



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 631**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01982224 .6**

(96) Fecha de presentación : **30.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1315701**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2003**

(54) Título: **Procedimiento de racemización de la 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina para utilizar como producto intermedio en la síntesis de paroxetina.**

(30) Prioridad: **30.08.2000 GB 0021147**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2009

(73) Titular/es: **Aesica Pharmaceuticals Ltd.
Windmill Industrial Estate
Cramlington, Northumberland NE23 3JL, GB**

(72) Inventor/es: **Froggett, Jayne;
Riley, Dean y
Turner, Andrew**

(74) Agente: **Trullols Durán, María del Carmen**

ES 2 320 631 T3

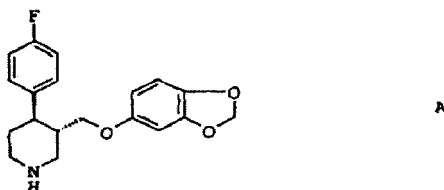
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de racemización de la 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina para utilizar como producto intermedio en la síntesis de paroxetina.

La presente invención se refiere a un procedimiento de racemización del 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina enantioméricamente enriquecida para utilizar como producto intermedio en la síntesis de paroxetina.

La patente US n.º 4.007.196 da a conocer unos compuestos que presentan una actividad antidepresiva. Un compuesto particular que se da a conocer en dicha patente se conoce como paroxetina y presenta la siguiente estructura A:



Se ha descubierto que dicho compuesto resulta especialmente útil en el tratamiento de la depresión y se han descrito diversos procedimientos para preparar este importante compuesto. El documento WO 96/36636 da a conocer uno de dichos procedimientos. El documento WO 98/52920 da a conocer un procedimiento de preparación de un producto intermedio útil en la preparación de la paroxetina.

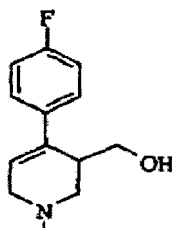
Un artículo titulado *Synthesis and RHT Modulating activity of stereoisomers of 3-Phenoxymethyl-4-phenylpiperidines* "Síntesis y actividad moduladora de los RHT de los estereoisómeros de las 3-fenoximetil-4-fenilpiperidinas" de Acta Chemica Scandinavica, 1996, 50, 164-169 da a conocer un procedimiento de preparación de derivados de la 3-fenoximetil-4-fenilpiperidina.

El documento WO 98/01424 da a conocer un procedimiento de preparación de la trans-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil) piperidina racémica en el que se hace reaccionar 4-(4-fluorofenil)-N-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridina con formaldehído en un medio ácido mediante la reacción de Prins para proporcionar el producto pretendido. Una de las etapas siguientes opcionales del procedimiento consiste en la descomposición de dicho compuesto con un ácido ópticamente activo, preferentemente el ácido ordi-p-toluiltartárico ácido dibenzoiltartárico, para proporcionar los enantiómeros individuales de la trans-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil) piperidina. Dicho procedimiento resulta claramente poco útil ya que el 50% del material se descarta debido a que únicamente un enantiómero, el enantiómero (+), se continúa procesando para proporcionar la paroxetina. Se podría pretender la posibilidad de racemizar el enantiómero no pretendido y a continuación descomponer la mezcla racémica para producir más cantidad del enantiómero pretendido. Si embargo, fracasaron los distintos intentos por parte de los presentes solicitantes para encontrar un procedimiento de racemización satisfactorio.

Sorprendentemente, se ha descubierto actualmente un procedimiento eficiente para realizar dicha racemización.

La presente invención proporciona un procedimiento de un compuesto de fórmula I que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula que presenta un excedente enantiomérico de un enantiómero sobre el otro enantiómero comprendido entre el 1 y el 100%.



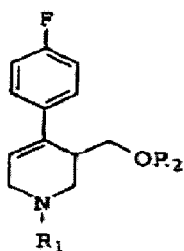
en la que R₁ representa un grupo protector amina, con un compuesto de fórmula II

R₂X

II

ES 2 320 631 T3

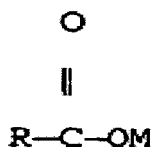
en la que R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 , en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo y X representa halo para proporcionar un compuesto de fórmula III



III

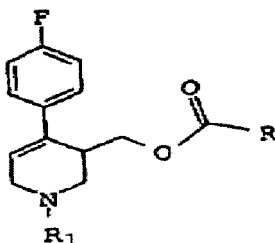
en la que i) R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 , en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV



IV

en la que M representa un metal alcalino y R representa H o un grupo alquilo C_{1-6} para proporcionar un compuesto de fórmula V con un excedente enantiomérico inferior al 20%.

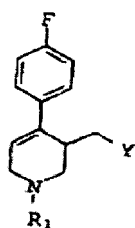


V

en la que R_1 y R se definen tal como anteriormente; y

c) hacer reaccionar el compuesto V con un agente hidrolítico para proporcionar un compuesto de fórmula I con un excedente enantiomérico inferior al 20%.

Los expertos en la materia podrán apreciar que los compuestos de fórmula III se pueden preparar asimismo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente halogenante para proporcionar un compuesto de fórmula Ia



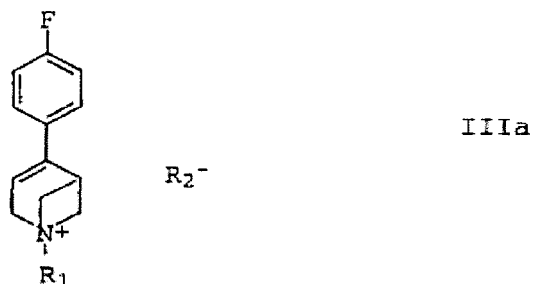
Ia

en la que Y es halo. A continuación se puede hacer reaccionar el compuesto de fórmula Ia con una sal de fórmula MOR_2 en la que R_2 es tal como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula III.

ES 2 320 631 T3

Los agentes halogenantes aptos comprenden el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el cloruro de oxalilo, el pentacloruro de fósforo, el tricloruro de fósforo, el pentabromuro de fósforo, el tribromuro de fósforo, el bromo, el oxiclururo de fósforo, el oxibromuro de fósforo, el cloruro de tionilo, una mezcla de tetracloruro de carbono y trifenilfosfina, una mezcla de tetrabromometano y trifenilfosfina, N-bromosuccinimida y N-clorosuccinimida. Preferentemente, el agente halogenante es cloruro de tionilo o bromuro de tionilo.

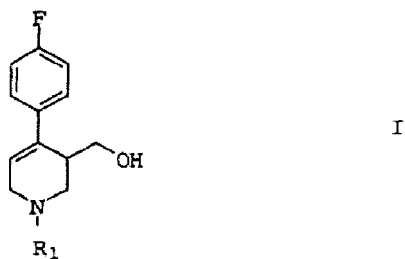
Aunque no se encuentra respaldado por ninguna teoría, se considera que el mecanismo del procedimiento anterior de racemización implica una sal intermedia que es un compuesto de fórmula IIIa



en la que R_1 es tal como se ha definido anteriormente y R_2^- es un anión de fórmula $R_3SO_2^-$. El compuesto de fórmula IIIa en el que R_2^- representa el anión $-OSO_2CF_3$ y R_1 representa el grupo bencilo se ha aislado a partir de la mezcla de la reacción y se ha identificado. Además, el producto de fórmula IIIa en el que R_2^- representa $-OSO_2-Ph$ se ha identificado en la disolución de la reacción mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona un procedimiento de racemización de un compuesto de fórmula I que comprende las etapas de:

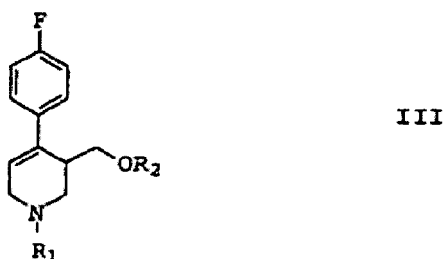
a) hacer reaccionar un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula I



en la que R_1 representa un grupo protector amina, con un compuesto de fórmula II

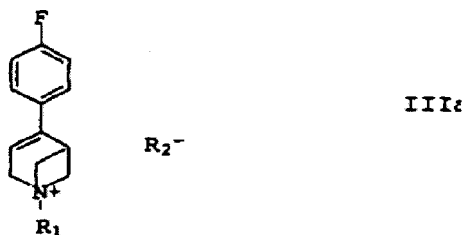


en la que R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2- en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo y X representa halo para proporcionar un compuesto de fórmula III



ES 2 320 631 T3

en la que i) R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 - en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo, encontrándose el compuesto de fórmula III en equilibrio con un compuesto de fórmula IIIa

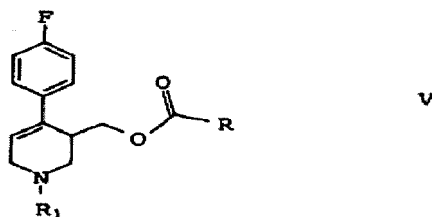


en la que R_1 representa un grupo protector amina y R_2^- es un anión de R_2

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIIa con un compuesto de fórmula IV



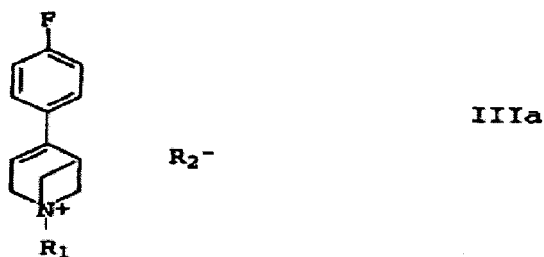
en la que M representa un metal alcalino y R representa H o un grupo alquilo C_{1-6} para proporcionar un compuesto de fórmula V



en la que R_1 y R se definen tal como anteriormente; y

c) hacer reaccionar el compuesto V con un agente hidrolítico para proporcionar un compuesto de fórmula I con un excedente enantiomérico inferior al 20%.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona unos compuestos de fórmula IIIa



en la que R_1 representa un grupo protector amina y R_2 es tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente R_1 representa un grupo bencilo o un grupo alquilo C_{1-6} . Más preferentemente R_1 representa un grupo bencilo, metilo o etilo. Más preferentemente R_1 representa un grupo bencilo. Preferentemente R_2^- es un anión bencenosulfonato, un anión metanosulfonato o un anión trifluometanosulfonato.

Preferentemente el grupo protector amino es uno que resulta inerte a la reducción por parte de un hidruro metálico. Más preferentemente el grupo protector amina se selecciona de entre los grupos a) alilo, b) benzhidrilo, c) metoximetilo, d) benciloximetilo, e) tetrahidropiraniilo f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido, g) di(p-metoxifenil)metilo, h) trifenilmetilo, i) (p-metoxifenil)difenilmetilo, j) difenil-4-piridilmetilo, k) un grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, l) un grupo trifluoalquilo C₁₋₄, m) un grupo alquiniilo o n) p-metoxibencilo. Más preferentemente el grupo protector amina es un grupo bencilo que se encuentra opcionalmente sustituido en el anillo fenílico por uno o más de los grupos siguientes: un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, halo o nitro. Especialmente preferentemente R₁ representa el grupo bencilo.

El término fenilo opcionalmente sustituido significa un grupo fenilo sustituido mediante uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C₁₋₆, b) nitro o c) halo.

El término enantioméricamente enriquecido se ha de entender con el significado de que el compuesto de fórmula I presenta un excedente enantiomérico de un enantiómero sobre el otro enantiómero comprendido entre el 1 y el 100%, preferentemente un excedente enantiomérico comprendido entre el 50 y el 100%, y más preferentemente un excedente enantiomérico comprendido entre el 70 y el 100%.

Convenientemente cualquier enantiómero puede predominar en el compuesto enantioméricamente enriquecido. Preferentemente, el enantiómero predominante es el enantiómero (+). Más preferentemente, el enantiómero predominante es el enantiómero (-).

El término sustancialmente racémico significa que existe un excedente enantiomérico inferior al 20%, preferentemente inferior al 10% y más preferentemente inferior al 5%.

Preferentemente R₃ representa los grupos metilo o fenilo opcionalmente sustituido por un grupo metilo, un grupo nitro o halo. Más preferentemente R₃ representa los grupos metilo, 4-tolilo, 4-nitrofenilo o 4-bromofenilo.

Convenientemente el agente hidrolítico comprende un agente hidrolítico ácido o básico. Los agentes hidrolíticos básicos preferidos comprenden el hidróxido sódico acuoso, el amoníaco acuoso, el carbonato potásico acuoso, el hidrogenocarbonato potásico acuoso el hidrogenocarbonato sódico acuoso, el carbonato sódico acuoso, el hidróxido potásico, el hidróxido potásico acuoso y el hidróxido lítico acuoso. Los agentes hidrolíticos ácidos preferidos comprenden el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico. Más preferentemente el agente hidrolítico es una disolución de ácido clorhídrico acuoso o de hidróxido sódico acuoso.

En otro aspecto, la presente invención proporciona unos compuestos nuevos de fórmula III en los que R₁ y R₂ son tal como se ha definido anteriormente, constituyendo unos productos intermedios útiles en la preparación de la paroxetina. Preferentemente R₁ es un grupo bencilo. Preferentemente R es un grupo metilo. Preferentemente M es potasio.

La paroxetina se puede preparar asimismo a partir de un compuesto de fórmula I según los procedimientos descritos en los documentos WO 96/36636 y WO 98/01424 caracterizados porque el compuesto de fórmula I se preparó mediante la racemización de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula I mediante el procedimiento de la presente invención. La paroxetina se puede obtener como una sal del ácido clorhídrico en forma anhidra o el hemihidrato u otro solvato. El procedimiento de la presente invención se puede utilizar asimismo junto con el procedimiento descrito en el documento WO 98/52920 para preparar un producto intermedio que se pueda procesar adicionalmente para producir paroxetina tal como se describirá posteriormente.

El procedimiento de la presente invención resulta ventajoso debido a que proporciona un precursor puro de la paroxetina. La paroxetina se puede obtener en una forma pura a partir de los compuestos de fórmula I mediante a) la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente, por ejemplo un grupo halo o tosilo, b) la reacción con sesamol o una sal del mismo, c) eliminación del grupo protector R₁ mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante hidrogenólisis cuando R₁ es un grupo bencilo y opcionalmente d) la formación de una sal, por ejemplo, la sal del ácido clorhídrico en forma anhidra o el hemihidrato.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. El producto final de cada uno de dichos ejemplos se caracterizó mediante uno o más de los siguientes procedimientos: cromatografía gas-líquido; cromatografía líquida de alta resolución; análisis elemental; espectroscopia por resonancia magnética nuclear y espectroscopia por infrarrojos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se añadió trietilamina (16,1 ml) a una disolución de (+)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (21,7 g) en diclorometano (87 ml) a temperatura ambiente y a continuación se añadió cloruro de bencenosulfonilo (11,3 ml) a la disolución mientras se sometía a agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (74 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (74 ml), a continuación se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar (+)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metil bencenosulfonato.

ES 2 320 631 T3

Ejemplo 2

Se añadió acetato potásico (1,23 g) a una disolución agitada de (+)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metil bencenosulfonato (5,0 g) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió a dicha mezcla 18-corona-6 (0,3 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se agitó y se hirvió mientras se sometía a reflujo durante 6 horas. Se dejó enfriar la muestra a temperatura ambiente y a continuación se dejó reposar a dicha temperatura durante 64 horas. Se añadió agua (50 ml), seguido por acetato de etilo (50 ml). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (50 ml), se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar acetato de (+,-)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo.

Ejemplo 3

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (1,84 ml de una disolución 4 M) a una disolución de acetato de (+,-)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo (0,5 g) en alcoholes metilados industriales (5 ml). Se hirvió la mezcla mientras se sometía a reflujo durante 4,25 horas. Se evaporó la mezcla en una presión reducida y a continuación se añadió agua (10 ml) y tolueno (10 ml) al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (10 ml), a continuación se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar (+,-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ee 11,6%).

Ejemplo 4

Se añadió trietilamina (3,2 ml) a una disolución de (+)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,65 g) en tolueno (44,35 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución a 5°C en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml) durante un minuto. La temperatura se elevó hasta 11°C durante 5 minutos y a continuación se descendió hasta 5°C durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C durante 75 minutos. Se dejó calentar la mezcla hasta 10°C y se añadió agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante 5 minutos y a continuación se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml), y a continuación se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar metanosulfonato de (+)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo como un aceite que se solidificó al dejarlo reposar. $[\alpha]_D^{21,5^\circ\text{C}} = +78,2 \pm 1,41$ concentración 1,0735 g por 100 ml de cloroformo.

Ejemplo 5

Se añadió acetato potásico (1,23 g) y 18-corona-6 (0,3 g) a una disolución agitada de metanosulfonato de (+)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo (4,27 g) en acetonitrilo (50 ml) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a continuación se hirvió mientras se sometía a reflujo mientras se agitaba durante 5 horas. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 64 horas y tras ello se continuó hirviendo mientras se sometía a reflujo durante 5 horas adicionales. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y a continuación se añadió acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos y a continuación se añadió salador (20 ml) a la mezcla seguido por acetato de etilo seco (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salador (50 ml), se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar acetato de (+,-)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo.

Ejemplo 6

Se añadió una disolución de hidróxido sódico acuoso (9,6 ml de una disolución 4 M) a una disolución de acetato de (+,-)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-metilo (2,6 g) en alcoholes metilados industriales (26 ml) con agitación. Se hirvió la mezcla mientras se sometía a reflujo durante 1,5 horas. Se evaporó la mezcla en una presión reducida y a continuación se añadió tolueno (40 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, y a continuación se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar (+,-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ee 16,3%).

Ejemplo 7

Una disolución de (-)-enriquecida-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19,8 g) en tolueno (100 g) que se había secado previamente mediante destilación azeotrópica, se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía trietilamina (13,9 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (9,9 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió agua (64 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 15 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se retiró una muestra (10 ml) para su análisis. El tolueno restante se hirvió mientras se sometía a reflujo con una eliminación azeotrópica del agua utilizando un dispositivo Dean & Stark durante aproximadamente 15 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió acetato potásico (7,18 g) y propan-2-ol (97,2 ml). Se hirvió la mezcla mientras se sometía a reflujo durante 19 horas, a continuación se enfrió hasta 45°C y se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (66,6 ml de una disolución 4 M) y agua (33 ml). La mezcla resultante en 2 fases se hirvió y se agitó mientras se sometía a reflujo durante 1,75 horas. Se retiró del disolvente (60 ml) por destilación y se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y a continuación se evaporó a una presión reducida para proporcionar (+,-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como un aceite (ee 5,4%).

ES 2 320 631 T3

Ejemplo 8

Se añadió trietilamina (1,39 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (9,9 ml) a una disolución de (-)-1-bencil-3-hidro-
ximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19,8 g) hasta alcanzar 100 g con tolueno, con agitación en una
atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua (64 ml) y se
agitó la mezcla durante 15 minutos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se retiró una pequeña muestra
de la disolución (5 ml). La disolución de tolueno restante se agitó al mismo tiempo que se añadía acetato potásico
(7,18 g) y 4-metil-2-pentanol (71 ml). A continuación se hirvió la mezcla y se agitó mientras se sometía a reflujo con
eliminación de agua mediante un dispositivo de Dean & Stark durante 5,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta tem-
peratura ambiente y se dejó reposar en esta temperatura durante 18 horas. Se añadió agua (64 ml) y se agitó la mezcla
durante 5 minutos. Se separó la capa acuosa. Se volvió la capa orgánica al frasco de la reacción y se agitó mientras
se añadía agua (51,2 ml) y a continuación ácido clorhídrico concentrado (28,6 ml). Se hirvió esta mezcla mientras se
sometía a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción hasta aproximadamente 40°C y se añadió gota a
gota amoníaco acuoso concentrado (22,1 ml) manteniendo la temperatura inferior a 45°C. Se añadió una disolución de
amoníaco acuoso más concentrado (6 ml) para alcanzar un pH final comprendido entre 8 y 9. Se agitó la mezcla de la
reacción durante 15 minutos y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica, se lavó con
agua, se secó y se evaporó para proporcionar (+,-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
(ee 4,47%).

Ejemplo 9

Se añadió trietilamina (12,9 ml) a una disolución de (-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahi-
dropiridina (25,0 g) hasta alcanzar 137 g con tolueno, con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la
disolución hasta 5°C en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (6,6 ml) durante
20 minutos manteniendo la temperatura inferior a 10°C. Se agitó la mezcla a una temperatura comprendida entre 0 y
10°C durante 45 minutos. Se añadió 4-metil-2-pentanol (6,5 ml) y se agitó la mezcla durante unos 15 minutos adi-
cionales. Se dejó calentar la mezcla hasta 20°C y se añadió agua (40 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos y a
continuación se separó la capa orgánica y se lavó con agua (40 ml). La disolución restante de tolueno se agitó mientras
se añadía acetato potásico (9,5 g) y 4-metil-2-pentanol (19,5 ml). A continuación hirvió la mezcla y se agitó mientras
se sometía a reflujo con eliminación de agua mediante un dispositivo Dean & Stark durante un período comprendido
entre 15 y 20 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta 50°C. Se añadió agua (40 ml) y se agitó la mezcla durante 15
minutos. Se separó la capa acuosa. La capa orgánica volvió al frasco de la reacción y se agitó mientras se añadía agua
(12,8 ml) y a continuación ácido clorhídrico concentrado (10,2 ml). Se hirvió la mezcla mientras se sometía a reflujo
durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción hasta aproximadamente 40°C y a continuación se añadió gota a
gota amoníaco acuoso concentrado (23 ml) manteniendo una temperatura inferior a los 45°C para obtener un pH final
comprendido entre 8 y 9. Se agitó la mezcla de la reacción durante aproximadamente 15 minutos y a continuación se
enfrió a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 40 ml) y se evaporó para proporcionar
(+,-)-1-bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ee 9,0%).

Ejemplo 10

Se añadió trietilamina (1,5 ml) a una disolución de (+)-1-bencil-3-hidrolimetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahi-
dropiridina (2,82 g) en tolueno (22,18 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se enfrió la disolución hasta
5°C en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota anhídrido trifluometanosulfónico (1,8 ml) durante 5 minutos.
Se agitó la mezcla a 0°C hasta temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se dejó en reposo durante 48
horas. Se añadió agua (25 ml). Se agitó la mezcla durante 2 minutos y a continuación se añadieron acetato de etilo y
NaOH 4 M para disolver un aceite insoluble. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (25 ml), y a continuación
se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar trifluometanosulfonato de 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-1-azoniabicyclo
[3.1.1]hept-3-eno como un aceite. Se deshizo el aceite con petróleo a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C
para proporcionar un sólido.

Ejemplo 11

Se añadió acetato potásico (0,14 g) a una disolución agitada de trifluometanosulfonato de 1-bencil-4-(4-fluoro-
fenil)-1-azoniabicyclo[3.1.1]hept-3-eno (0,5 g) en tolueno (2,5 ml) y propan-2-ol (2,5 ml). A continuación se hirvió
la mezcla y se agitó mientras se sometía a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y
se añadió tolueno (10 ml) y agua (5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó dejando un aceite. Una
disolución del aceite en propan-2-ol (2 ml) y tolueno (2 ml) se trató con NaOH 4 M (0,4 ml). Se hirvió la mezcla
mientras se sometía a reflujo durante 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (5
ml) y tolueno (95 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se evaporó para proporcionar (+,-)-1-
bencil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (ee 5,48%).

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha prestado especial atención en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 4007196 A [0002]
- WO 9636636 A [0003] [0021]
- WO 9852920 A [0003] [0021]
- WO 9801424 A [0005] [0021]

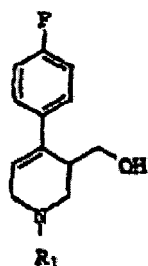
Publicaciones que no corresponden a patentes citados en la descripción

Acta Chemica Scandinavica, 1996, vol. 50, 164-169 [0004]

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de racemización de un compuesto de fórmula I que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I que presenta un excedente enantiomérico de un enantiómero sobre el otro enantiómero comprendido entre el 1 y el 100%.



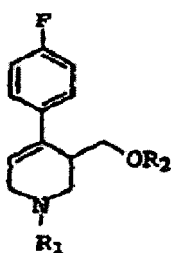
I

en la que R_1 representa un grupo protector amina, con un compuesto de fórmula II



II

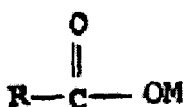
en la que R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 - en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo y X representa halo para proporcionar un compuesto de fórmula III



III

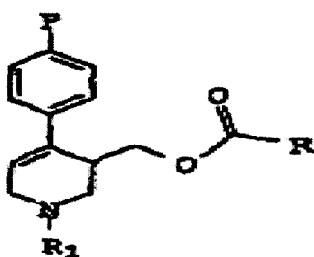
en la que i) R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 , en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo,

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV



IV

en la que M representa un metal alcalino y R representa H o un grupo alquilo C_{1-6} para proporcionar un compuesto de fórmula V con un excedente enantiomérico inferior al 20%.



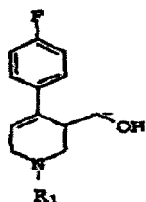
en la que R_1 y R se definen tal como anteriormente; y

ES 2 320 631 T3

c) hacer reaccionar el compuesto V con un agente hidrolítico para proporcionar un compuesto de fórmula I con un excedente enantiomérico inferior al 20%.

2. Procedimiento de racemización de un compuesto de fórmula I que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I que presenta un excedente enantiomérico de un enantiómero sobre el otro enantiómero comprendido entre el 1 y el 100%.



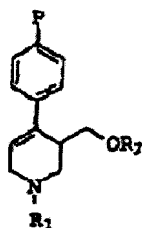
I

en la que R_1 representa un grupo protector amina, con un compuesto de fórmula II

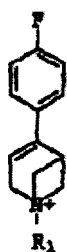
R_2X

II

en la que R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 - en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo y X representa halo para proporcionar un compuesto de fórmula III



en la que i) R_2 representa un grupo de fórmula R_3SO_2 - en la que R_3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de los grupos siguientes: a) un grupo alquilo C_1-C_6 , b) nitro o c) halo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo trifluometilo, en equilibrio con un compuesto de fórmula IIIa

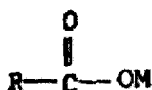


R_2^-

IIIa

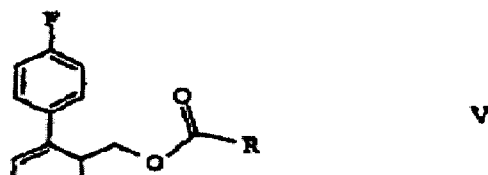
en la que R_1 representa un grupo protector amina y R_2^- es un anión de R_2

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IIIa con un compuesto de fórmula IV



IV

en la que M representa un metal alcalino y R representa H o un grupo alquilo C₁₋₆ para proporcionar un compuesto de fórmula V con un excedente enantiomérico inferior al 20%



en la que R₁ y R se definen tal como anteriormente; y

c) hacer reaccionar el compuesto V con un agente hidrolítico para proporcionar un compuesto de fórmula I con un excedente enantiomérico inferior al 20%.

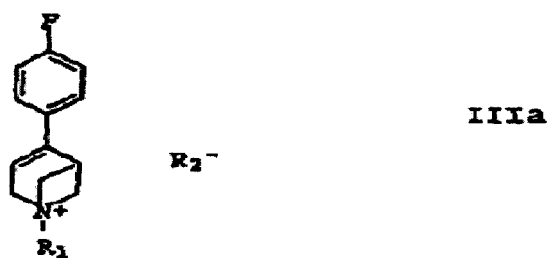
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en el que el grupo protector amina se selecciona de entre los grupos a) alilo, b) benzhidrido, c) metoximetilo, d) benciloximetilo, e) tetrahidropirano, f) un grupo bencilo opcionalmente sustituido, g) di(p-metoxifenil)metilo, h) trifenilmetilo, i) (p-metoxifenil)difenilmetilo, j) difenil-4-piridilmetilo, k) un grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo o etilo, l) un grupo trifluoroalquilo C₁₋₄, m) un grupo alquilino o n) p-metoxibencilo.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R₃ representa un grupo metilo o fenilo opcionalmente sustituido por un grupo metilo, un grupo nitro o halo.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agente hidrolítico se selecciona de entre uno o más de los compuestos siguientes: el hidróxido sódico acuoso, el amoníaco acuoso, el carbonato potásico acuoso, el hidrogenocarbonato potásico acuoso, el hidrogenocarbonato sódico acuoso, el carbonato sódico acuoso, el hidróxido potásico, el hidróxido potásico acuoso, el hidróxido lítico acuoso, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico.

6. Procedimiento según la reivindicación 5 en el que el agente hidrolítico es el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico acuoso.

7. Compuesto de fórmula IIIa



en la que R₁ representa un grupo protector amina y R₂ es tal como se ha definido anteriormente.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 en el que R₁ representa un grupo bencilo o un grupo alquilo C₁₋₆.