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua. Se ha encontrado sorprendente y ventajosamente que la selección de agua o un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C como disolvente hace innecesario un cambio de disolvente para cada etapa posterior y por lo tanto permite que todo el método se realice en un recipiente como un método *in situ*. La selección de agua o un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C como disolvente también puede ayudar a minimizar la formación de impurezas y productos secundarios. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C.

En ciertas realizaciones, el disolvente orgánico tiene un punto de ebullición igual o mayor que aproximadamente 60 °C o igual o mayor que aproximadamente 70 °C o igual o mayor que aproximadamente 80 °C o igual o mayor que aproximadamente 90 °C o igual o mayor que aproximadamente 100 °C o igual o mayor que aproximadamente 110 °C.

30 En ciertas realizaciones, el disolvente orgánico tiene un punto de ebullición igual o menor que aproximadamente 150 °C o igual o menor que aproximadamente 140 °C o igual o menor que aproximadamente 130 °C o igual o menor que aproximadamente 120 °C.

Por ejemplo, el disolvente orgánico puede tener un punto de ebullición que varía de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C o de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 140 °C o de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 130 °C o de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C.

Una o más de las etapas del método *in situ* descrito en la presente memoria (por ejemplo, todas las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria o todas las etapas del método) puede tener lugar a una temperatura que es menor que el punto de ebullición del disolvente, por ejemplo, menor que el punto de ebullición del disolvente orgánico que tiene una temperatura de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C. Alternativamente, una o más de las etapas del método *in situ* descrito en la presente memoria (por ejemplo, todas las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria o todas las etapas del método) pueden tener lugar en condiciones por debajo del reflujo. Esto puede ser para evitar que el disolvente se pierda de la mezcla de reacción durante el método debido a la evaporación.

45 Una o más de las etapas del método *in situ* descrito en la presente memoria (por ejemplo, todas las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria o todas las etapas del método) pueden tener lugar en tubos cerrados o en un autoclave para evitar que el disolvente se pierda de la mezcla de reacción durante la reacción. Esto puede permitir, por ejemplo, el uso de temperaturas superiores a la temperatura de ebullición del disolvente. Por lo tanto, se pueden usar disolventes que tienen puntos de ebullición relativamente bajos (por ejemplo, MTBE).

50 Una o más de las etapas del método *in situ* descrito en la presente memoria (por ejemplo, todas las etapas 1, 2 y 3 descritas en la presente memoria o todas las etapas del método) pueden tener lugar a una temperatura que es menor que la temperatura a la que se descomponen los reactivos. La temperatura de cada etapa del método puede ser la misma o diferente.

Puede ser ventajoso, por ejemplo, seleccionar un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico que tenga un punto de ebullición que varíe de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) que permita que cada etapa del método *in situ* se lleve a cabo a una temperatura que maximice la velocidad de reacción, pero que sea lo suficientemente baja como para evitar la descomposición de los reactivos.

El disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C puede ser, por ejemplo, un disolvente polar o no polar. La polaridad del disolvente puede medirse determinando la constante dieléctrica del disolvente (permitividad relativa) a 0 °C. Los disolventes con una constante dieléctrica de menos de 15 pueden considerarse disolventes no polares. Los disolventes con una constante dieléctrica de 15 o más pueden considerarse disolventes polares.

El disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C puede, por ejemplo, ser inmiscible con agua (es decir, no es posible que una mezcla del disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C se mezcle con agua en todas las proporciones para formar una disolución homogénea).

El disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C puede ser, por ejemplo, un disolvente aromático o un disolvente no aromático.

El disolvente aromático puede comprender uno o más heteroátomos, por ejemplo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y halógenos tales como flúor. El disolvente aromático puede comprender, por ejemplo, uno o más grupos heteroaromáticos. El disolvente aromático puede ser, por ejemplo, un disolvente aromático compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno. Los alquilbencenos son ejemplos de disolventes aromáticos compuestos únicamente por átomos de carbono e hidrógeno. Los disolventes de alquilbenceno también son ejemplos de disolventes no polares. Los disolventes de alquilbenceno comprenden un grupo benceno en donde uno o más átomos de hidrógeno en el anillo de benceno está/están reemplazados por un grupo alquilo. Cada grupo alquilo puede, por ejemplo, comprender independientemente de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono. Tolueno y xileno son ejemplos de disolventes de alquilbenceno. Los disolventes de halobenceno (benceno que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un átomo de halógeno) tales como diclorobenceno son ejemplos de disolventes aromáticos.

El disolvente no aromático puede comprender uno o más heteroátomos, por ejemplo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre y halógenos tales como flúor. El disolvente no aromático puede comprender, por ejemplo, uno o más grupos heterocíclicos no aromáticos. El metiltetrahidrofurano, por ejemplo 2-metiltetrahidrofurano, es un ejemplo de un disolvente no aromático que comprende un grupo heterocíclico. El disolvente no aromático puede ser, por ejemplo, un éter. El éter metil-terc-butílico (MTBE) es un ejemplo de un disolvente éter no aromático. El disolvente no aromático puede ser, por ejemplo, un disolvente no aromático comprendido únicamente por átomos de carbono e hidrógeno. El disolvente no aromático comprendido únicamente por átomos de carbono e hidrógeno puede, por ejemplo, ser lineal (por ejemplo, cadena ramificada o lineal) o cíclico. El heptano es un ejemplo de un disolvente no aromático de cadena lineal. Los disolventes de haloalcano (alcanos que tienen uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un átomo de halógeno) tales como diclorometano son ejemplos de disolventes no aromáticos. Los disolventes de haloalcano pueden usarse, por ejemplo, particularmente si el método se lleva a cabo en un tubo cerrado o autoclave.

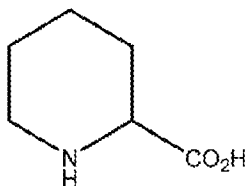
En ciertas realizaciones, el disolvente no aromático puede comprender uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En particular, el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C puede ser un disolvente de alquilbenceno. Por ejemplo, el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C puede ser tolueno.

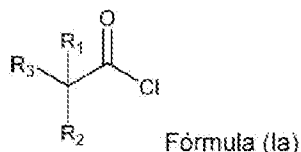
Etapas 1 - Conversión de ácido pipecólico a un compuesto de fórmula (II)

El método *in situ* descrito en la presente memoria puede comprender hacer reaccionar ácido pipecólico con (a-i) un cloruro de ácido de fórmula (Ia) en presencia de una base, o (a-ii) un anhídrido de ácido de fórmula (Ib), opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (II). Por ejemplo, el método *in situ* descrito en la presente memoria puede comprender hacer reaccionar ácido pipecólico con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula (II).

El ácido pipecólico se puede obtener comercialmente. Tiene la siguiente estructura química:



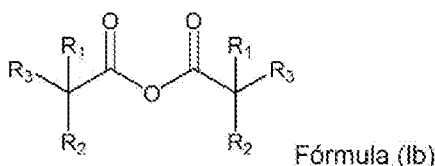
El cloruro de ácido de fórmula (Ia) tiene la siguiente estructura química,



en donde R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, N y F.

- 5 El cloruro de ácido de fórmula (Ia) puede obtenerse, por ejemplo, comercialmente o puede prepararse, por ejemplo, mediante numerosas rutas sintéticas tales como haciendo reaccionar un ácido carboxílico con cloruro de tionilo (SOCl₂), cloruro de oxalilo (COCl₂), tricloruro de fósforo (PCl₃) o pentacloruro de fósforo (PCl₅) o haciendo reaccionar un ácido tioláctico con sulfato de dimetilo seguido de cloración, por ejemplo, con cloruro de tionilo (SOCl₂).

El anhídrido de ácido de fórmula (Ib) tiene la siguiente estructura química,



en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen en relación con el cloruro de ácido de fórmula (Ia).

El anhídrido de ácido puede obtenerse, por ejemplo, comercialmente o puede prepararse, por ejemplo, mediante numerosas rutas sintéticas tales como haciendo reaccionar un cloruro de ácido de fórmula (Ia) con el ácido carboxílico correspondiente, o el último con anhídrido acético.

- 15 El término "grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N y F" se refiere a un grupo que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno y átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y flúor opcionales. El número máximo de átomos totales de oxígeno, azufre, nitrógeno y flúor es tres.

- R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S y F. R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos que son S.

R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que comprende cero heteroátomos (es decir, formar un grupo hidrocarbonado que comprende únicamente átomos de carbono e hidrógeno).

- 25 R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que comprende átomos de carbono e hidrógeno con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, N y F. R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado que comprende átomos de carbono e hidrógeno con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y F.

- 30 El átomo de carbono al que R₁, R₂ y R₃ están unidos, por ejemplo, puede ser un centro quiral. En ciertas realizaciones, el átomo de carbono al que R₁, R₂ y R₃ están unidos es un centro quiral y la quiralidad permanece invariable durante toda la reacción.

- El "grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N y F" puede comprender, por ejemplo, de 1 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, el "grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N y F" puede comprender de 2 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, el "grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N y F" puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 átomos de carbono.

- R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado seleccionado de 3-tiabut-2-ilo, 2-metil-3-tiabut-2-ilo, 3-tiapent-2-ilo, 4-tiapent-2-ilo, 2-tiaprop-1-ilo, 2-metil-3-tiapent-2-ilo, 3-oxo-3-tiabut-2-ilo, 3-oxo-2-metil-3-tiabut-2-ilo, 3-oxo-3-tiapent-2-ilo, 4-oxo-4-tiapent-2-ilo, 2-oxo-2-tiaprop-1-ilo, 3-oxo-2-metil-3-tiapent-2-ilo, but-2-ilo, pent-2-ilo, but-3-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, but-2-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, but-1-en-2-ilo, pent-1-en-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-en-2-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 2,3-dimetilpent-2-ilo, 2,3-dimetilbut-3-en-2-ilo, 2,3-dimetilpent-3-en-2-ilo, 2-metilpent-3-en-2-ilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, etilo, ciclopropilo, 1,1-dimetilcicloprop-2-ilo, 1-metilcicloprop-2-ilo, 1-

metilcicloprop-1-ilo, 3-tiahex-5-en-2-ilo, 2-metil-3-tiahex-5-en-2-ilo, 1-mercaptoet-1-ilo, 2-mercaptoprop-2-ilo, 3,3,3-trifluoroprop-2-ilo, 2-metil-3,3,3-trifluoroprop-2-ilo, 1-(2-furil)et-1-ilo, 1-(5-metilfur-2-il)et-1-ilo, 2-(2-furil)prop-2-ilo, 1-(3-furil)et-1-ilo, 1-(5-metilfur-3-il)et-1-ilo, 2-(3-furil)prop-2-ilo, 1-(2-tetrahidrofuril)et-1-ilo, 2-(2-tetrahidrofuril)prop-2-ilo, 1-(3-tetrahidrofuril)et-1-ilo, 2-(3-tetrahidrofuril)prop-2-ilo, 1-ciclopropilet-1-ilo, 2-ciclopropilprop-2-ilo, 1-ciclobutilet-1-ilo, 2-ciclobutilprop-2-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pent-2-en-3-ilo, 1-metoxiprop-1-ilo, 1-metoxiet-1-ilo, 1,1,1-trifluorobut-3-ilo, 3-tiaciclobut-1-ilo, 1-(N-metilamino)et-1-ilo y 1-(N,N-dimetilamino)et-1-ilo.

R₁, R₂ y R₃ puede, por ejemplo, cada uno independientemente seleccionarse de hidrógeno, alquilo (que incluye grupos alquilo lineales (cadena lineal y cadena ramificada) y grupos cicloalquilo), alqueno, alcoxi, alquil-C(O)-, alquil-S-, alquil-S-alquilo (por ejemplo, alquil-S-CH₂-), alquenoil-S-, alquil-S(O)-, alquil-S(O)₂-, alquenoil-S(O)-, alquenoil-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo) opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo, furilo opcionalmente sustituido con metilo) y fluoroalquilo.

R₁, R₂ y R₃ puede, por ejemplo, seleccionarse cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal, cicloalquilo C₃-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, alquil C₁-C₄-S-CH₂-), alquenoil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S(O)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-, alquenoil C₁-C₄-S(O)-, alquenoil C₁-C₄-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo) opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, furilo opcionalmente sustituido con metilo) y fluoro-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o difluoroetilo).

R₁ puede seleccionarse, por ejemplo, de hidrógeno y alquilo C₁-C₄. Por ejemplo, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno y metilo.

R₂ puede seleccionarse, por ejemplo, de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces. Por ejemplo, R₂ puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C₁-C₂, y alqueno C₂-C₃. Por ejemplo, R₂ puede ser metilo.

R₃ puede seleccionarse, por ejemplo, de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-SCH₂-, alquenoil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S(O)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-, alquenoil C₁-C₄-S(O)-, alquenoil C₁-C₄-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, ciclopropilo, ciclobutilo, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo) opcionalmente sustituido con metilo, y fluoro-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o difluoroetilo). Por ejemplo, R₃ puede seleccionarse de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, y alquil C₁-C₄-S-. Por ejemplo, R₃ puede seleccionarse de alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₃ que comprende un doble enlace, y alquil C₁-C₂-S-. Por ejemplo, R₃ puede seleccionarse de etilo, etenilo y -SCH₃.

Por ejemplo, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno y alquilo C₁-C₄, R₂ puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, y R₃ puede seleccionarse de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-SCH₂-, alquenoil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S(O)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-, alquenoil C₁-C₄-S(O)-, alquenoil C₁-C₄-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, ciclopropilo, ciclobutilo, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo) opcionalmente sustituido con metilo, y fluoro-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o difluoroetilo).

Por ejemplo, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno y metilo, R₂ puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C₁-C₂, y alqueno C₂-C₃, y R₃ puede seleccionarse de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-SCH₂-, alquenoil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S(O)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-, alquenoil C₁-C₄-S(O)-, alquenoil C₁-C₄-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, ciclopropilo, ciclobutilo, furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo) opcionalmente sustituido con metilo, y fluoro-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o difluoroetilo).

Por ejemplo, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno y metilo, R₂ puede ser alquilo C₁-C₂ y R₃ puede seleccionarse de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₅ que comprende uno o dos dobles enlaces, y alquil C₁-C₄-S-.

Por ejemplo, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno y metilo, R₂ puede ser metilo, y R₃ puede ser etilo, etenilo o -SCH₃.

El cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) se pueden añadir, por ejemplo, a la mezcla de reacción puro o como una disolución en el disolvente, por ejemplo como una disolución en el disolvente orgánico que tiene una temperatura de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C.

El compuesto de fórmula (III) puede, por ejemplo, añadirse a la mezcla de reacción puro o como una disolución en el disolvente (por ejemplo, el disolvente orgánico que tiene una temperatura de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C). Esto puede ayudar, por ejemplo, a reducir la exposición a los compuestos irritantes.

La reacción del ácido piperídico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) puede tener lugar preferiblemente en presencia de una base. La base desprotona el ácido carboxílico del ácido piperídico. Por lo tanto, se puede usar cualquier base adecuada para desprotonar el ácido piperídico. La base puede ser, por ejemplo, una base inorgánica u orgánica.

Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen fosfatos metálicos, hidróxidos metálicos, carbonatos metálicos, bicarbonatos metálicos y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de bases orgánicas incluyen alquilaminas tales como tributilamina y alcanolaminas tales como trietanolamina, y combinaciones de las mismas.

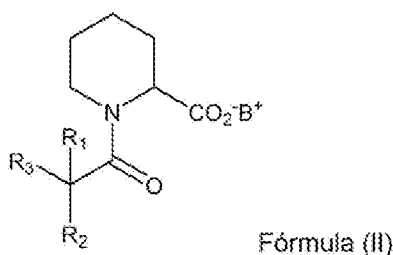
5 La base puede ser, por ejemplo, un fosfato metálico, un hidróxido metálico, un carbonato metálico, un bicarbonato metálico o una combinación de los mismos. El metal puede ser, por ejemplo, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. B⁺ de fórmula (II) puede ser, por ejemplo, el catión metálico del fosfato metálico, hidróxido metálico o carbonato metálico.

10 En particular, la base puede ser un hidróxido metálico, por ejemplo seleccionado de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

Además, la base también puede neutralizar cualquier ácido formado como resultado de la reacción del ácido pipercolico con un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), por ejemplo, la base puede neutralizar el HCl formado como resultado de la reacción del ácido pipercolico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia). Por lo tanto, se pueden usar al menos aproximadamente dos equivalentes de base a cloruro de ácido de fórmula (Ia) (un equivalente para desprotonar el ácido pipercolico y un equivalente para neutralizar el ácido formado (por ejemplo, HCl que se forma cuando el ácido pipercolico se hace reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula (Ia)). Por ejemplo, se pueden usar de aproximadamente dos equivalentes a aproximadamente cuatro equivalentes o de aproximadamente dos equivalentes a aproximadamente tres equivalentes de base a cloruro de ácido de fórmula (Ia).

20 Por ejemplo, se puede usar al menos aproximadamente un equivalente del cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) al ácido pipercolico.

El compuesto de fórmula (II) tiene la siguiente estructura química:



25 en donde R₁, R₂ y R₃ son como se definen en relación con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) y el anhídrido de ácido de fórmula (Ib), y B⁺ es un catión proporcionado por la base. Por ejemplo, B⁺ puede ser Na⁺ o K⁺ cuando se usa hidróxido de sodio o hidróxido de potasio como base, respectivamente.

30 La reacción del ácido pipercolico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) puede tener lugar, por ejemplo, en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En particular, la reacción del ácido pipercolico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar en presencia de un catalizador de transferencia de fase cuando el disolvente (por ejemplo, el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) es un disolvente no polar, o cuando el disolvente es una mezcla de disolvente orgánico y agua. El uso de un catalizador de transferencia de fase puede actuar, por ejemplo, para aumentar el rendimiento de la reacción y/o reducir la hidrólisis del cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib).

35 Un "catalizador de transferencia de fase" se refiere a una sustancia que facilita la migración de una sustancia de una fase a otra. El catalizador de transferencia de fase puede, por ejemplo, actuar para facilitar la migración del cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) a una fase acuosa donde reacciona con ácido pipercolico, particularmente donde el disolvente (por ejemplo, el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) es un disolvente no polar.

40 Ciertos disolventes o bases usados en la reacción *in situ* pueden actuar, por ejemplo, también como catalizadores de transferencia de fase. Por ejemplo, los disolventes parcialmente solubles en agua tales como metiltetrahydrofurano (Me-THF) pueden actuar como catalizadores de transferencia de fase. Como catalizadores de transferencia de fase pueden actuar, por ejemplo, fosfatos metálicos o carbonatos metálicos. Cuando un disolvente o base usado en la reacción *in situ* actúa como catalizador de transferencia de fase, puede no ser necesario usar un catalizador de transferencia de fase adicional. Por lo tanto, cuando se usa un fosfato metálico o un carbonato metálico como una base, puede no ser necesario usar un catalizador de transferencia de fase adicional.

El catalizador de transferencia de fase puede ser, por ejemplo, un haluro metálico (por ejemplo, yoduro de potasio o yoduro de sodio).

El catalizador de transferencia de fase puede ser, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario (NR_4^+ donde R es un grupo alquilo o arilo) o una sal orgánica de fosfonio (PR_4^+ donde R es hidrógeno, alquilo, arilo o haluro).

Los ejemplos de sales de amonio cuaternario que pueden usarse como catalizadores de transferencia de fase incluyen sales de benciltrietilamonio (por ejemplo, cloruro de benciltrietilamonio), sales de metiltricaprilamonio (por ejemplo, cloruro de metiltricaprilamonio), sales de metiltributilamonio (por ejemplo, cloruro de metiltributilamonio) y sales de tetra-n-butilamonio. Un ejemplo de sales de fosfonio que pueden usarse como catalizadores de transferencia de fase son sales de hexadeciltributylfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexadeciltributylfosfonio).

Por ejemplo, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal de tetra-n-butilamonio, por ejemplo, un haluro de tetra-n-butilamonio, por ejemplo bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB).

La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar a cualquier pH adecuado, por ejemplo, un pH que varía de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 15,0 o de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 14,0 o de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 14,0 o de aproximadamente 10,0 a aproximadamente 15,0.

La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a un pH de al menos aproximadamente 12,5. Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) puede tener lugar a un pH de al menos aproximadamente 13,0. La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a un pH de hasta aproximadamente 14,5. Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a un pH de hasta aproximadamente 14,0 o de hasta aproximadamente 13,5. Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a un pH que varía de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 14,5 o de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 13,5. El pH de la mezcla de reacción puede mantenerse, por ejemplo, durante toda la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II). El pH de la mezcla de reacción puede mantenerse, por ejemplo, controlando el tiempo y la cantidad de base añadida a la mezcla de reacción. Esto puede implicar, por ejemplo, una monitorización continua del pH de la mezcla de reacción usando un electrodo de pH. Controlar el pH de la mezcla de reacción durante la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) puede ayudar, por ejemplo, a minimizar la hidrólisis del cloruro de ácido o anhídrido de ácido.

La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a una temperatura de al menos aproximadamente -10°C . Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de al menos aproximadamente -5°C o al menos aproximadamente 0°C . Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura de hasta aproximadamente 40°C o hasta aproximadamente 35°C o hasta aproximadamente 30°C o hasta aproximadamente 25°C o hasta aproximadamente 20°C o hasta aproximadamente 15°C o hasta aproximadamente 10°C . Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar a una temperatura que varía de aproximadamente -10°C a aproximadamente 40°C o de aproximadamente -5°C a aproximadamente 30°C o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C o de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C .

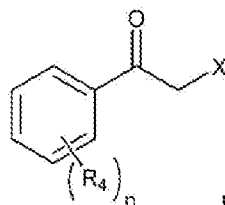
La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, a una temperatura menor a la temperatura a la que se descompone el ácido pipécólico y/o el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib).

La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 horas. Por ejemplo, la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 hora o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos. La reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) puede tener lugar, por ejemplo, hasta que la reacción se complete.

Etapa 2 - Conversión de un compuesto de fórmula (II) a un compuesto de fórmula (IV)

El método *in situ* descrito en la presente memoria puede comprender además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se describe en la presente memoria con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (IV).

- 5 El compuesto de fórmula (III) tiene la siguiente estructura química:



Fórmula (III).

en donde el grupo fenilo del compuesto de fórmula (III) está sustituido con n sustituyentes R_4 , en donde n es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco,

- 10 cada sustituyente R_4 (cuando está presente) se selecciona independientemente de halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), ciano ($C \equiv N$), nitro ($-NO_2$), alquilo C_1-C_6 lineal (de cadena lineal o ramificado) que comprende opcionalmente hasta 5 átomos de halógeno (por ejemplo, hasta 5 átomos de F) (por ejemplo, CH_3 , CF_3 o CHF_2), alqueno C_2-C_6 (por ejemplo, que comprende uno o dos dobles enlaces) (por ejemplo, $-CH=CH_2$), alcoxi C_1-C_6 que comprende opcionalmente hasta 3 átomos de halógeno (por ejemplo, hasta 3 átomos de F) (por ejemplo, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$), alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 (por ejemplo, 2-metoxi-etilo), y cicloalquilo C_3-C_7 (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo), y X es un halógeno.

El compuesto de fórmula (III) puede obtenerse, por ejemplo, comercialmente o puede prepararse, por ejemplo, mediante acilación de Friedel-Crafts de benceno o benceno sustituido usando cloruro de cloroacetilo con un catalizador de cloruro de aluminio, o por cloración de la acetofenona correspondiente con cloruro de sulfuro (SO_2Cl_2) o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína o N-clorosuccinimida.

- 20 Por ejemplo, R_4 puede ser un alquilo C_1-C_6 lineal (de cadena lineal o ramificado) que comprende eventualmente hasta 5 átomos de halógeno (por ejemplo, hasta 5 átomos de F) (por ejemplo, CH_3 , CF_3 o CHF_2). Por ejemplo, R_4 puede ser metilo.

Por ejemplo, el grupo fenilo del compuesto de fórmula (III) puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes R_4 . Por ejemplo, el grupo fenilo del compuesto de fórmula (III) puede estar sustituido con un sustituyente R_4 que es metilo.

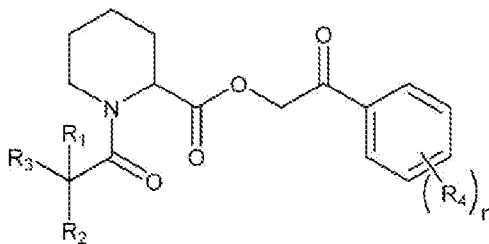
- 25 Por ejemplo, el grupo fenilo del compuesto de fórmula (III) puede estar sustituido con cinco sustituyentes R_4 . Por ejemplo, el grupo fenilo del compuesto de fórmula (III) puede estar sustituido con cinco sustituyentes R_4 , todos los cuales son metilo.

Por ejemplo, X puede ser cloro, bromo o yodo. Por ejemplo, X puede ser cloro.

- 30 El compuesto de fórmula (III) puede, por ejemplo, añadirse a la mezcla de reacción puro o como una disolución en el disolvente (por ejemplo, el disolvente orgánico que tiene una temperatura de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C). Esto puede ayudar, por ejemplo, a mantener una mezcla agitable durante toda la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para preparar el compuesto de fórmula (IV). El uso de una disolución puede ayudar, por ejemplo, a reducir la exposición a los compuestos irritantes.

- 35 Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, por ejemplo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 130 °C, por ejemplo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C, por ejemplo de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 110 °C.

El compuesto de fórmula (IV) tiene la siguiente estructura química:



Fórmula (IV).

en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen en la presente memoria en relación con el compuesto de fórmula (Ia), (Ib) y (II), y R_4 y n son como se definen en la presente memoria en relación con el compuesto de fórmula (III).

- 5 La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) puede tener lugar, por ejemplo, en presencia de un catalizador de transferencia de fase. En particular, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) puede tener lugar en presencia de un catalizador de transferencia de fase cuando el disolvente (por ejemplo, disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) es un disolvente no polar.

10 El catalizador de transferencia de fase puede estar ya presente en la mezcla de reacción donde la reacción del ácido pipécólico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o el anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II) tuvo lugar en presencia del catalizador de transferencia de fase. Por lo tanto, puede no ser necesario añadir más catalizador de transferencia de fase a la mezcla de reacción para la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV).

15 El catalizador de transferencia de fase puede, por ejemplo, facilitar la migración del compuesto de fórmula (III) a una fase acuosa donde reacciona con el compuesto de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) puede migrar después a una capa orgánica (por ejemplo, disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C).

- 20 El catalizador de transferencia de fase puede ser, por ejemplo, como se define en relación con la etapa 1 en la presente memoria. Por ejemplo, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal de amonio tal como bromuro de tetra-*n*-butilamonio (TBAB).

Puede no ser necesario, por ejemplo, añadir ninguna base adicional a la mezcla de reacción durante la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV). Esto puede ser, por ejemplo, debido a que el ácido carboxílico del compuesto de fórmula (II) ya está desprotonado.

25 La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura y presión para obtener reflujo de la mezcla de reacción. La temperatura de reflujo de la mezcla de reacción puede, por ejemplo, ser diferente a (por ejemplo, menor que) la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) debido a la presencia de otros componentes en la mezcla, tales como agua, que puede, por ejemplo, dar como resultado la formación de un azeótropo.

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura menor que la temperatura a la que se descompone el compuesto de fórmula (II) y/o el compuesto de fórmula (III).

- 35 Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se puede realizar a una temperatura igual o mayor que aproximadamente 50 °C, por ejemplo, igual o mayor que aproximadamente 60 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 70 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 80 °C.

Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se puede realizar a una temperatura igual o menor que aproximadamente 160 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 150 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 140 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 130 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 120 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 110 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 100 °C.

40 Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, por ejemplo, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 120 °C, por ejemplo de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 100 °C.

45

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse, por ejemplo, a cualquier pH adecuado siempre que el ácido carboxílico se desprotone, por ejemplo, un pH igual o mayor que aproximadamente 7,0 o igual o mayor que aproximadamente 8,0 o igual o mayor que aproximadamente 9,0 o igual o mayor que aproximadamente 10,0.

La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse, por ejemplo, a un pH igual o mayor que aproximadamente 12,0, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 12,5. La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse, por ejemplo, a un pH igual o menor que aproximadamente 14,0, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 13,5. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) puede realizarse a un pH que varía de aproximadamente 12,0 a aproximadamente 14,0 o de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 13,5.

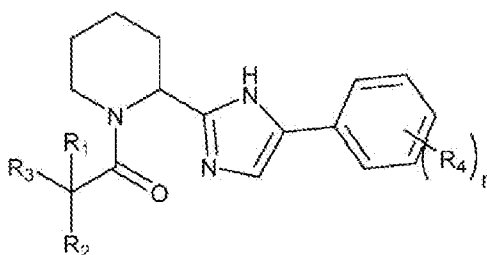
La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) puede tener lugar, por ejemplo, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 horas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) puede tener lugar durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 hora o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos. La reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) puede tener lugar, por ejemplo, hasta que la reacción se complete. Esto puede determinarse, por ejemplo, mediante análisis de cromatografía de gases.

En caso de que se use un disolvente orgánico, el agua puede, por ejemplo, eliminarse de la mezcla de reacción después de la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) y antes de la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V). Una ventaja de eliminar el agua es aumentar la temperatura de reacción que acelera la reacción. Por ejemplo, se puede eliminar el agua de la mezcla de reacción después de que la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) esté completa y antes de la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V). El agua puede, por ejemplo, eliminarse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, el agua puede eliminarse mediante destilación azeotrópica. El producto de la reacción (el compuesto de fórmula (IV)) puede permanecer en una capa orgánica (por ejemplo, que comprende el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C). Esto puede permitir, por ejemplo, realizar ventajosamente la etapa 3 a una temperatura más alta, por ejemplo realizando reflujo a una temperatura más alta.

Etapas 3 - Conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (V)

El método *in situ* descrito en la presente memoria comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) como se describe en la presente memoria con una fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V).

El compuesto de fórmula (V) tiene la siguiente estructura química:



Fórmula (V).

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n son como se definen en relación con los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (II), (III) y (IV) en la presente memoria.

El compuesto de fórmula (V) puede ser, por ejemplo, 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (que incluye (2S)-2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona, o mezcla racémica), 2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona, 2-metil-2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona, o 2,2-dimetil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)but-3-en-1-ona.

La fuente de amonio puede ser, por ejemplo, cualquier fuente de amonio adecuada para convertir el compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V).

La fuente de amonio puede ser, por ejemplo, un carboxilato de amonio tal como acetato de amonio o formiato de amonio. La fuente de amonio puede ser, por ejemplo, una mezcla de amoniaco y un ácido carboxílico (RCO_2H en

donde R es hidrógeno o un grupo alquilo). Por ejemplo, la fuente de amonio puede ser acetato de amonio o una mezcla de amoniaco y ácido acético.

Las fuentes de amonio adecuadas tales como acetato de amonio están disponibles comercialmente.

5 La fuente de amonio puede añadirse, por ejemplo, a la mezcla de reacción como una disolución en agua. La disolución puede, por ejemplo, calentarse antes de añadirla a la mezcla de reacción para mantener la fuente de amonio disuelta a una alta concentración. Añadir la fuente de amonio en disolución con agua puede ayudar, por ejemplo, a prevenir la acumulación de la fuente de amonio sin reaccionar.

10 Se pueden usar, por ejemplo, igual o menor que aproximadamente cinco equivalentes de la fuente de amonio al compuesto de fórmula (IV). Por ejemplo, se pueden usar igual o menor que aproximadamente cuatro equivalentes o igual o menor que aproximadamente tres equivalentes de la fuente de amonio al compuesto de fórmula (IV). Por ejemplo, se puede usar igual o mayor que aproximadamente un equivalente o igual o mayor que aproximadamente dos equivalentes de la fuente de amonio al compuesto de fórmula (IV).

15 La fuente de amonio puede añadirse, por ejemplo, a la mezcla de reacción en una disolución acuosa o puede añadirse a la mezcla de reacción en su forma natural (es decir, no en disolución), por ejemplo, como un sólido. En ciertas realizaciones, la fuente de amonio se puede añadir a la mezcla de reacción en su forma natural, por ejemplo, como un sólido, que puede, por ejemplo, ser ventajoso porque minimiza la cantidad de agua que se introduce en la reacción.

20 La fuente de amonio puede añadirse, por ejemplo, a la mezcla de reacción en porciones (es decir, en lotes separados en lugar de todos en uno). Esto puede ayudar, por ejemplo, a hacer la reacción más eficiente, por ejemplo, porque se minimiza la proporción de agua en la mezcla de reacción debido a la presencia de agua en la disolución de la fuente de amonio. Por ejemplo, la fuente de amonio se puede añadir a la mezcla de reacción en al menos dos o tres o cuatro porciones. Por ejemplo, cuando la fuente de amonio se añade a la mezcla de reacción, se puede añadir en al menos dos o al menos tres porciones, por ejemplo, de dos a seis porciones o de tres a seis porciones o de dos a cuatro porciones o de tres a cuatro porciones. Por ejemplo, cuando la fuente de amonio se añade a la mezcla de reacción en una disolución acuosa, se puede añadir gota a gota.

25 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura y presión para obtener reflujo de la mezcla de reacción. La temperatura de reflujo de la mezcla de reacción puede, por ejemplo, ser diferente a (por ejemplo, menor que) la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo, disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) debido a la presencia de otros componentes en la mezcla, tales como agua, que puede, por ejemplo, dar como resultado la formación de un azeótropo.

30 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede realizarse, por ejemplo, a una temperatura menor que la temperatura a la que se descompone el compuesto de fórmula (IV) y/o la fuente de amonio.

35 Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) se puede realizar a una temperatura igual o mayor que aproximadamente 50 °C, por ejemplo, igual o mayor que aproximadamente 60 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 70 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 80 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 90 °C, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 100 °C.

40 Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) se puede realizar a una temperatura igual o menor que aproximadamente 160 °C, por ejemplo, igual o menor que aproximadamente 150 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 140 °C, por ejemplo, igual o menor que aproximadamente 130 °C, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 120 °C, por ejemplo, igual o menor que aproximadamente 110 °C.

45 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede, por ejemplo, realizarse a un pH igual o mayor que aproximadamente 1,0, por ejemplo igual o mayor que aproximadamente 2,0. La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede realizarse, por ejemplo, a un pH igual o menor que aproximadamente 14,0, por ejemplo igual o menor que aproximadamente 12,0 o igual o menor que aproximadamente 10,0 o igual o menor que aproximadamente 8,0 o igual o menor que aproximadamente 7,0 o igual o menor que aproximadamente 6,0. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede realizarse a un pH que varía de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 14,0 o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 8,0 o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 7,0 o de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 6,0. Esto puede deberse, por ejemplo, a una acumulación de ácido (por ejemplo, ácido acético) producido durante la etapa 3 de la reacción.

55 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede tener lugar, por ejemplo, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 10 horas. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto

de fórmula (V) puede tener lugar durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas. La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede tener lugar, por ejemplo, hasta que se complete la reacción. Esto puede determinarse, por ejemplo, mediante análisis de cromatografía de gases.

- 5 En caso de que se use un disolvente orgánico, el agua puede, por ejemplo, eliminarse de la mezcla de reacción durante la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V). Por ejemplo, el agua puede eliminarse continuamente de la mezcla de reacción durante la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V). El agua puede eliminarse, por ejemplo, usando un separador de agua Dean-Stark. El producto de la reacción (el compuesto de fórmula (V)) puede permanecer en una capa orgánica (por ejemplo, que comprende el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C).

Etapas adicionales

- 15 La reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar el compuesto de fórmula (V) puede, por ejemplo, ir seguida de la neutralización de la capa que comprende el compuesto de fórmula (V) (por ejemplo, la capa orgánica que puede comprender el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) y/o mediante lavado con agua. El lavado con agua puede ocurrir, por ejemplo, después de que la capa que comprende el compuesto de fórmula (V) (por ejemplo, la capa orgánica) se neutralice.

- 20 El compuesto de fórmula (V) puede, por ejemplo, aislarse (por ejemplo, aislarse de una capa orgánica que puede comprender el disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C) mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante cristalización. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (V) puede cristalizarse directamente a partir del disolvente (por ejemplo, tolueno o Me-THF), que puede usarse como disolvente a lo largo de toda la síntesis, proporcionando así la ventaja de no necesitar cambiar el disolvente a lo largo de toda la síntesis y etapas de cristalización. O el compuesto de fórmula (V) puede cristalizarse cambiando el disolvente. El compuesto de fórmula (V) puede someterse después a etapas de purificación adicionales.

- 25 Dependiendo del disolvente usado para la reacción, un cambio de disolvente podría ser una ventaja para obtener una calidad olfativa pura y/o mayores tasas de recuperación del compuesto de fórmula (V). Los disolventes adecuados para la cristalización pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, metilisobutilcetona e isopropanol, y mezclas tales como heptano/isopropanol; heptano/etanol o éter metil-terc-butílico/acetato de etilo.

Usos de los compuestos de fórmula (V)

Se proporcionan además en la presente memoria los compuestos de fórmula (V) que pueden, por ejemplo, obtenerse mediante o ser obtenibles mediante los métodos descritos en la presente memoria.

- 35 Los compuestos de fórmula (V) pueden usarse, por ejemplo, en una composición de sabor. En particular, los compuestos de fórmula (V) se pueden usar como un agente refrigerante en una composición de sabor.

Por lo tanto, también se proporciona en la presente memoria una composición de sabor que comprende un compuesto de fórmula (V) como se describe en la presente memoria.

- 40 Las composiciones de sabor descritas en la presente memoria pueden, por ejemplo, incorporarse en cualquier producto de consumo que contacte con una membrana mucosa. Por ejemplo, el producto de consumo puede ser un producto alimenticio, una bebida, goma de mascar, un producto de tabaco, un producto sustituto del tabaco, un producto para el cuidado dental, un producto para el cuidado personal (que incluye productos para el cuidado de los labios) o un producto para la salud sexual y el cuidado íntimo.

Por lo tanto, también se proporciona en la presente memoria un producto de consumo que comprende una composición de sabor como se describe en la presente memoria.

- 45 Los métodos se describen ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que describen realizaciones particulares.

Ejemplo 1: Procedimiento en un recipiente para la preparación de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (compuesto de fórmula (V))

- 50 Un reactor de 10 l se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó a temperatura ambiente con ácido piperídico (ácido DL-piperídico, Xiamen Synress Import and Export Co., Ltd, (800 g, 6,2 mol)) y bromuro de tetrabutilamonio (100 g, 0,3 mol). Se añadieron sucesivamente agua (1630 g), tolueno (1127 g) e hidróxido de sodio (32 %, 1664 g, 13,3 mol) a la disolución agitada (102 rpm). La velocidad de agitación se aumentó (186 rpm) y la mezcla se enfrió a 5 °C (T_j: -15 °C). Se añadió gota a gota cloruro de 2-metilbutanoilo (747 g, 6,2 mol) durante el período de 2 horas, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción entre 3 °C y 5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó

durante una hora antes de que la temperatura se elevara a 45 °C y se añadió 2-cloro-1-(p-tolil)etan-1-ona sólida (1077 g, 6,3 mol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se calentó entonces a 90 °C (T_j: 110 °C) durante 1 hora y 15 minutos, después de lo cual el análisis por GC de la mezcla mostró la conversión completa de ácido 1-(2-metilbutanoil)piperidin-2-carboxílico a 1-(2-metilbutanoil)piperidin-2-carboxilato de 2-oxo-2-(p-tolil)etilo. La mezcla de reacción se enfrió después a 50 °C (T_j: 50 °C), se detuvo la agitación y se retiró la capa de agua de la capa orgánica turbia de color naranja a través de la válvula inferior. Se añadió tolueno (607 g) a la mezcla que quedaba en el reactor. La disolución se agitó (160 rpm) y se calentó a reflujo (89-114 °C, T_j: 145 °C) mientras se eliminaba el agua azeotrópicamente. Después de que se retirara toda el agua y la temperatura de reflujo hubiera alcanzado la temperatura final (114 °C), se añadió una primera porción de acetato de amonio (477 g, 6,2 mol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 45 minutos y el agua producida por la reacción se eliminó azeotrópicamente. Se añadió otra porción de acetato de amonio (477 g, 6,2 mol) y finalmente, después de 3 horas de tiempo de reacción, se añadió la última porción de acetato de amonio (477 g, 6,2 mol) y se continuó agitando a reflujo durante 70 minutos hasta que el análisis por GC mostró conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadieron agua (500 g) e hidróxido de sodio (2 M, 1000 g) a la mezcla agitada. Después, el pH de la mezcla se ajustó a pH 7 añadiendo hidróxido de sodio (2 M, 2700 g). La disolución de producto se calentó a reflujo de nuevo para secar azeotrópicamente la disolución (T_j: 145 °C) y después la disolución se enfrió a aprox. 0 °C (T_j: 0 °C) y se continuó la agitación (70 rpm) durante 24 horas. Los cristales finos que se formaron en la mezcla roja se eliminaron por filtración de la masa a través de un embudo Büchner de 4 l y después se lavaron dos veces con éter metil-t-butílico frío (4 °C, 1000 ml).

El producto sólido se secó al vacío para dar 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (838 g, 2,5 mol, 40 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. P.f.: 156,3 °C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M⁺], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros) δ = 11,32 (s a, 1H), 7,61 (m a, 2H), 7,28 (s a, 1H), 7,14 (m a, 2H), 5,63 (m a, 1H), 4,06 (m a, 1H), 3,29 (m a, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m a, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 5H), 1,49 - 1,33 (m, 2H), 1,09 - 1,05 (2d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,85 (2t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros, desplazamientos extraídos de experimentos HSQC y HMBC) δ 174,4 (s), 146,8 (s), 139,6 (s), 134,3 (s), 132,1 (s), 128,1 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,1 (t), 35,6 (d), 27,6 (t), 26,0 (t), 24,7 (t), 19,8 (q), 19,0 (t), 16,3 (q), 10,5 (q) ppm.

Una forma cristalina de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona caracterizada por picos principales en su patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando cobre K-beta, radiación a 2-theta (grados) 8,93, 9,59, 11,66, 12,44, 12,95, 14,53, 15,91, 17,13, 17,89, 18,43, 19,21, 19,51, 19,90, 20,76, 22,59, 25,06, 27,03, 27,77, 28,81, 29,79, 32,08.

Ejemplo 2: (2S)-2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona

Preparado a partir de cloruro de (S)-metilbutanoilo mediante el procedimiento descrito. $[a]_{25}^{589} +0,162$ (c 1,114, EtOH). Los datos espectroscópicos son idénticos a los del producto racémico en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: 2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona

Preparado a partir de cloruro de 2-(metiltio)propanoilo mediante el procedimiento descrito.

GC/MS (EI): m/z (%): 357 (5) [M⁺], 342 (7), 268 (11), 240 (100), 185 (11), 159 (5), 117 (4), 89 (10). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros) δ 11,56-11,06 (m a, 1H), 7,69 - 7,43 (m a, 2H), 7,34 - 7,24 (m a, 1H), 7,23 - 7,07 (m a, 2H), 5,69 y 5,58 (2 m a, 1H), 4,04 (m a, 1H), 3,91 - 3,87 (m a, 1H), 3,51 - 3,13 (m a, 1H), 2,37 - 2,27 (m a, 1H), 2,32 (s a, 3H), 2,09 y 2,08 (2 s a, 3H), 1,91 - 1,41 (m a, 5H), 1,44 y 1,42 (2 d a, J = 6,7 Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, T = 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros, desplazamientos extraídos de experimentos HSQC y HMBC) δ 169,7 (s), 146,4 (s), 137,7 (s), 134,2 (s), 131,4 (s), 128,0 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,8 (t), 37,7 (d), 27,4 (t), 24,3 (t), 19,7 (q), 18,8 (t), 17,0 (q), 11,0 (q) ppm.

Ejemplo 4: Procedimiento en un recipiente para la preparación de 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (compuesto de fórmula (V))

Un reactor de 5 l se lavó abundantemente con nitrógeno y se cargó a temperatura ambiente con ácido pipécólico (ácido DL-pipécólico, Xiamen Synress Import and Export Co., Ltd, (400 g, 3,1 mol)), fosfato de potasio (98 %, 738 g, 3,4 mol) e hidróxido de potasio (85 %, 184 g, 2,8 mol). Se añadieron sucesivamente agua (1280 g) y 2-metiltetrahidrofurano (547 g) y la mezcla se enfrió a 4 °C. Se añadió gota a gota cloruro de 2-metilbutanoilo (373 g, 3,1 mol) durante el período de 1 hora, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante una hora antes de elevar la temperatura a 45 °C y se añadió una mezcla de 2-cloro-1-(p-tolil)etan-1-ona sólida (97 %, 571 g, 3,3 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (9,98 g, 0,03 mol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se calentó entonces a 76 °C (T_j: 95 °C) durante una hora y 30 minutos, después de lo cual el análisis por GC de la mezcla mostró una conversión completa de ácido 1-(2-metilbutanoil)piperidin-2-carboxílico a 1-(2-metilbutanoil)piperidin-2-carboxilato de 2-oxo-2-(p-tolil)etilo. La mezcla de reacción se enfrió luego a 60 °C, se detuvo la agitación y la capa de agua se eliminó de la capa orgánica turbia de color naranja claro a través de la válvula inferior. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano (1025 g) a la mezcla que quedaba en el reactor. La disolución se agitó (160 rpm) y se calentó a reflujo (85 °C, T_j: 110 °C) y acetato de amonio (1462 g, 18,6 mol, 98 %) se añadieron en porciones

mientras se eliminaba el agua azeotrópicamente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche hasta que el análisis por GC mostró conversión completa y el agua producida por la reacción se eliminó azeotrópicamente. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y se lavó una vez con agua (1000 g) y tres veces con hidróxido de sodio (2 M, 1000 g) y cuatro veces con agua (1000 g) para alcanzar pH 7. La disolución de producto se calentó a reflujo de nuevo para secar azeotrópicamente la disolución (Tj: 115 °C) y después la disolución se enfrió a 0 °C (Tj: 0 °C) y la agitación (50 rpm) continuó durante 24 horas. Los cristales finos que se formaron en la mezcla naranja se eliminaron por filtración de la masa a través de un embudo Büchner y después se lavaron dos veces con éter metil-t-butílico frío (4 °C, 400 ml).

El producto sólido se secó al vacío para dar 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona (390 g, 1,2 mol, 39 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. P.f.: 156,3 °C. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M+], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros) δ = 11,32 (s a, 1H), 7,61 (m a, 2H), 7,28 (s a, 1H), 7,14 (m a, 2H), 5,63 (m a, 1H), 4,06 (m a, 1H), 3,29 (m a, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (m a, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 5H), 1,49 - 1,33 (m, 2H), 1,09 - 1,05 (2d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,85 (2t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, 413 K, mezcla de estereoisómeros y tautómeros, desplazamientos extraídos de experimentos HSQC y HMBC) δ 174,4 (s), 146,8 (s), 139,6 (s), 134,3 (s), 132,1 (s), 128,1 (2d), 123,7 (2d), 110,9 (d), 47,5 (d), 40,1 (t), 35,6 (d), 27,6 (t), 26,0 (t), 24,7 (t), 19,8 (q), 19,0 (t), 16,3 (q), 10,5 (q) ppm.

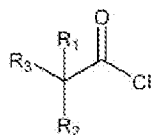
Lo anterior describe ampliamente ciertas realizaciones de la presente invención sin limitación. Se pretende que las variaciones y modificaciones que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica estén dentro del alcance de la presente invención tal como se define en y mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

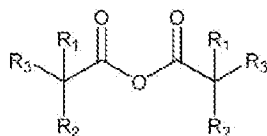
1. Un método para la formación *in situ* de un compuesto de fórmula (V) a partir de ácido pipercolico, en donde el método *in situ* tiene lugar en presencia de un disolvente, en donde el disolvente es un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 160 °C, agua o una mezcla de los mismos, en donde el método comprende:

5

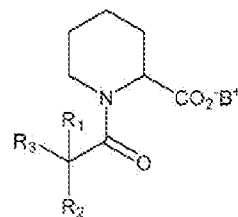
(a) hacer reaccionar ácido pipercolico con un cloruro de ácido de fórmula (Ia) en presencia de una base, o hacer reaccionar ácido pipercolico con un anhídrido de ácido de fórmula (Ib), opcionalmente en presencia de una base, para formar un compuesto de fórmula (II),



Fórmula (Ia)

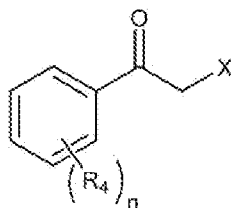


Fórmula (Ib)

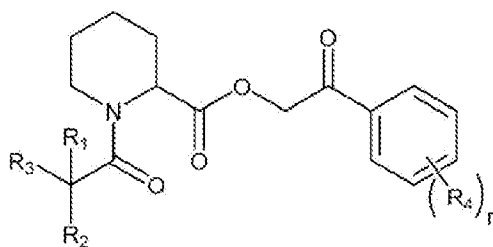


Fórmula (II)

10 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (IV),

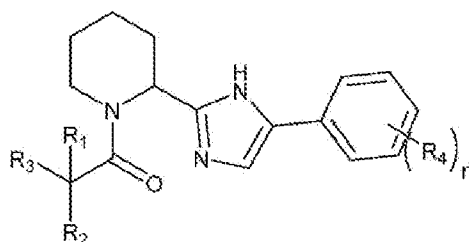


Fórmula (III)



Fórmula (IV)

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V),



Fórmula (V)

15

en donde

R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo hidrocarbonado que comprende opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, N y F;

20

el grupo fenilo de los compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) está sustituido con n sustituyentes R₄ en donde n es cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco;

cada R₄ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 5 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ que comprende opcionalmente hasta 3 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₇;

B⁺ es un catión proporcionado por la base; y

25

X es un halógeno.

2. El método según la reivindicación 1, en donde la base es un fosfato metálico, un hidróxido metálico, un carbonato metálico, bicarbonato metálico o una combinación de los mismos.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde la base es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
- 5 4. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde se usan al menos dos equivalentes de base al cloruro de ácido de fórmula (Ia) o anhídrido de ácido de fórmula (Ib) o compuesto de fórmula (III).
5. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción del ácido piperídico con el cloruro de ácido de fórmula (Ia) o anhídrido de ácido de fórmula (Ib) para formar el compuesto de fórmula (II), y/o la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV), tiene lugar en presencia de un catalizador de transferencia de fase.
- 10 6. El método según la reivindicación 5, en donde el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetrabutilamonio (TBAB).
7. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde el disolvente es un disolvente aromático, por ejemplo, un disolvente de alquilbenceno tal como tolueno.
- 15 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el disolvente es un disolvente no aromático, por ejemplo 2-metiltetrahydrofurano.
9. El método según cualquier reivindicación anterior, en donde la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV) tiene lugar a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C.
- 20 10. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde la fuente de amonio es acetato de amonio o una mezcla de amoníaco y ácido acético.
11. El método según cualquier reivindicación anterior, en donde la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la fuente de amonio para formar un compuesto de fórmula (V) tiene lugar a una temperatura que varía de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 120 °C.
- 25 12. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde el átomo de carbono al que R₁, R₂ y R₃ están unidos es un centro quiral y la quiralidad permanece invariable durante toda la reacción.
13. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde:

R₁ se selecciona de hidrógeno y metilo; y/o

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₂ y alqueno C₂-C₃; y/o

R₃ se selecciona de alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₅ que contiene uno o dos dobles enlaces, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₄-C(O)-, alquil C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-SCH₂-, alqueno C₁-C₄-S-, alquil C₁-C₄-S(O)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-, alqueno C₁-C₄-S(O)-, alqueno C₁-C₄-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, ciclopropilo, ciclobutilo, furilo opcionalmente sustituido con metilo, y fluoro-alquilo C₁-C₆.
- 30 14. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde R₁, R₂ y R₃ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo hidrocarbonado seleccionado de 3-tiabut-2-ilo, 2-metil-3-tiabut-2-ilo, 3-tiapent-2-ilo, 4-tiapent-2-ilo, 2-tiapro-1-ilo, 2-metil-3-tiapent-2-ilo, 3-oxo-3-tiabut-2-ilo, 3-oxo-2-metil-3-tiabut-2-ilo, 3-oxo-3-tiapent-2-ilo, 4-oxo-4-tiapent-2-ilo, 2-oxo-2-tiapro-1-ilo, 3-oxo-2-metil-3-tiapent-2-ilo, but-2-ilo, pent-2-ilo, but-3-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, but-2-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, but-1-en-2-ilo, pent-1-en-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-en-2-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 2,3-dimetilpent-2-ilo, 2,3-dimetilbut-3-en-2-ilo, 2,3-dimetilpent-3-en-2-ilo, 2-metilpent-3-en-2-ilo, prop-2-ilo, prop-1-ilo, etilo, ciclopropilo, 1,1-dimetilcicloprop-2-ilo, 1-metilcicloprop-2-ilo, 1-metilcicloprop-1-ilo, 3-tiahex-5-en-2-ilo, 2-metil-3-tiahex-5-en-2-ilo, 1-mercaptoet-1-ilo, 2-mercaptoprop-2-ilo, 3,3,3-trifluoroprop-2-ilo, 2-metil-3,3,3-trifluoroprop-2-ilo, 1-(2-furil)et-1-ilo, 1-(5-metilfur-2-il)et-1-ilo, 2-(2-furil)prop-2-ilo, 1-(3-furil)et-1-ilo, 1-(5-metilfur-3-il)et-1-ilo, 2-(3-furil)prop-2-ilo, 1-(2-tetrahydrofuril)et-1-ilo, 2-(2-tetrahydrofuril)prop-2-ilo, 1-(3-tetrahydrofuril)et-1-ilo, 2-(3-tetrahydrofuril)prop-2-ilo, 1-ciclopropilet-1-ilo, 2-ciclopropilprop-2-ilo, 1-ciclobutilet-1-ilo, 2-ciclobutilprop-2-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, pent-2-en-3-ilo, 1-metoxiprop-1-ilo, 1-metoxiet-1-ilo, 1,1,1-trifluorobut-3-ilo y 3-tiaciclobut-1-ilo.
- 45 15. El método según cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto de fórmula (V) es 2-metil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)butan-1-ona, 2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona, 2-metil-2-(metiltio)-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)propan-1-ona o 2,2-dimetil-1-(2-(5-(p-tolil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)but-3-en-1-ona.