



Office de la Propriété

Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2437813 C 2011/04/19

(11)(21) **2 437 813**

(12) **BREVET CANADIEN**
CANADIAN PATENT

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/02/11
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/08/22
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/04/19
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/08/08
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/000508
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/064585
(30) Priorité/Priority: 2001/02/09 (FR01/01784)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 401/12*(2006.01),
C07D 211/38(2006.01), *C07D 213/74*(2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
MAUREL, JEAN-LOUIS, FR;
BONNAUD, BERNARD, FR;
RIBET, JEAN-PAUL, FR;
VACHER, BERNARD, FR

(73) Propriétaire/Owner:
PIERRE FABRE MEDICAMENT, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE ET INTERMEDIAIRES DE PYRIDIN-2-YL-METHYLAMINE

(54) Title: SYNTHESIS METHOD AND INTERMEDIATES OF PYRIDIN-2-YL-METHYLAMINE

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de la pyridin-2-yl-méthylamine par animation réductrice de cyanohydrines



**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 août 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/064585 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/12, 211/38, 213/74

VACHER, Bernard [FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100
Castres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/00508

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(22) Date de dépôt international :
11 février 2002 (11.02.2002)

(81) États désignés (*national*) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA

(25) Langue de dépôt : français

français

(26) Langue de publication : français

français

(30) Données relatives à la priorité :
01/01784 9 février 2001 (09.02.2001) FR

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

Publiée :

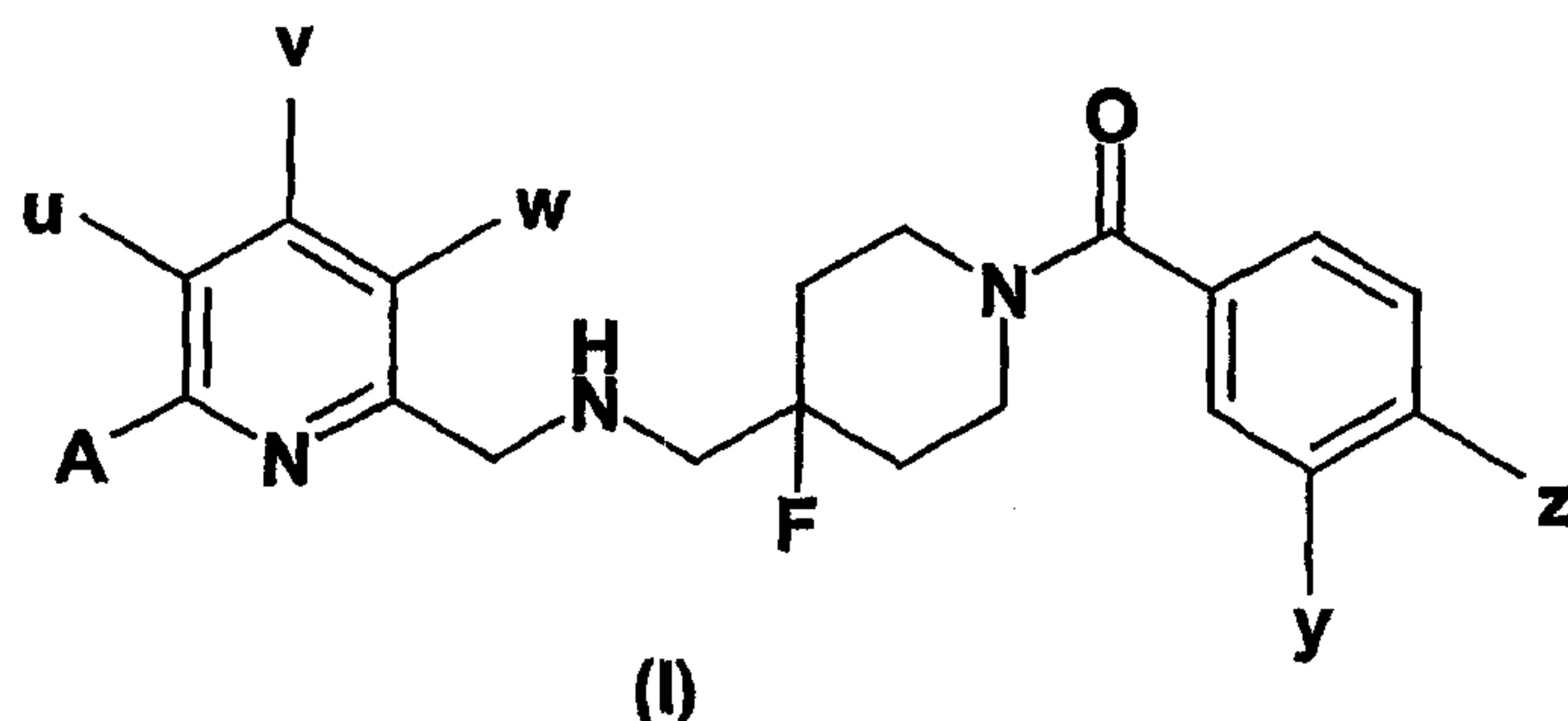
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

W002/064585A

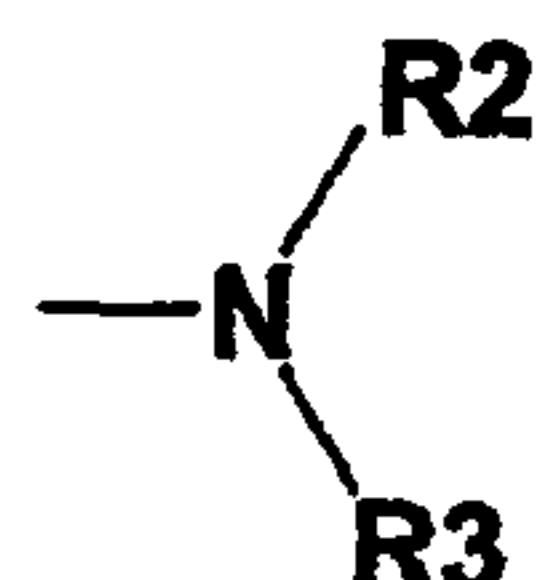
PROCEDE DE SYNTHESE ET INTERMEDIAIRES DE PYRIDIN-2-YL-METHYLAMINE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de la
 5 pyridin-2-yl-méthylamine de formule (I)



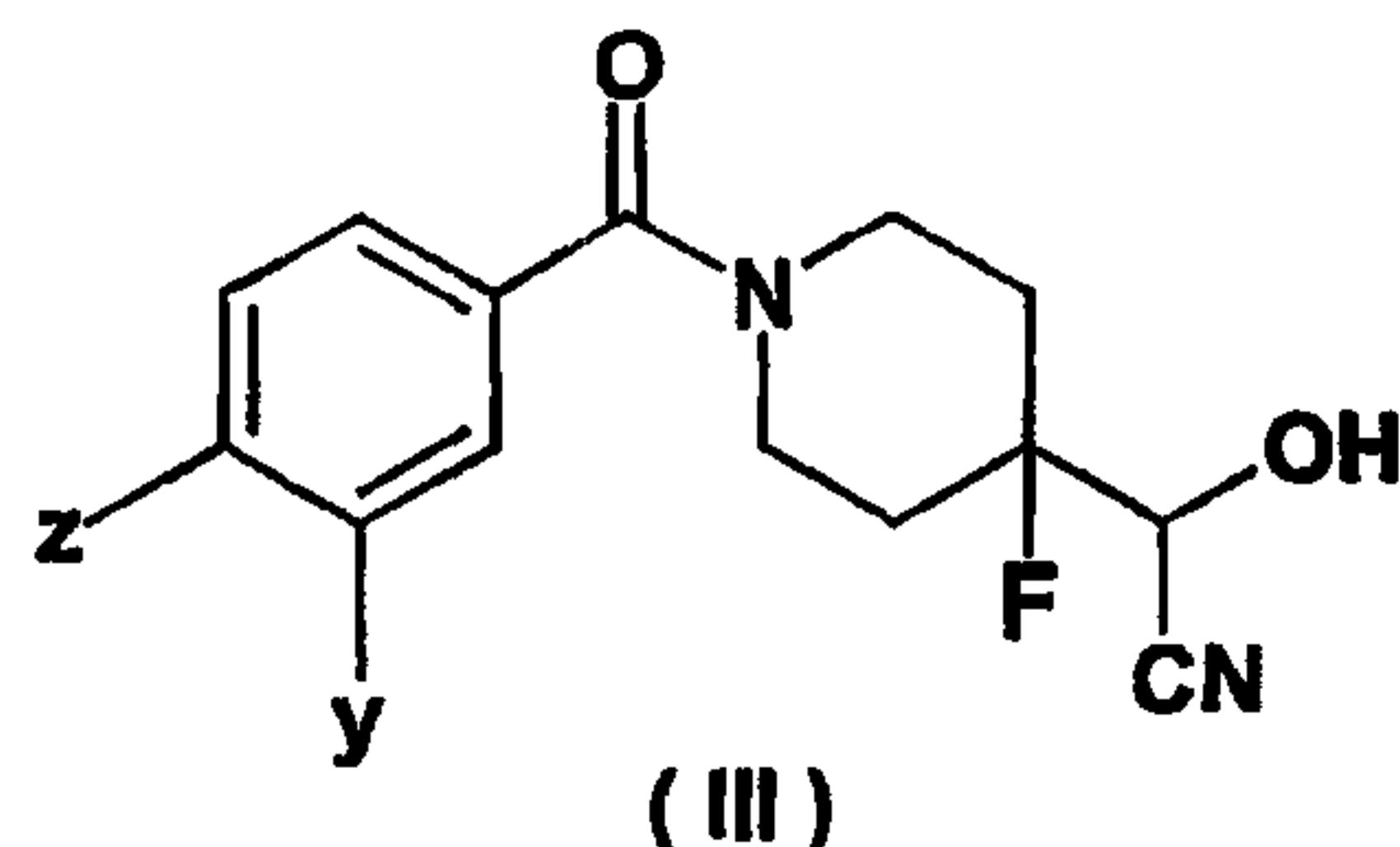
dans laquelle :

- u représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- v représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou un radical méthyle ;
- w représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ou un radical méthyle ;
- y représente un atome de chlore ou un radical méthyle ;
- z représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ou un atome de chlore ou un radical méthyle ;
- A représente :
 - un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ou un atome de chlore ;
 - un radical alkyle en C₁-C₅ ;
 - un radical fluoroalkyle ;
 - un radical cyclopropyle ;
 - un groupe hétérocyclique aromatique à 5 chaînons ;
 - un groupe alkoxy ou alkylthio ;
 - un groupe amino cyclique ;
 - un groupe alcoxycarbonyle ; ou
 - un groupe amino de formule:

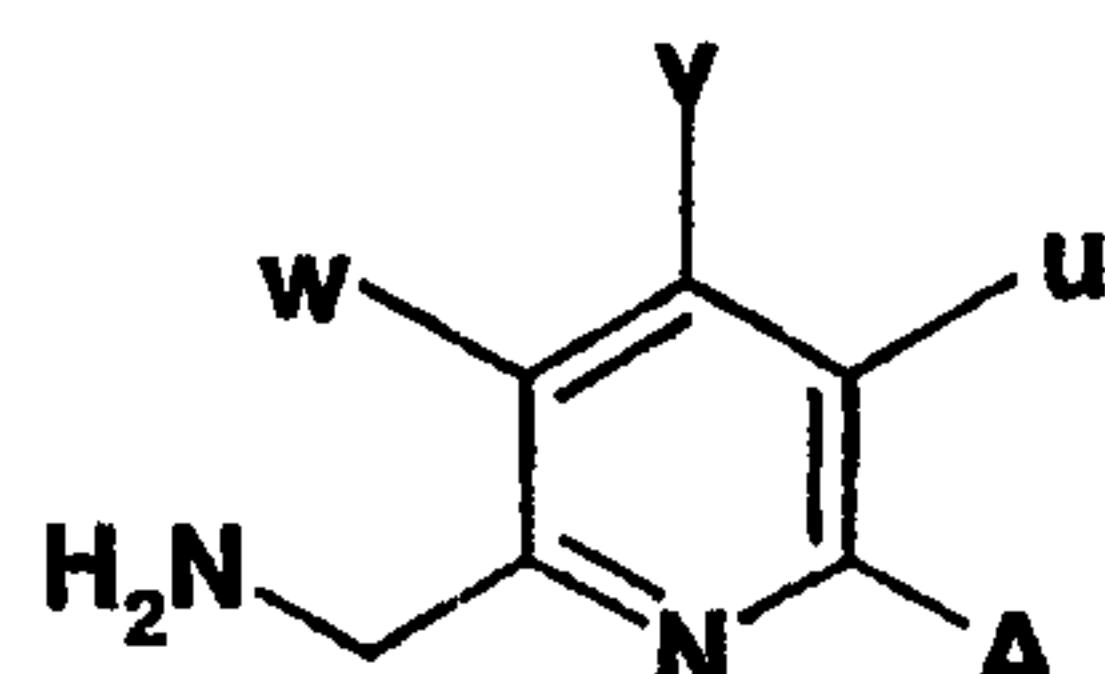


dans lequel R2 ou R3, identiques ou différents représentent l'hydrogène, ou un radical alkyl en C₁-C₅ ou un radical cyclopropyle ou cyclobutyle ou un radical trifluorométhyle.

Le procédé est caractérisé par la réaction d'une cyanohydrine de formule (III) :



5 et d'une pyridin-2-yl-méthylamine de formule (IV) :



(IV)

Selon un mode de mise en œuvre particulier de l'invention, le milieu réactionnel peut dans certains cas, être avantageusement rendu basique par l'addition d'une base organique de type amine tertiaire. On utilisera en particulier le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

Selon une autre caractéristique de mise en œuvre du procédé de l'invention, le milieu réactionnel est rendu réducteur par l'addition d'un hydrure de bore, simple ou complexe, en particulier le cyanoborohydride de sodium.

Selon une caractéristique additionnelle de la présente invention, un tel procédé sera avantageusement conduit dans un milieu réactionnel de type alcoolique, en particulier en milieu méthanolique.

Selon une autre caractéristique additionnelle du procédé de l'invention, l'amine primaire, réactif de départ de formule (IV), pourra être utilisée sous la forme d'un chlorhydrate et ceci plus particulièrement, dans le cas de la préparation d'une pyridin-2-yl-méthylamine.

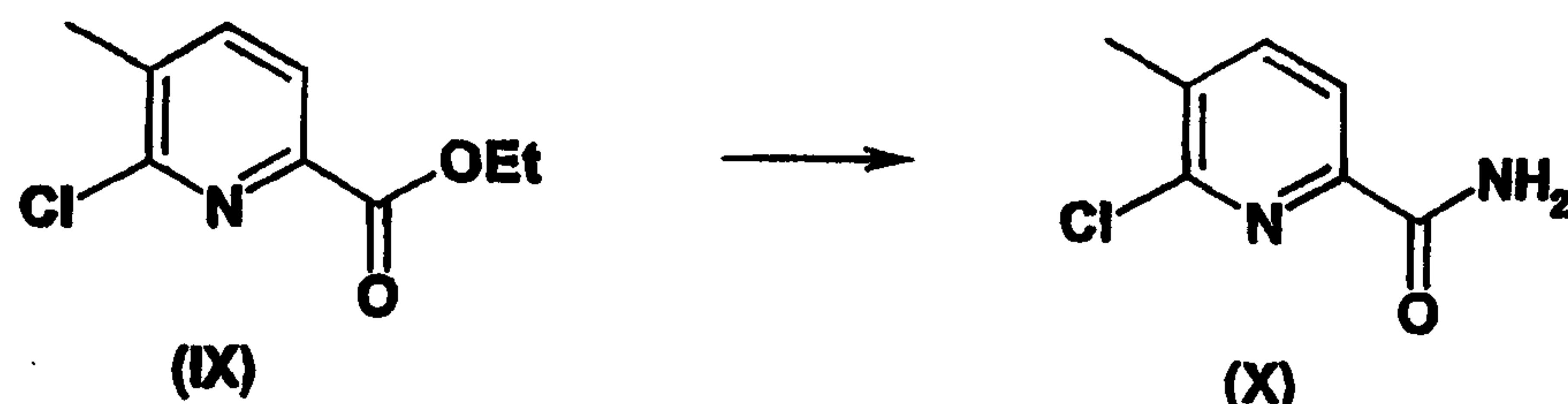
2a

Selon un aspect de l'invention, le procédé est caractérisé par l'addition d'un sel métallique de fer, de cuivre ou de zinc en tant que piégeur d'ions cyanures.

Selon un autre aspect de l'invention le procédé est caractérisé en ce que le sel utilisé est le sulfate de fer (II) ou $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

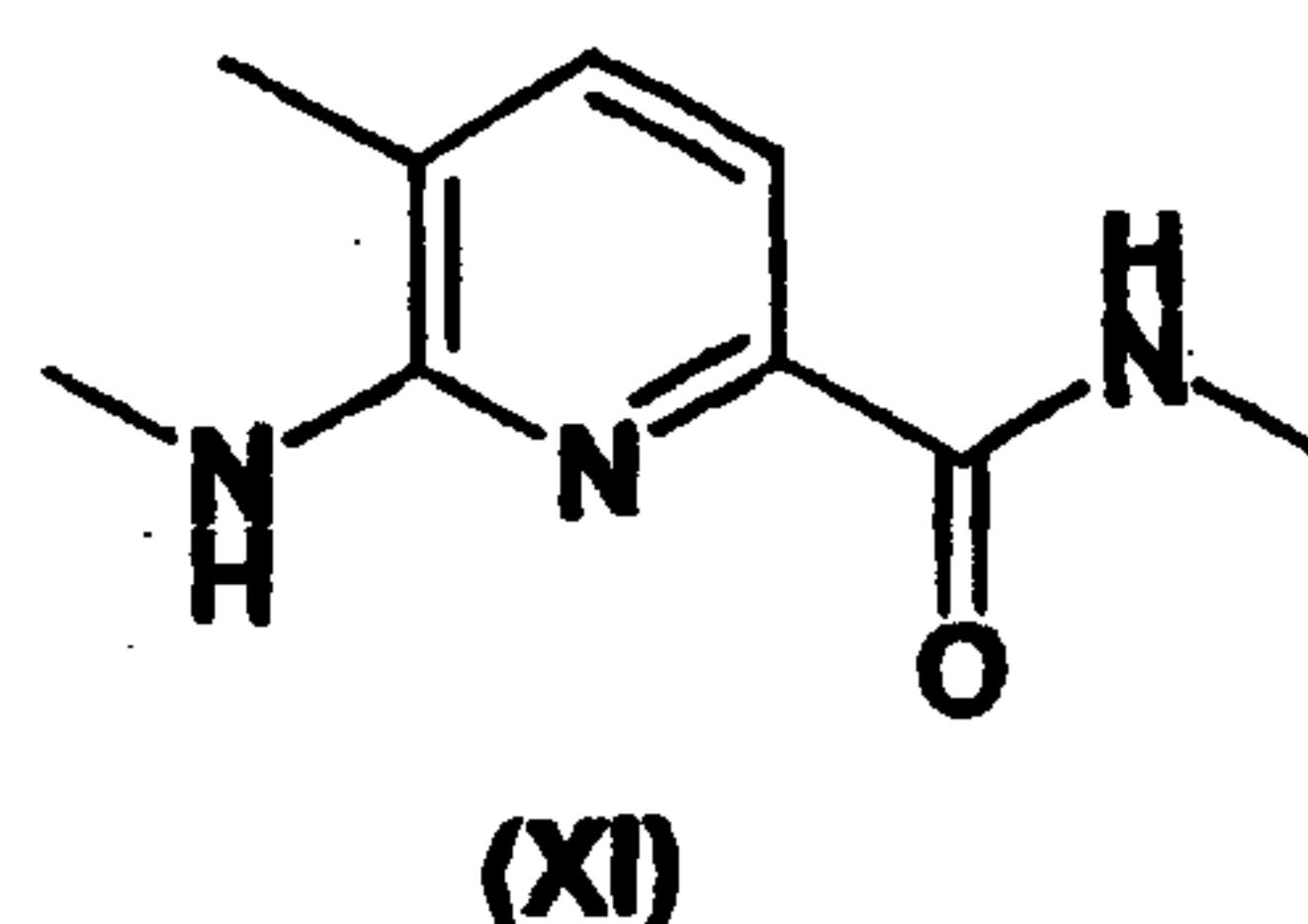
5 L'invention concerne également un procédé de préparation de la (6-méthylamino-5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine de formule (IVb) caractérisé par la mise en oeuvre des réactions suivantes:

- transformation de la 2-éthoxycarbonyl-5-méthyl-6-pyridine de formule (IX) en 10 2-carboxamido-5-méthyl-6-chloro-pyridine de formule (X) au moyen d'ammoniaque

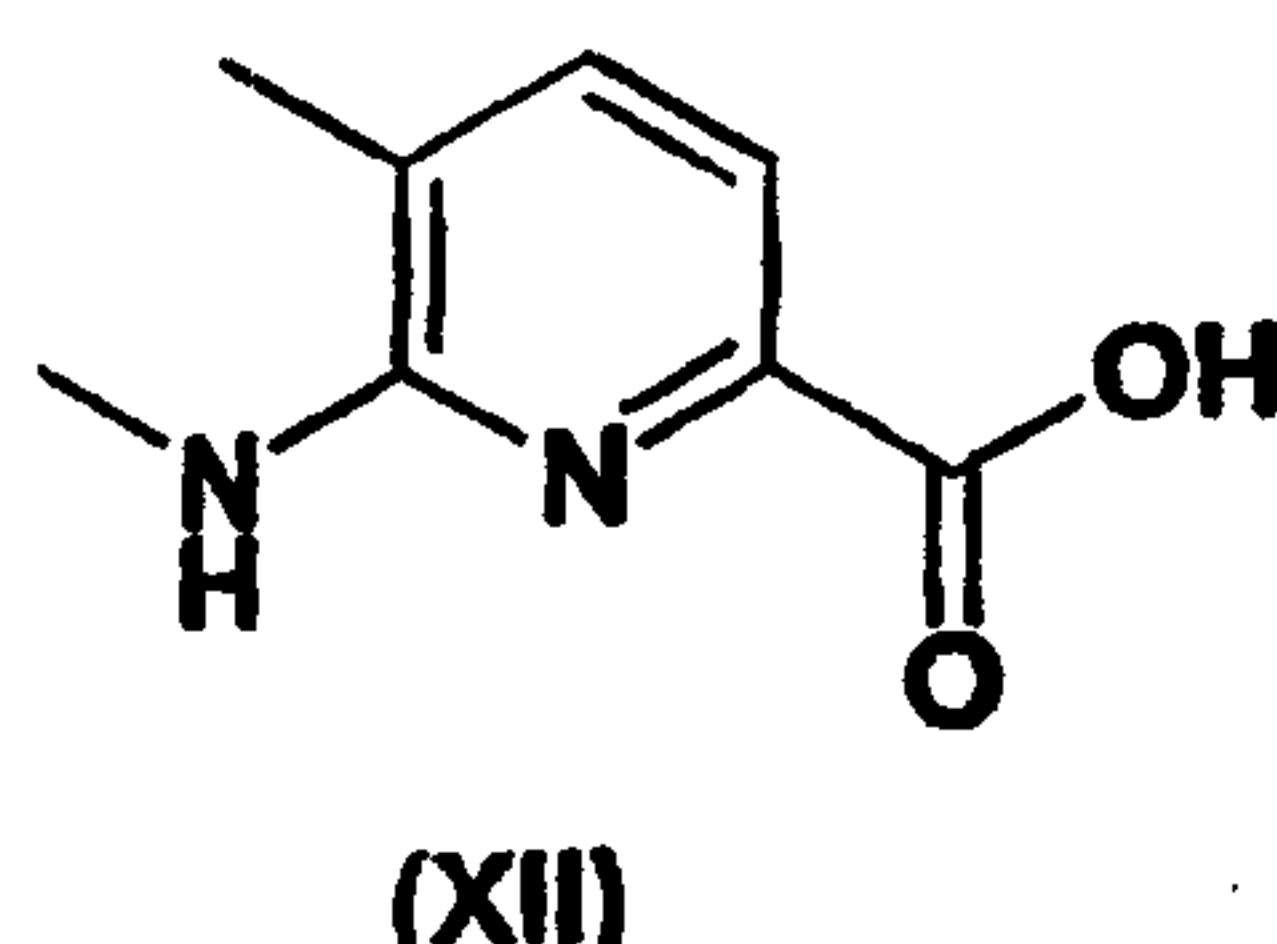


- traitement de ce composé par la méthylamine en solution et en présence de 15 CuSO_4 à température et pression élevées pour obtenir la 2-méthylamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine de formule (XI)

20

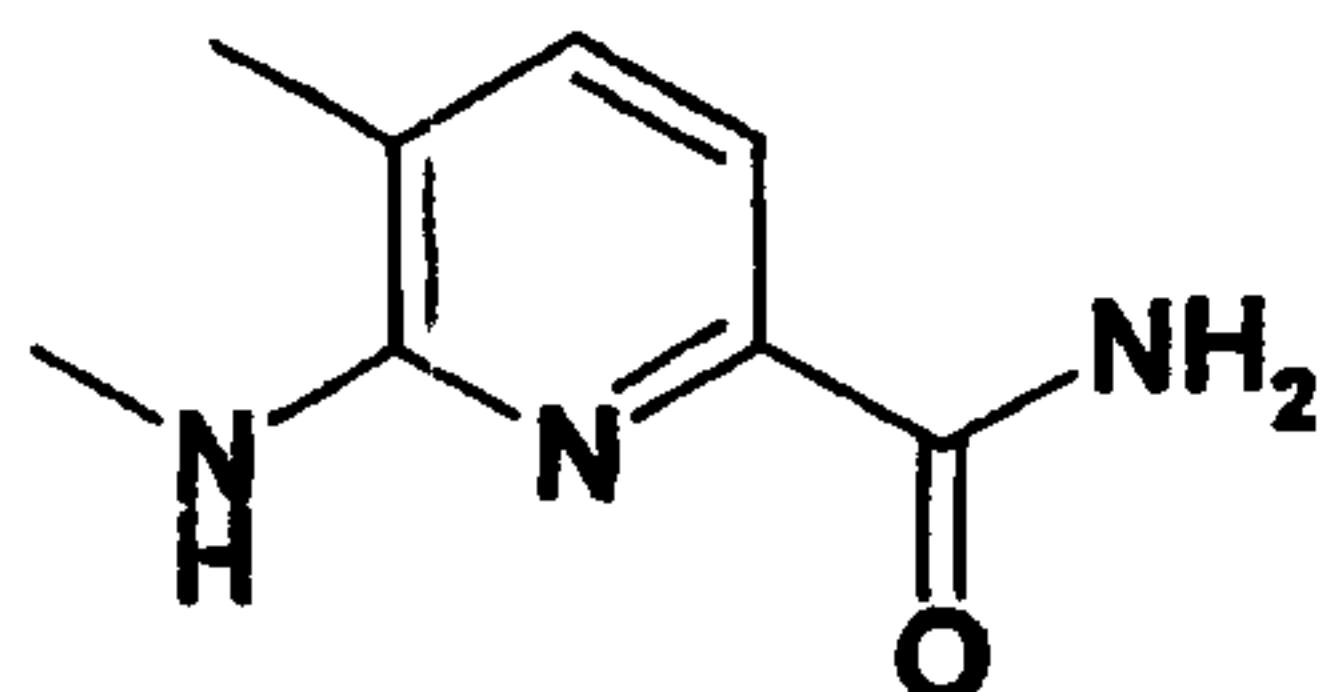


- l'hydrolyse acide de ce composé conduisant à l'acide-5-méthyl-6-méthylaminopyridine-2-carboxylique de formule (XII)



2b

- la transformation de cet acide en 2-carboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine de formule (XIII)

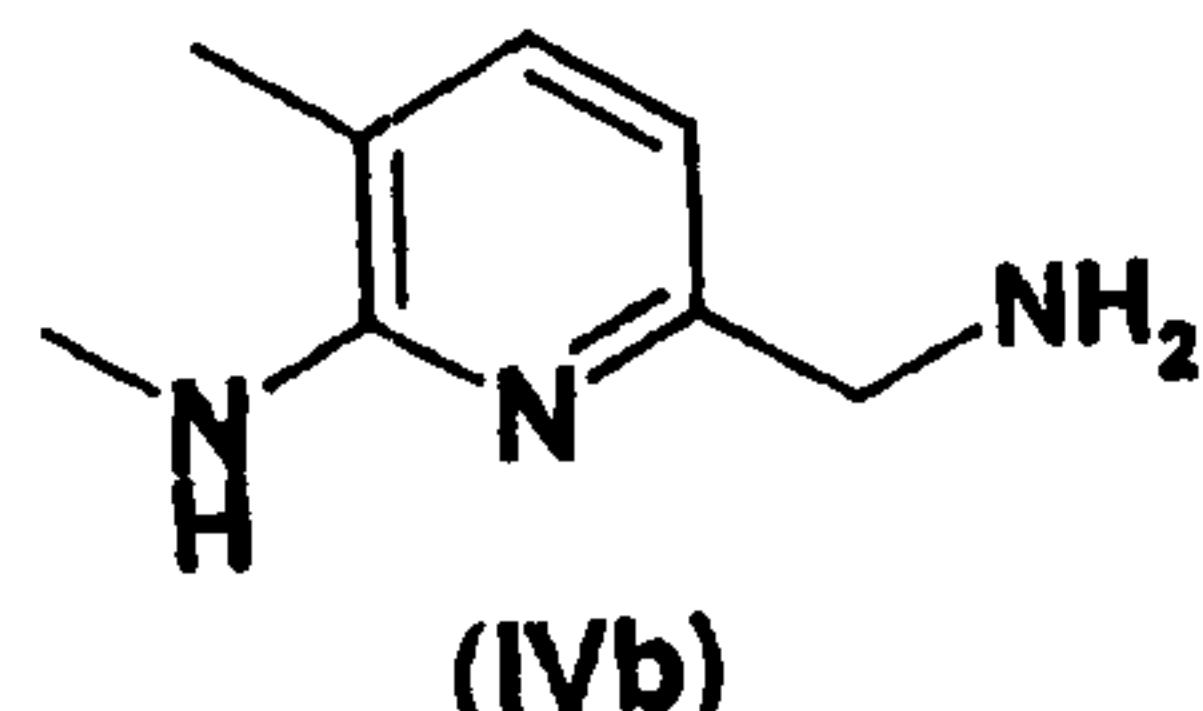


5

(XIII)

et

- la réduction au moyen d'hydrure d'aluminium lithium de cet amide pour conduire à la (6-méthylamino-5-pyridin-2-yl)-méthylamine de formule (IVb)

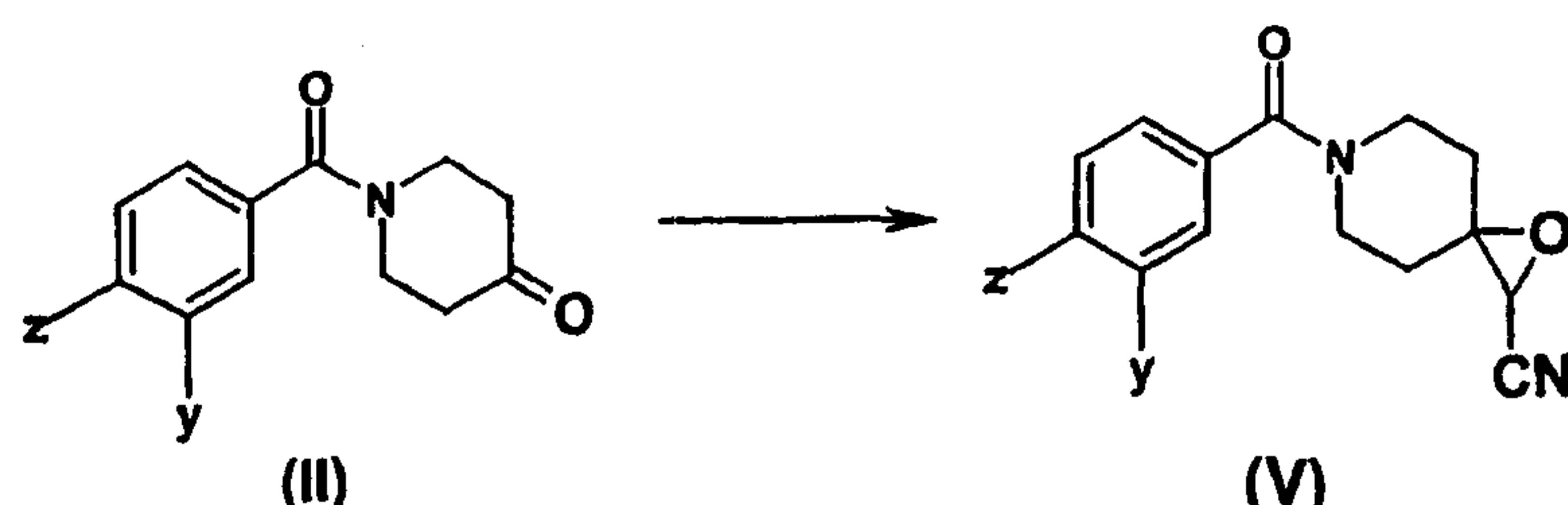


10

L'invention concerne également un procédé de préparation des (1-benzoyl-4-fluoro-pipéridin-4-yl)-hydroxy-acetonitriles de formule (III) caractérisé par la mise en oeuvre des réactions suivantes :

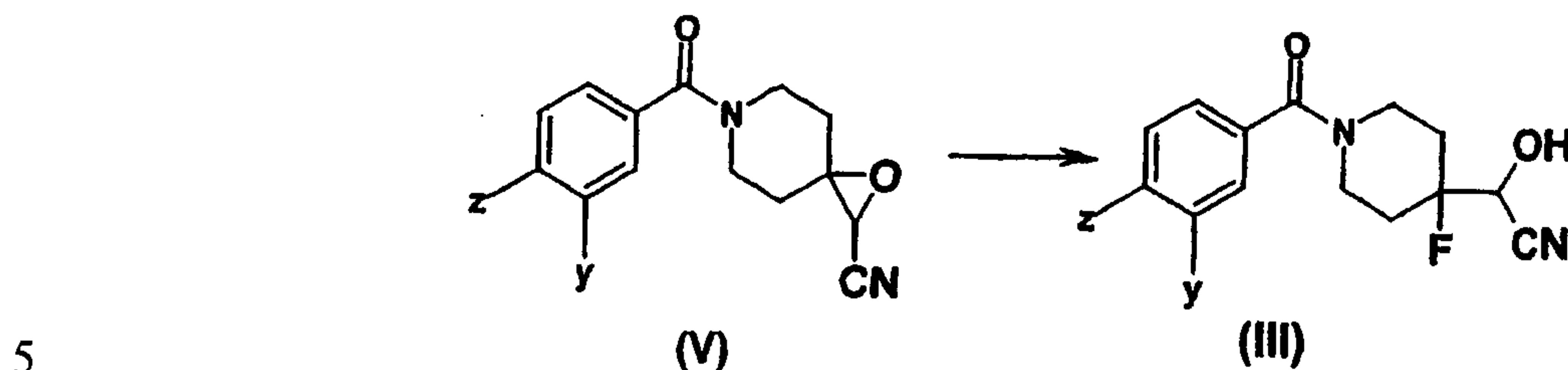
15

- réaction d'un halogénure d'acétonitrile sur une 1-benzoyl-pipéridin-4-one (formule II), pour conduire au cyanoépoxyde correspondant (formule V)



2c

- ouverture du cyanoépoxyde précité au moyen d'un agent de fluoration:



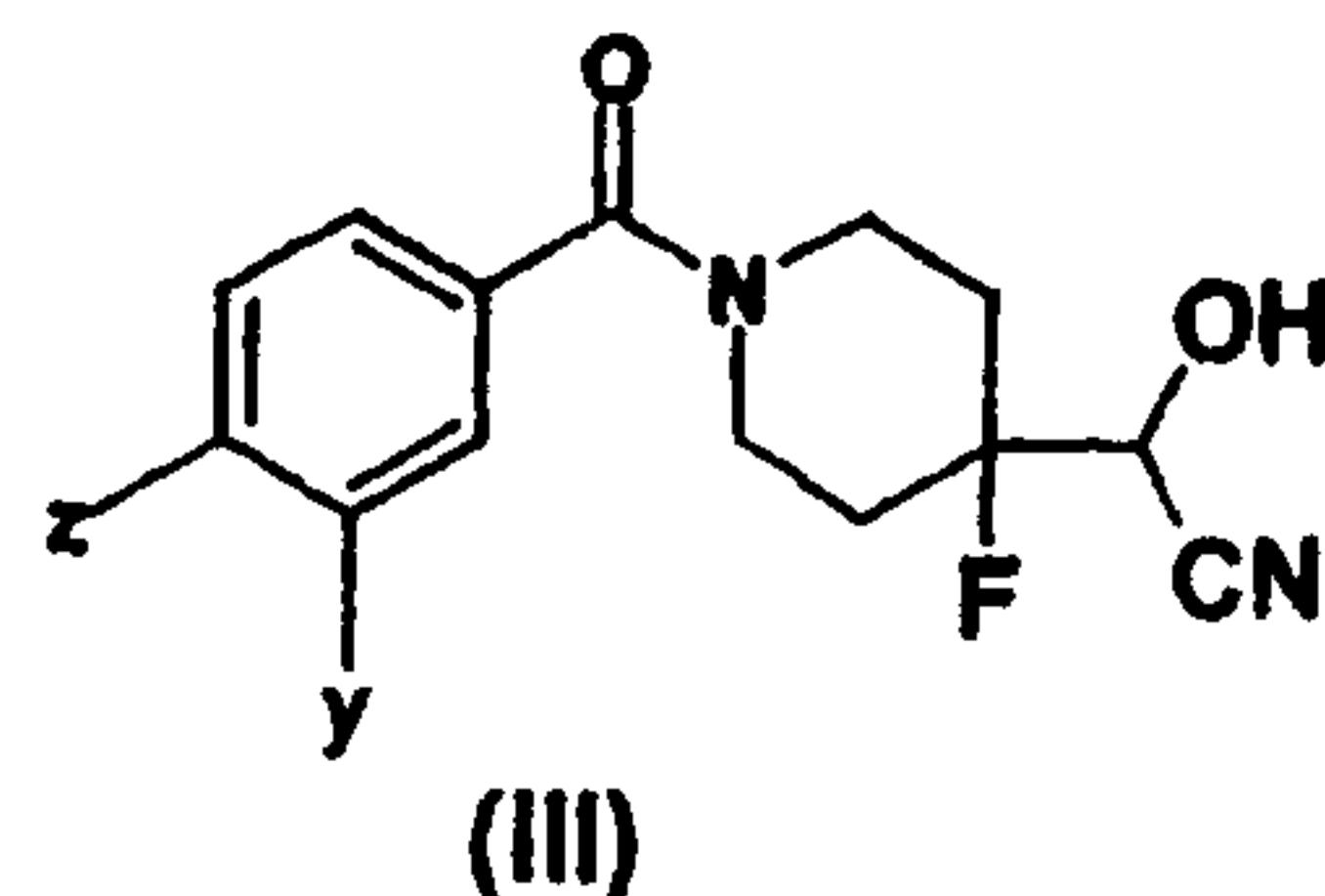
dans laquelle

y représente un atome de chlore ou un radical méthyle; et

z représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un atome de chlore ou un radical méthyle.

10

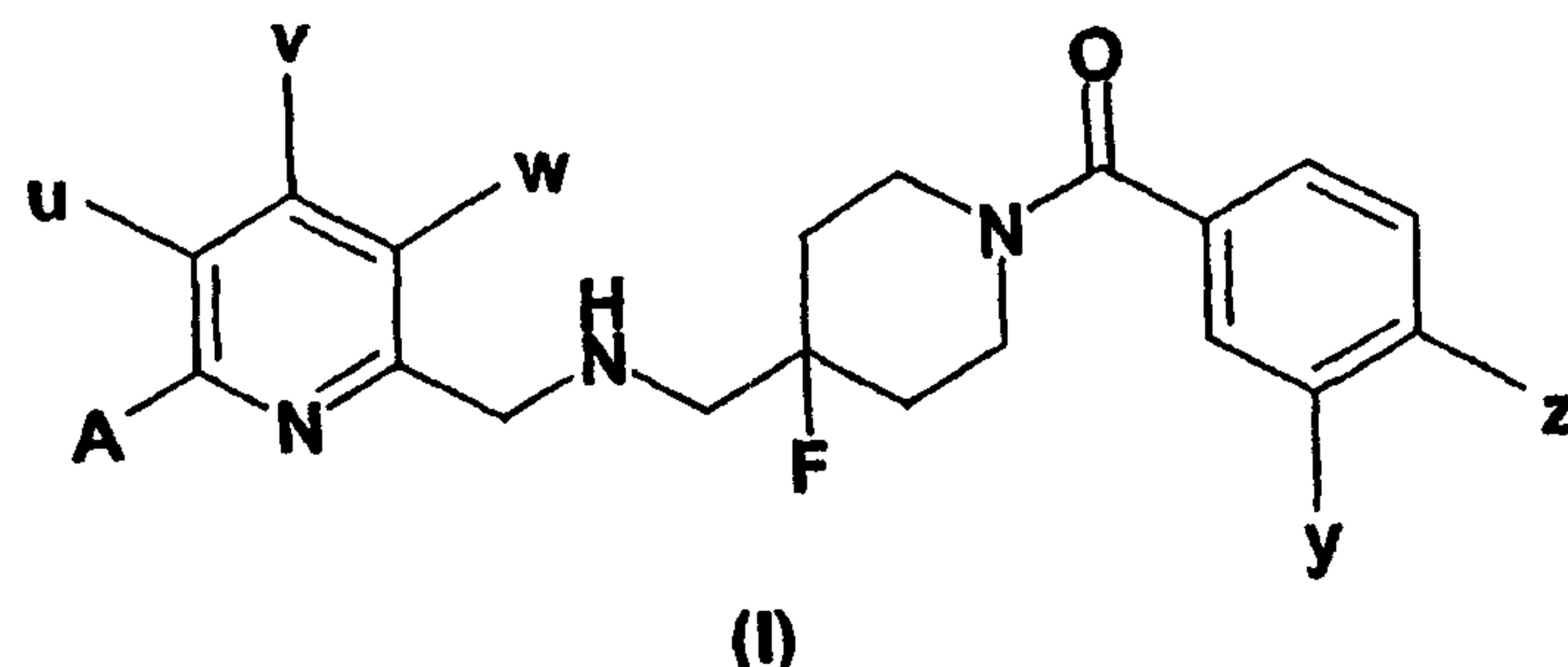
L'invention concerne également des intermédiaires de synthèse de formule générale (III)



15 dans laquelle y et z sont tels que définis précédemment

utilisés pour la préparation des composés de formule générale (I)

20

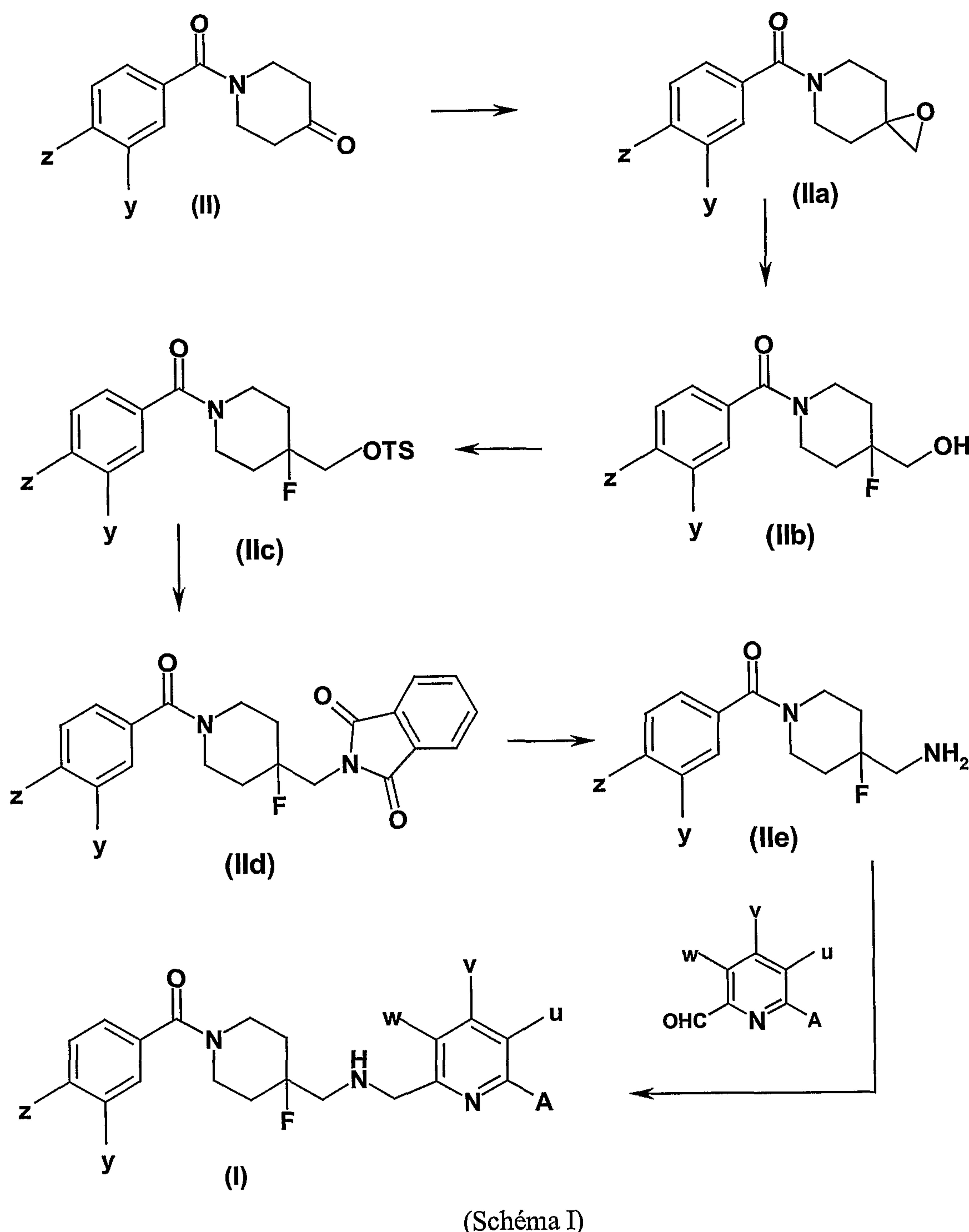


dans laquelle y , z , A , u , v et w sont tels que définis précédemment.

Ces composés sont utiles comme médicaments notamment comme antidépresseurs et analgésiques.

Dans les techniques antérieures, illustrées dans WO 9822459, les composés de formule (I) sont obtenus à partir d'une 1-benzoyl-pipéridin-4-one (formule II). La fonction cétone des composés de formule (II) est transformée en époxyde (IIa), qui traité par un excès du complexe fluorure d'hydrogène-pyridine, conduit à une 1-benzoyl-4-fluoro-4-hydroxyméthyl-pipéridine (IIb). La fonction alcool primaire de ce composé (IIb) est ensuite activée sous forme d'ester d'acide para-toluènesulfonique (IIc) pour donner après réaction avec le phtalimide potassique une 1-benzoyl-4-fluoro-4-(1-phtalimidométhyl)-pipéridine (IId). Cet intermédiaire, après traitement au moyen d'éthanolamine conduit à une 1-benzoyl-4-fluoro-4-aminométhyl-pipéridine (IIe), qui est ensuite engagée dans une réaction d'amination réductrice avec un aldéhyde approprié pour donner les composés de formule (I).

4

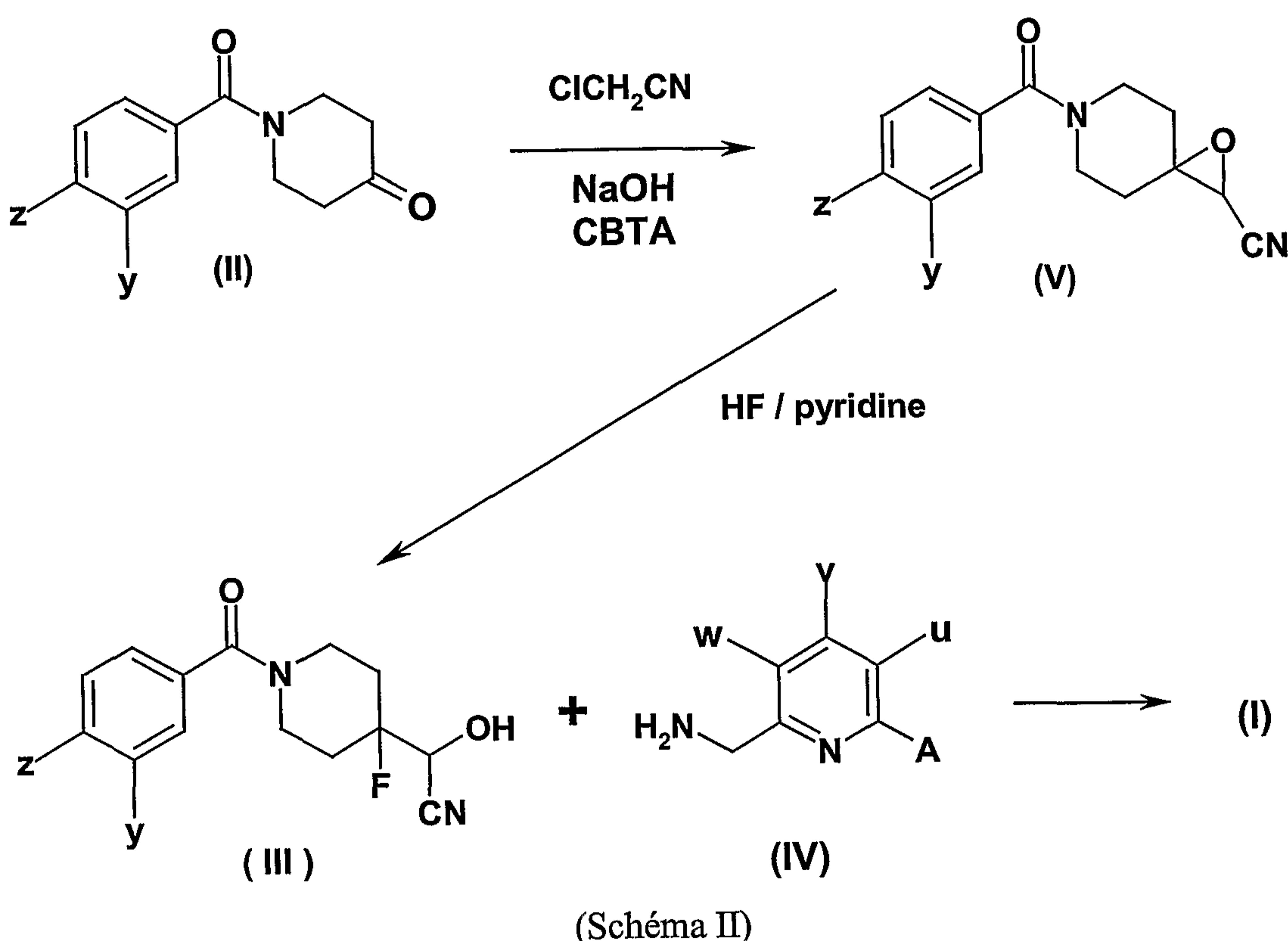


L'obtention des composés de formule (I) selon le procédé, tel qu'il est décrit dans
 5 WO 9822459, nécessite 6 étapes à partir de l'intermédiaire de formule (II) et fournit un rendement global optimisé moyen de 5%.

Le présent procédé qui utilise une nouvelle réaction d'amination réductrice entre une cyanohydrine (formule III) et une pyridin-2-yl-méthylamine (formule IV), remplace avantageusement le procédé antérieur.

Le procédé utilisant cette nouvelle réaction est décrit dans le schéma II :

5



10

Une réaction de Darzens entre les benzoyl-pipéridin-4-ones (II) et un halogénure d'acétonitrile (A. Jonczyk, Tetrahedron Lett. (1972), 23, 2395-96) donne les cyanoépoxydes correspondants (formule V). Cette réaction est effectuée avantageusement selon une technique de transfert de phase dans des conditions opératoires développées par les inventeurs. L'ouverture de l'époxyde (V) au moyen d'acide fluorhydrique ou autres agents de fluoration, selon les techniques décrites par exemple dans :

15

J. Fluorine Chem. (1999), 99(2), 95-97

Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (1998), 56(4), 312-319

J. Fluorine Chem. (1995), 70(1), 1-3

J. Fluorine Chem. (1995), 70(1), 141-4

Tetrahedron Lett. (1990), 31(49), 7209-12

J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1989), (23), 1848-50

conduit aux cyanohydrines de formule (III). Ces dernières sont alors mises en réaction avec les pyridin-2-yl-méthylamines (formule IV) ou leur sel, en milieu réducteur et éventuellement basique pour donner directement les composés de formule (I). Le rendement global moyen de ce procédé, à partir de l'intermédiaire de formule (II), est de 23%, ce qui représente un gain de productivité de 450% par rapport au procédé initial (schéma I).

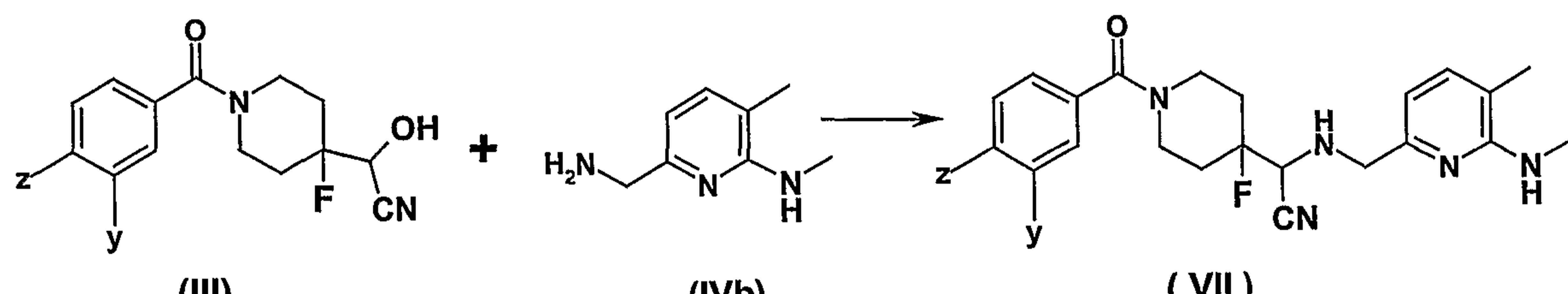
Les rendements de cette nouvelle réaction, appliquée à la cyanohydrine (III), (schéma II), et l'amine primaire (IV), ainsi que la pureté des produits obtenus, permettent donc une synthèse industrielle plus économique et efficace.

La réaction d'amination réductrice est avantageusement conduite à température ambiante.

Lorsque les pyridine-2-yl-méthylamines se présentent sous la forme de sel, alors, le milieu réactionnel est avantageusement rendu basique au moyen d'une base organique, type amine tertiaire, tel que, par exemple, le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO).

Le milieu réducteur est avantageusement obtenu au moyen d'un hydrure de bore, simple ou complexe, ou d'un mélange d'hydrures de bore et, en particulier, de cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN).

Dans certains cas, notamment lorsque la (6-aminométhyl-5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine (formule IVb) est utilisée, il apparaît un produit secondaire de formule (VII), (schéma III).

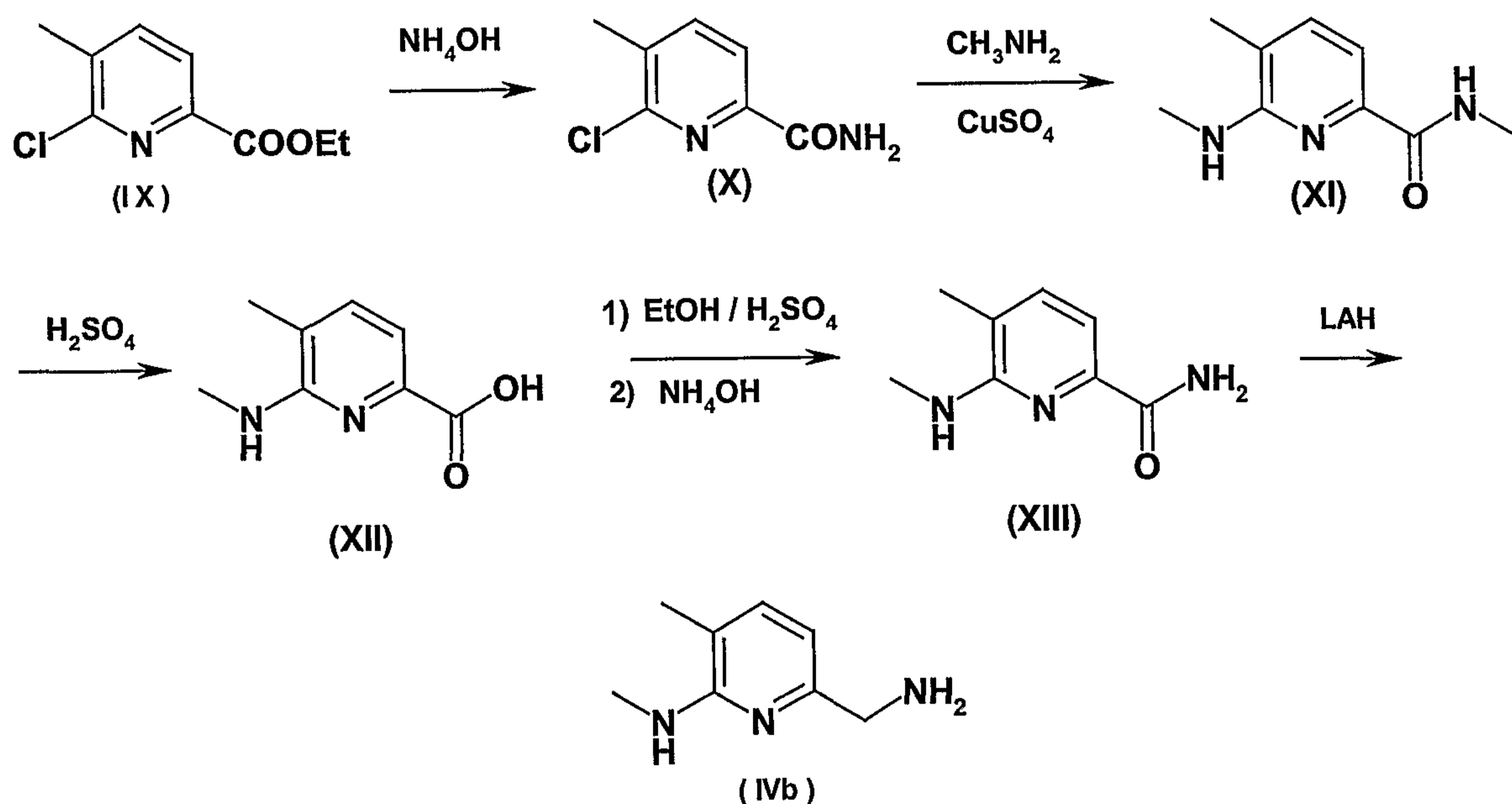


Cette réaction secondaire, peut être supprimée par addition de sulfate de fer ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) au milieu réactionnel. D'autres sels de métaux capables de complexer les ions cyanures peuvent également utilisés dans la réaction d'amination réductrice en question.

La préparation de la (5-méthyl-pyridin-2yl)-méthylamine (formule IVa) utilisée dans ce procédé est décrite dans EP 718 300 ou US 4 482 437.

La préparation de la (6-aminométhyl-5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine (formule IVb), est décrite ci-après et a été conduite selon la séquence de réactions représentées dans le schéma IV.

10



(Schéma IV)

15

La préparation de la 2-éthoxycarbonyl-5-méthyl-6-chloro-pyridine (composé IX) est décrite dans WO 9822459. Cet intermédiaire traité à l'ammoniaque donne le dérivé 2-carboxamido-5-méthyl-6-chloro-pyridine (formule X) qui réagit à chaud et sous pression avec de la méthylamine en présence de sulfate de cuivre pour donner la 2-N-méthylamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine (formule XI). L'hydrolyse acide de l'amide, suivie d'une estérification et d'un traitement à l'ammoniaque conduisent à la 2-carboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine (formule XIII) qui est réduite en (6-aminométhyl-5-

20

méthyl-pyridine-2-yl)-méthylamine (formule IVb) au moyen d'hydrure d'aluminium-lithium.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

5

Exemple 1 : (6-aminométhyl-5-méthyl-pyridin-2yl)-méthylamine (IVb) :

Etape 1 : 2-carboxamido-5-méthyl-6-chloro-pyridine (IX).

Dissoudre 26 g de 2-éthoxycarbonyl-5-méthyl-6-chloro-pyridine (huile brute contenant environ 60 % d'ester) dans 130 ml de méthanol. Ajouter 200 ml d'ammoniaque 32 % et agiter une nuit à température ambiante. Le produit est récupéré par filtration et donne après lavage à l'eau et séchage sous vide 13 g de cristaux blancs Tf = 146°C.

Etape 2 : 2-méthylcarboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine (XI).

Dans un réacteur étanche en inox, on introduit 73 g de 2-carboxamide-5-méthyl-6-chloro-pyridine, 200 ml de méthylamine à 40 % dans l'éthanol , 110 ml de méthylamine à 40 % dans l'eau et 34 g de sulfate de cuivre anhydre. Le réacteur est ensuite fermé et chauffé sous agitation 24 heures à 110°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec 300 ml d'eau et de l'ammoniaque à 32 %. Le produit est extrait 2 fois au dichlorométhane puis lavé à l'eau salée. Après séchage et évaporation, on récupère 52,4 g de cristaux blancs Tf = 158°C.

Etape 3 : acide 5 méthyl-6-méthylamino-pyridine-2-carboxylique (XII).

Dans une solution de 410 ml d'acide sulfurique à 95 % dans 100 ml d'eau, on ajoute 52 g de 2-méthylamino-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine et l'on porte le mélange 48 heures à 100°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur de la glace et neutralisé avec de l'ammoniaque. L'eau est évaporée sous vide et le résidu est repris dans du méthanol. Après filtration des minéraux, l'évaporation du méthanol fournit 57 g d'une masse brune solide qui sera utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

30

Etape 4 : 2-carboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine (XIII).

50 g du solide obtenu précédemment sont repris dans 1,5 l d'éthanol additionné de 38 ml d'acide sulfurique concentré. Le mélange est chauffé au reflux du solvant pendant

24 heures. Après refroidissement, 1 litre d'ammoniaque 32 % est ajouté et le mélange porté
4 heures à 50°C. L'éthanol est évaporé et le résidu additionné de 100 ml d'eau salée est
extrait 10 fois au dichlorométhane puis les phases organiques sont lavées à la soude N,
séchées sur MgSO₄ et évaporées à sec. Les cristaux sont lavés à l'éther puis séchés pour
5 donner 20,5 g de cristaux blanc. Tf = 182°C.

Etape 5 : (6-aminométhyl-5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine (IVb)

11,9 g de 2-carboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine sont mis en solution
dans 60 ml de tétrahydrofurane. On introduit ensuite lentement 143 ml d'une solution
10 d'hydrure d'aluminium lithium 1 M dans le tétrahydrofurane. La solution est chauffée au
reflux du solvant pendant 4 heures, puis refroidie au bain de glace. On introduit alors
goutte à goutte 5 ml d'eau puis 3,75 ml de soude 20 % et enfin 35 ml d'eau. Le solide
blanc est séparé par filtration et la phase organique est évaporée à sec. Le résidu est
chromatographié sur silice 60 avec un mélange de dichlorométhane 90 - méthanol 9 -
15 ammoniaque 1, pour donner 8,4g d'huile jaune.

RMN ¹H (DMSO_d₆) : δ 7,12 (d, J = 7,16 Hz, 1 H) - 6,42 (d, J = 7,16 Hz, 1 H) - 5,80 (m, 1
H) - 3,62 (s, 2 H) - 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3 H) - 1,99 (s, 3 H) - 1,5 - 2,1 (large, 2 H).

Exemple 2 : [1-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-4-fluoro-pipéridin-4-yl]-hydroxy-
20 acetonitrile (III).

Etape 1 : 6-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octane-2-carbonitrile
(V).

Une suspension de 1-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-pipéridin-4-one (4160g, 16,27
25 mol) dans 28,4 litres de dichlorométhane et 11,7 litres de soude à 30,5%, additionnée de
186g de chlorure de tétrabutylammonium, est refroidie à 15°C. On additionne ensuite
lentement et sous forte agitation le chloroacetonitrile (1540 ml, 24,4 mol) et le mélange est
agité 3 heures à 20°C. Une addition complémentaire de chloroacetonitrile (500 ml) est
effectuée pour terminer la réaction. Le milieu réactionnel est dilué avec du
30 dichlorométhane (8,5 litres) et de l'eau (20 litres) puis décanté et relavé à l'eau. La
solution brune obtenue est décolorée par 2 Kg de silice et 500 g de noir animal puis

évaporée à sec. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'isopropanol pour donner après filtration 3426 g de cristaux bruns.

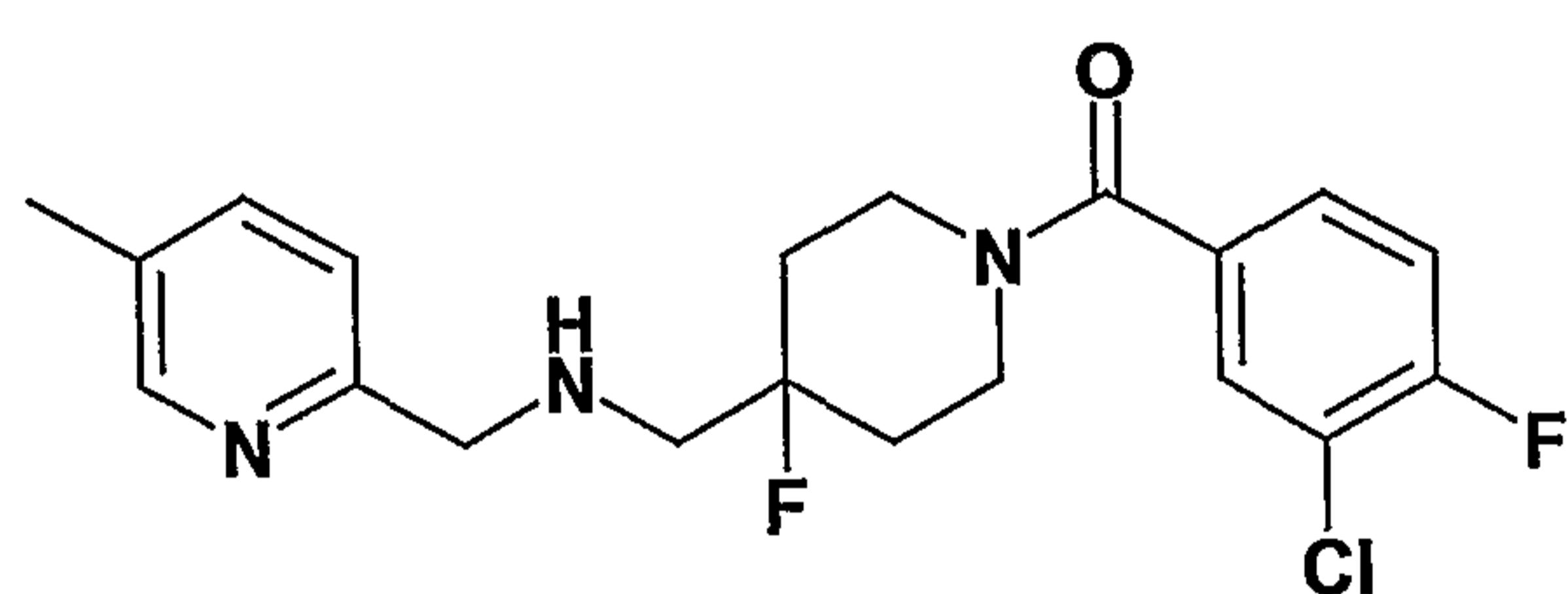
Tf = 100-101°C.

5 Etape 2 : [1-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-4-fluoro-pipéridin-4-yl]-hydroxy-acetonitrile (III).

Dans un réacteur en hastelloy, équipé d'un laveur de gaz approprié (vapeurs HF), on introduit le 6-(3-chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octane-2-carbonitrile (2620 g, 8,89 mol) en solution dans du dichlorométhane (6,6 litres). La solution est amenée 10 à 15 °C et l'on introduit 2.91 Kg du complexe HF/pyridine à 70% et l'on agite 6 heures à 40°C. Le milieu réactionnel est ensuite lavé 2 fois avec 10 litres d'eau puis avec une solution de K₂CO₃ et enfin à l'eau. La phase organique est évaporée sous vide et le résidu cristallisé dans 10 litres d'isopropanol. La filtration et le séchage sous vide du précipité fournissent 1540 g de cristaux blancs. Tf = 139-140°C.

15

Exemple 3 : (3-Chloro-4-fluoro-phényl)-(4-fluoro-4-[(5-méthyl-pyridine-2-yl)méthyl]-amino]-méthyl)-pipéridin-1yl)-méthanone (Ia).



20

Dans un ballon, introduire le [1-3-Chloro-4-fluoro-benzoyl]-4-pipéridin-4-yl]-hydroxy-acetonitrile (5,3 g, 0.0169 mol), la (5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine (dichlorhydrate) (3,6 g, 0.0185 mol), le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (6,2 g, 0.055 mol), le cyanoborohydrure de sodium (1,25 g, 0.02 mol) et 150 ml de méthanol. Le tout est agité 4 heures à température ambiante, puis évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'eau bicarbonatée et extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées à l'eau puis séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le résidu est chromatographié sur silice 60 avec un mélange de dichlorométhane 95 - méthanol 4,5 - ammoniaque 0,5 pour donner 5,22 g

d'huile (78 %). Cette huile est ensuite traitée dans l'acétate d'éthyle avec un équivalent d'acide fumarique pour donner le sel cristallin blanc Tf = 157°C.

MS : DCI > 0 MH⁺ m/z = 394.

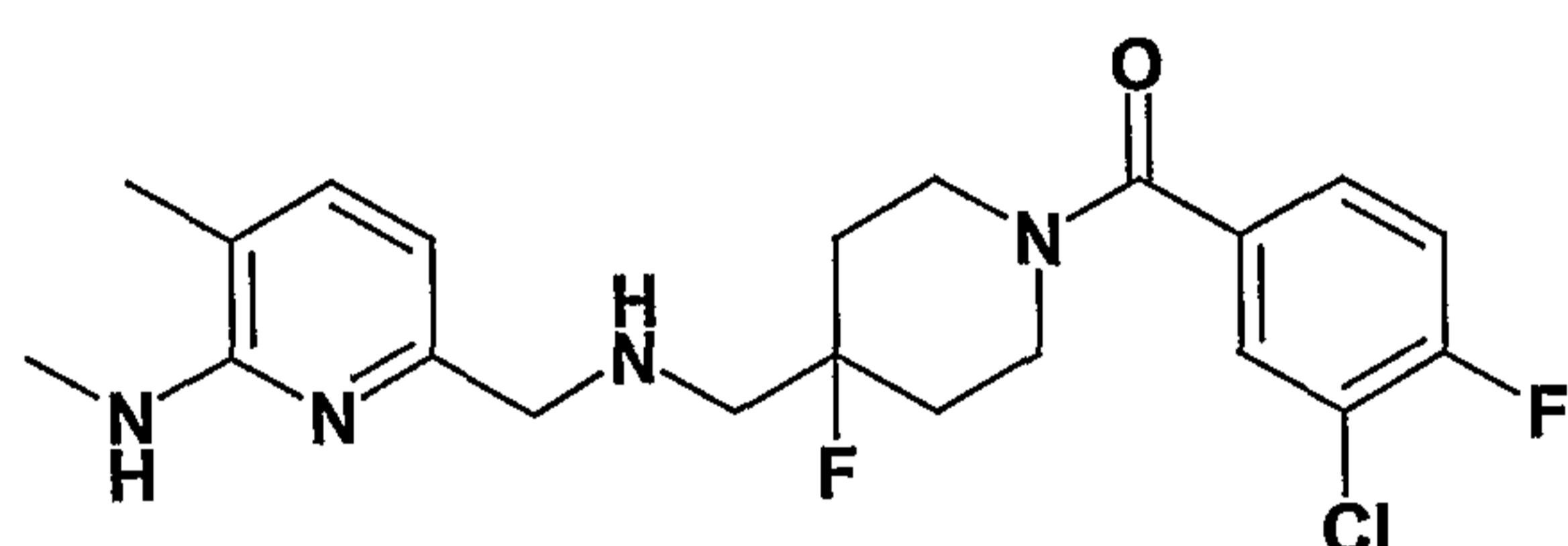
Analyse élémentaire :

5 calculé : C 56,53 %, H 5,14 %, N 8,24 % ,

Trouvé C 56,67 %, H 5,21 %, N 8,41 %.

RMN ¹H (DMSOd₆) : δ 10,4 - 9,4 (large, 3 H) - 8,4 (dd, ⁴J = 1,40 Hz - ⁵J = 0,83 Hz, 1 H) - 7,7 (dd, ⁴J = 7,18 Hz - ⁴J = 1,93 Hz, 1 H) - 7,6 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1,5Hz, 1 H) - 7,50 (dd ³J = 8,6 Hz, ³J = 8,6 Hz, 1 H) - 7,45 (ddd, ³J = 8,6 Hz, ⁴J = 5 Hz, ⁴J = 1,93 Hz, 1 H) - 7,35
10 (d ³J = 8 Hz, 1 H) - 6,61 (s, 2 H) - 4,40 - 4,20 (large, 1 H) - 3,92 (s, 2 H) - 3,50 - 3,30 (large, 1 H) - 3,30 - 3,20 (large, 1 H) - 3,15 - 2,95 (large, 1 H) - 2,83 (d, ³J = 20,7 Hz, 2 H) - 2,29 (s, 3 H) - 2,07 - 1,90 (large, 1 H) - 1,90 - 1,80 (large, 1 H) - 1,83 - 1,77 (m, 1 H) - 1,75 - 1,60 (m, 1 H).

15 Exemple 4 : (3-Choro-4-fluoro-phényl)-4-fluoro-4-{[(5-méthyl-6-méthylamino-pyridin-2-ylméthyl)-amino]-méthyl}-pipéridin-1-yl)-méthanone (Ib).



20 Dans un ballon, introduire le [1-(3-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-4-fluoro-pipéridin-4-yl]-hydroxy-acetonitrile (11,6 g, 0,037 mol), la (6-méthylamino-5-méthyl-pyridine-2-yl)-méthylamine (6,8 g, 0,045 mol), le 1,4 diazabicyclo[2,2,2]octane (9,1 g, 0,081 mol), le cyanoborohydrure de sodium (3,8 g, 0,06 mol), le FeSO₄, 7H₂O (11,3 g, 0,0407 mol) et 300 ml de méthanol. Le tout est agité 4 heures à température ambiante puis évaporé à sec.
25 Le résidu est repris dans de l'eau et extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, les phase organiques sont lavées à l'eau puis à l'eau salée et séchées sur MgSO₄. L'évaporation du solvant fournit une huile qui est ensuite chromatographiée sur silice 60 avec : dichlorométhane 95 -

méthanol 4,5 - ammoniaque 0,5 pour donner 14,8 g de base (94 %). La salification dans l'acétate d'éthyle avec un équivalent d'acide glycolique fournit un sel cristallin blanc.

T_f = 122°C

MS : ESI >O MH⁺ m/z = 423.

5 Analyse élémentaire :

Calculé : C 55,37 % - H 5,86 % - N 11,23 %

Trouvé : C 55,17 %, H 5,99 %, N 11,08 %.

RMN ¹H (D₂O) : δ 7,61 (dd, ⁴J = 2 Hz - ⁴J = 7 Hz, 1 H) - 7,47 (d, ³J = 7,1 Hz, 1 H) - 7,45

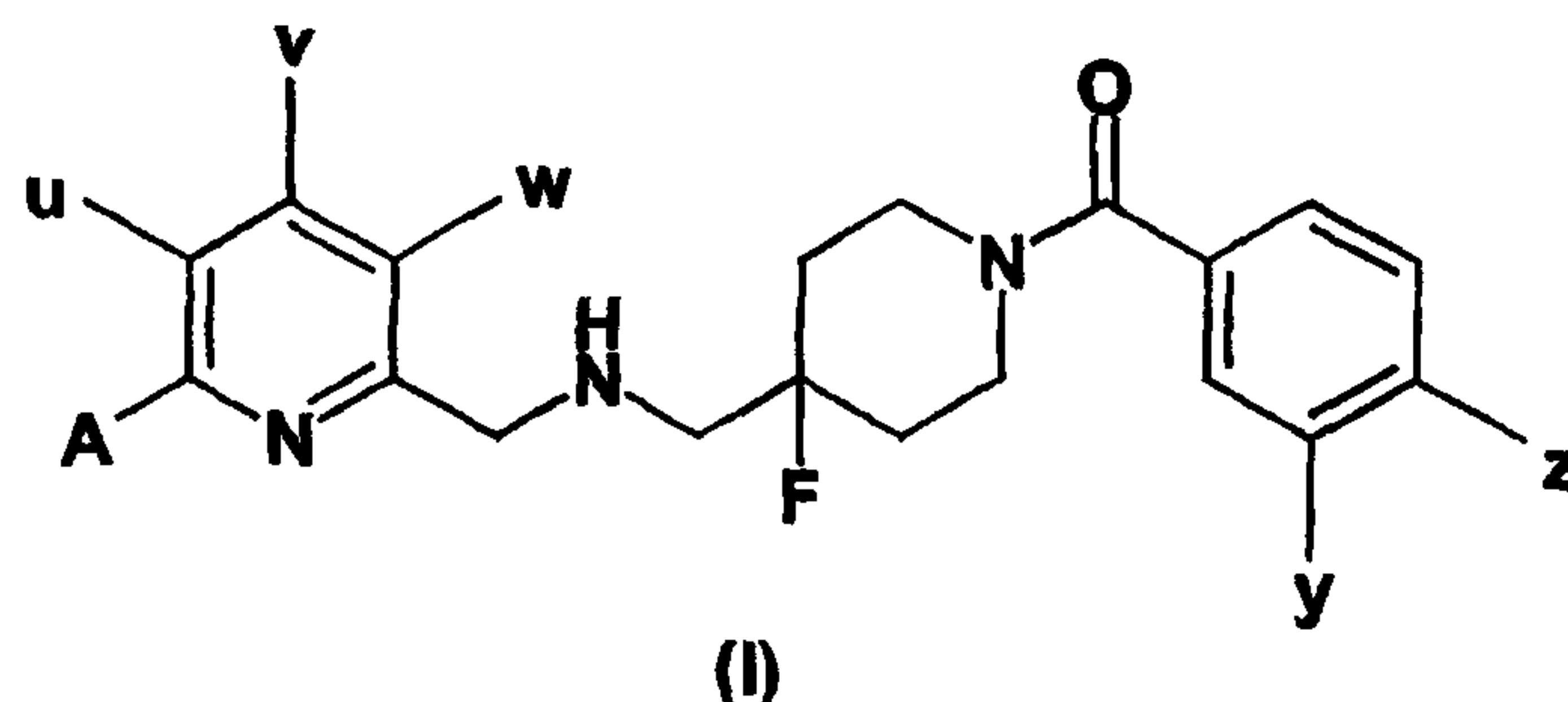
(m, 1 H) - 7,39 (dd, ³J = 8,6 Hz - ³J = 8,6 Hz, 1 H) - 6,73 (d, ³J = 7,2 Hz, 1 H) - 4,94 (s,

10 HOD) - 4,55 - 4,45 (d, ²J = 11 Hz, 1 H) - 4,28 (s, 2H) - 4,01 (s, 2H) - 3,70 - 3,80 (d, ²J =

11 Hz, 1 H) - 3,45 - 3,60 (dd, ²J = 11 Hz - ³J = 11 Hz, 1 H) - 3,35 - 3,25 (m, 1 H) - 3,35 (d,

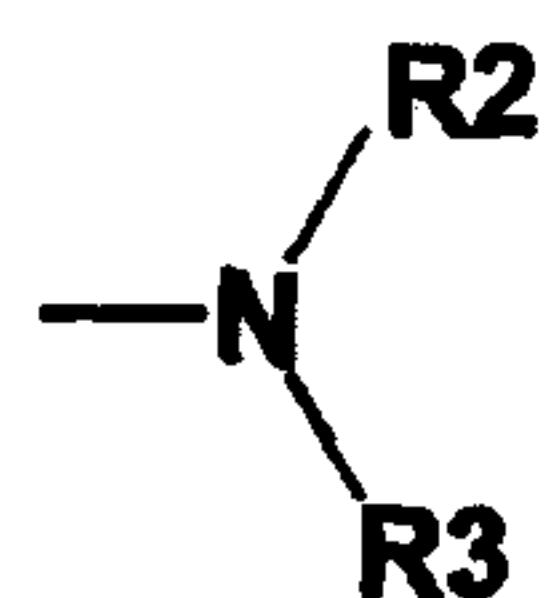
³J = 20,5 Hz, 2 H) - 3,03 (s, 3 H) - 2,30 - 2,15 (dd, ²J = 10 Hz - ³J = 10 Hz, 1 H) - 2,17 (s,

3 H) - 2,10 - 1,90 (m, 1 H) - 1,95 - 1,80 (m, 1 H) - 1,80 - 1,70 (m, 1 H).

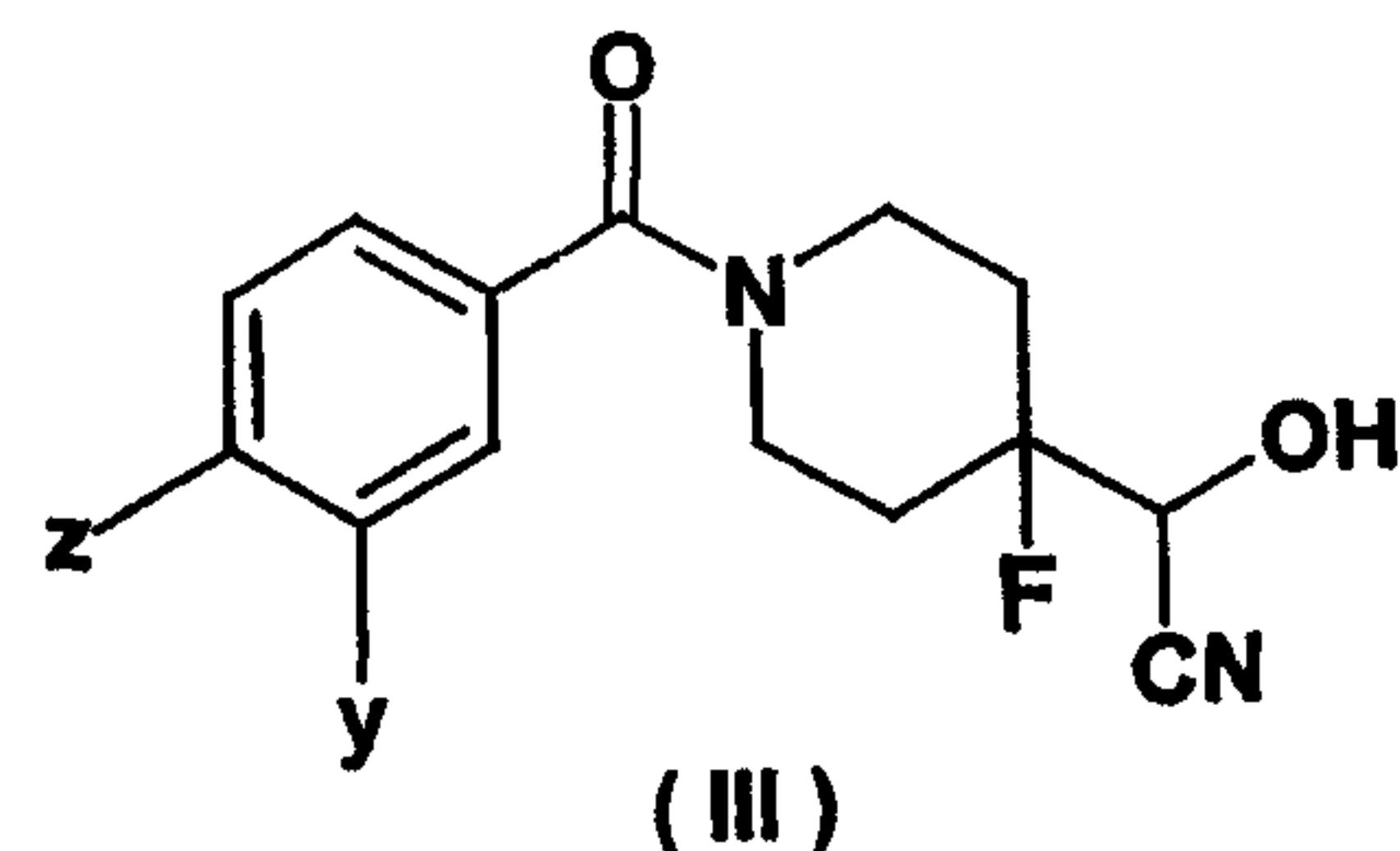
REVENDICATIONS**1. Procédé de préparation des dérivés des pyridin-2-yl- méthylamines de formule (I)**

dans laquelle :

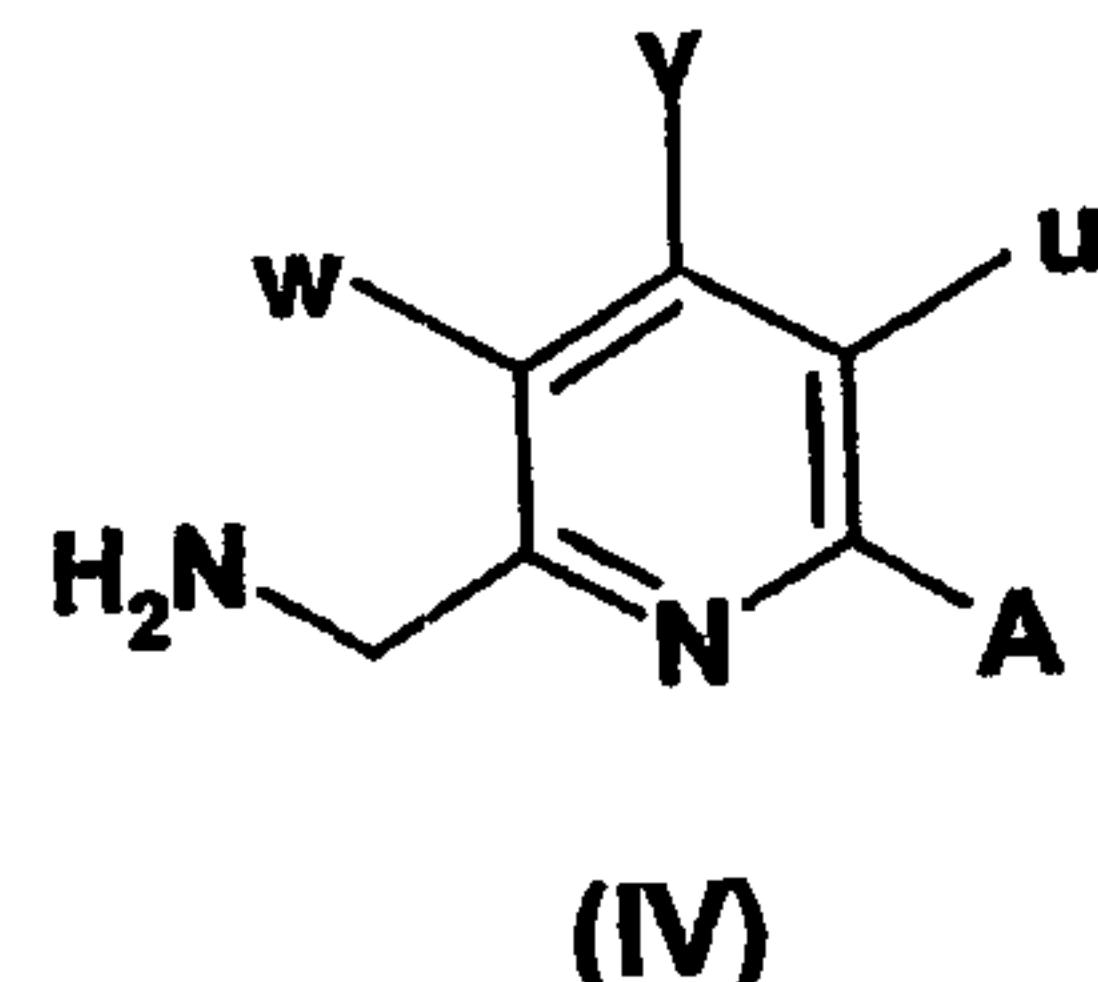
- u représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle;
- v représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un radical méthyle;
- w représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical méthyle;
- y représente un atome de chlore ou un radical méthyle;
- z représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un atome de chlore ou un radical méthyle;
- A représente:
 - un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un atome de chlore;
 - un radical alkyle en C₁-C₅;
 - un radical fluoroalkyle;
 - un radical cyclopropyle;
 - un groupe hétérocyclique aromatique à 5 chaînons;
 - un groupe alkoxy ou alkylthio;
 - un groupe amino cyclique;
 - un groupe alcoxycarbonyle ; ou
 - un groupe amino de formule:



dans lequel R2 ou R3, identiques ou différents représentent l'hydrogène, un radical alkyl en C₁-C₅, un radical cyclopropyle, un radical cyclobutyle ou un radical trifluorométhyle,
caractérisé par la mise en œuvre de cyanohydrines de formule (III)



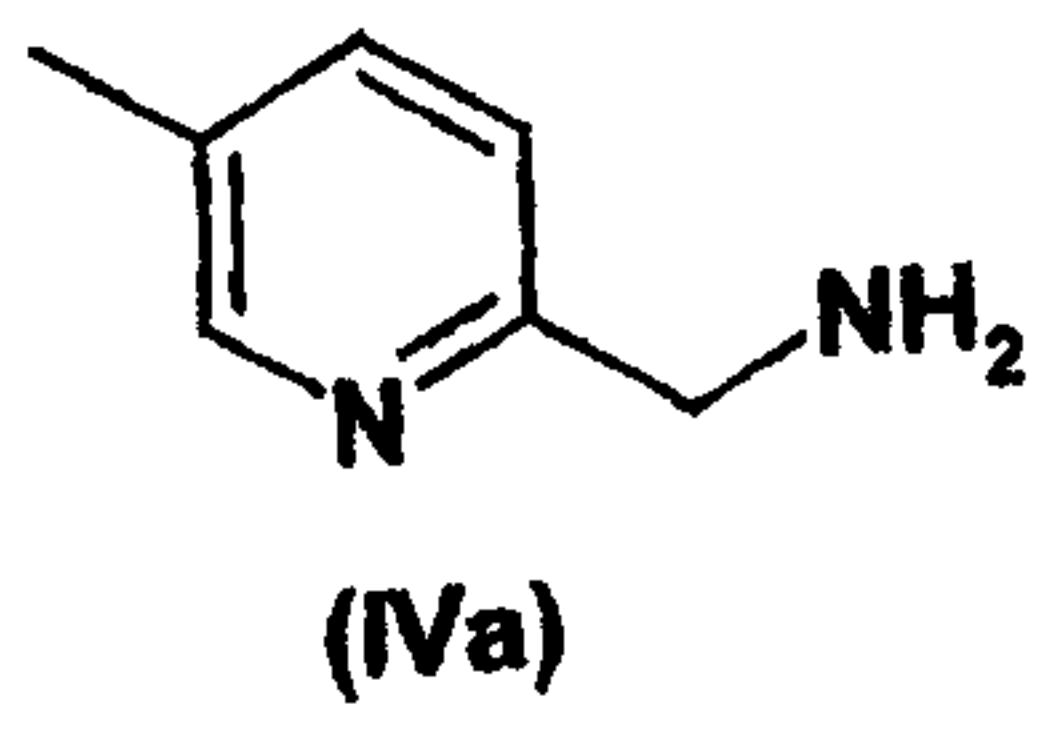
et de pyridin-2-yl-méthylamines de formule (IV)



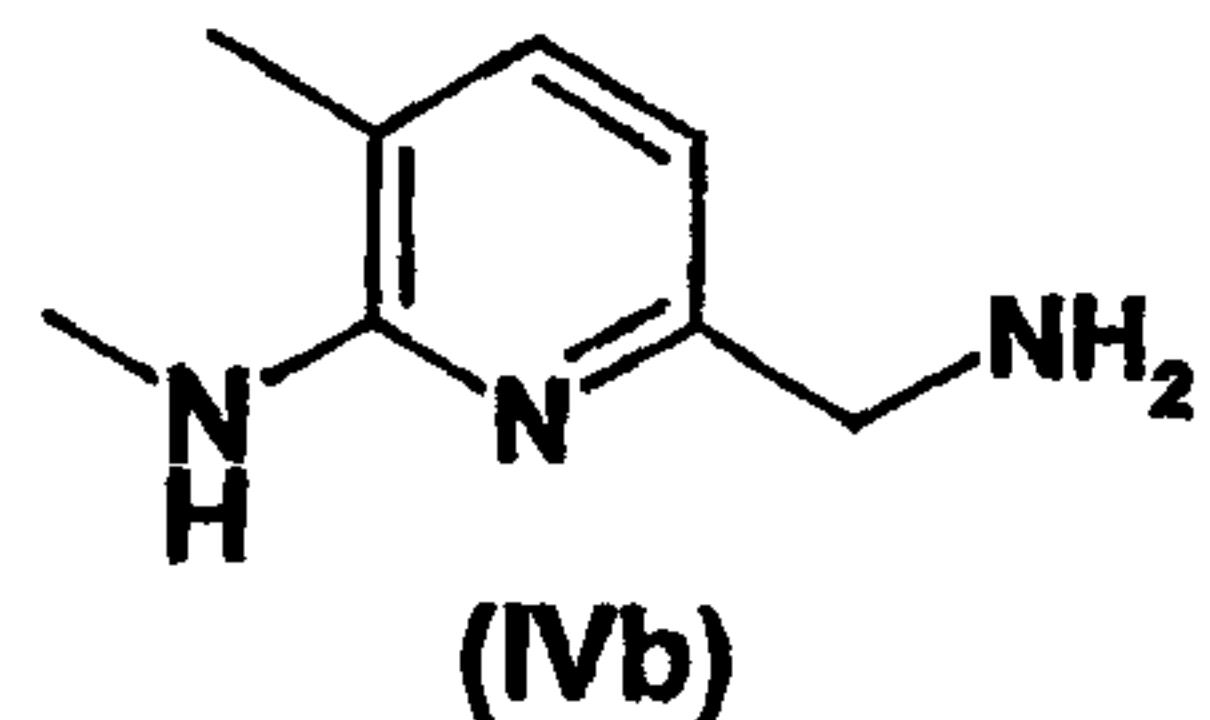
dans lesquelles les radicaux u, v, w, y, z et A ont les significations données ci-dessus à propos de la formule (I).

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu réactionnel est rendu réducteur par l'addition d'un hydrure de bore, simple ou complexe.
3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'hydrure utilisé est le cyanoborohydride de sodium.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par l'addition d'un sel métallique de fer, de cuivre ou de zinc en tant que piégeur d'ions cyanures.
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que le sel utilisé est le sulfate de fer (II) ou FeSO₄ 7H₂O.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le composé de formule (IV) utilisé est la (5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine de formule :

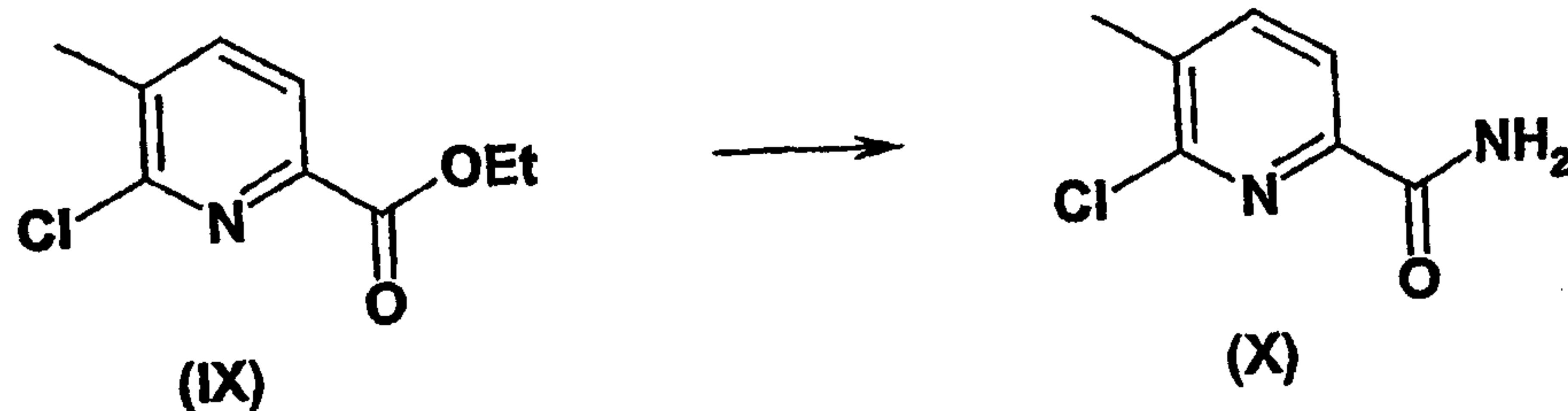


7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le composé de formule (IV) utilisé est la (6-méthylamino-5-méthyl-pyridin-2-yl)-méthylamine de formule:

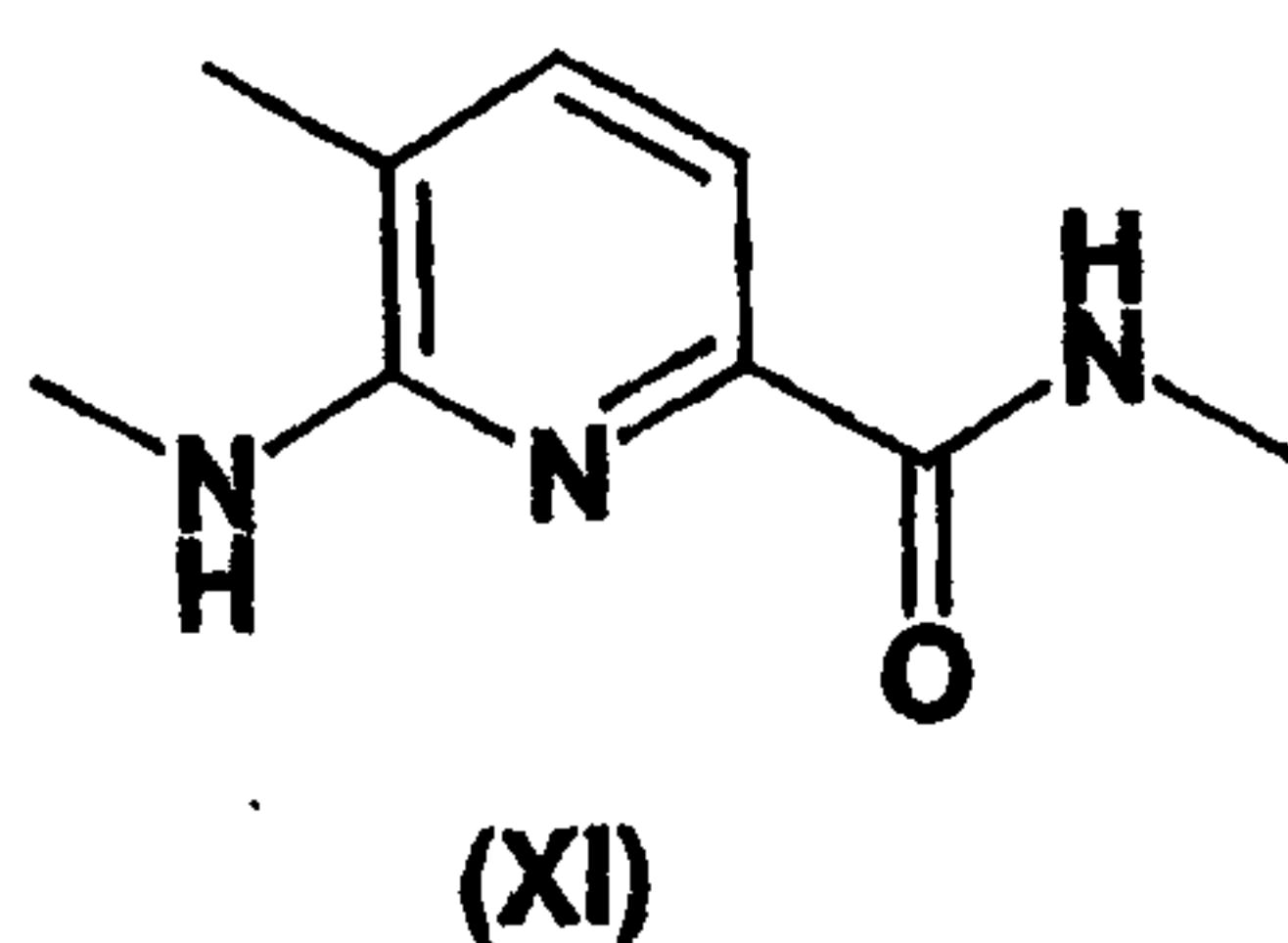


- g. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé de formule (IVb) est préparé par la mise en oeuvre des réactions suivantes:

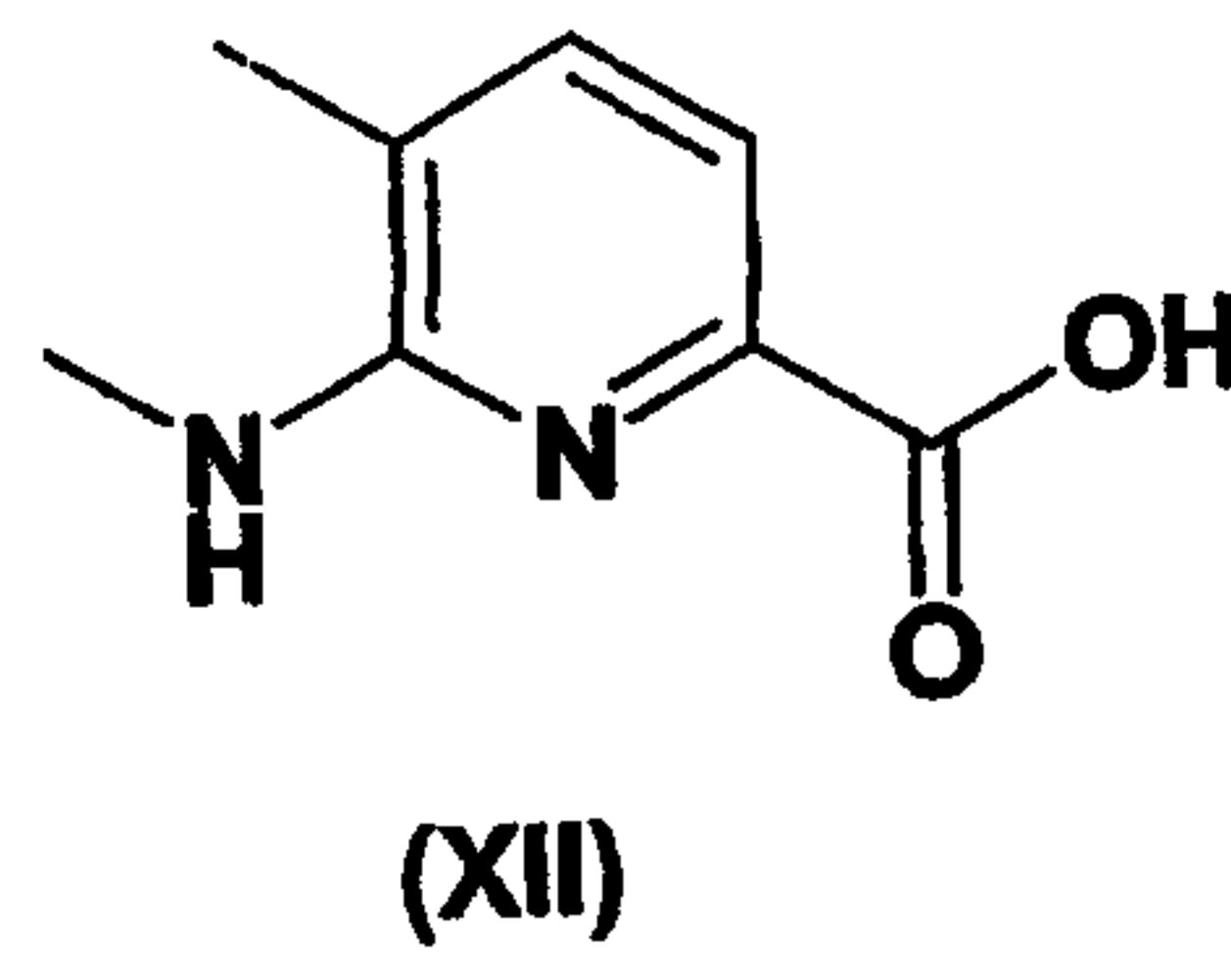
- transformation de la 2-éthoxycarbonyl-5-méthyl-6-pyridine de formule (IX) en 2-carboxamido-5-méthyl-6-chloro-pyridine de formule (X) au moyen d'ammoniaque



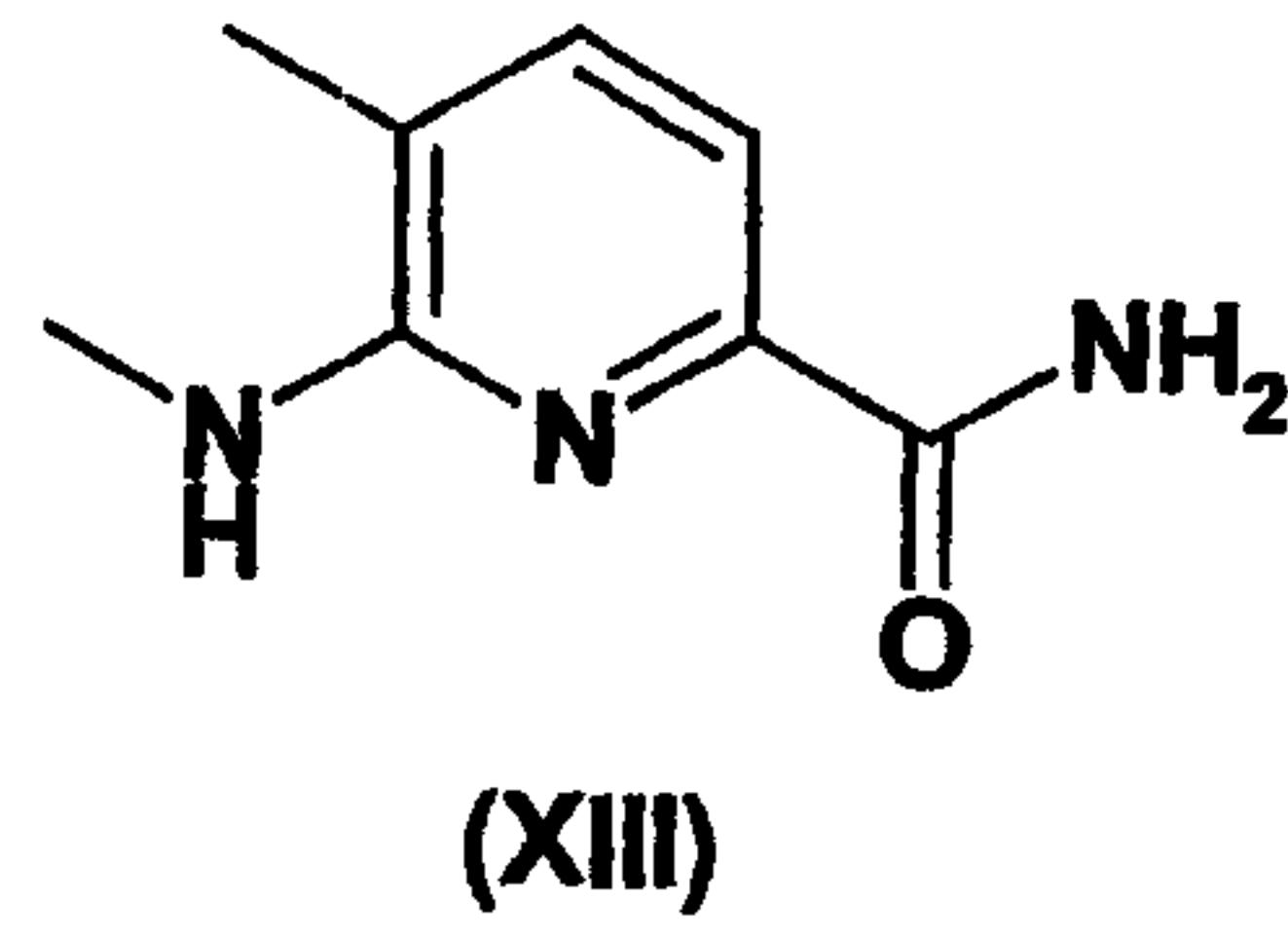
- traitement de ce composé par la méthylamine en solution et en présence de CuSO₄ à température et pression élevées pour obtenir la 2-méthylamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine de formule (XI)



- l'hydrolyse acide de ce composé conduisant à l'acide-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine-2-carboxylique de formule (XII)

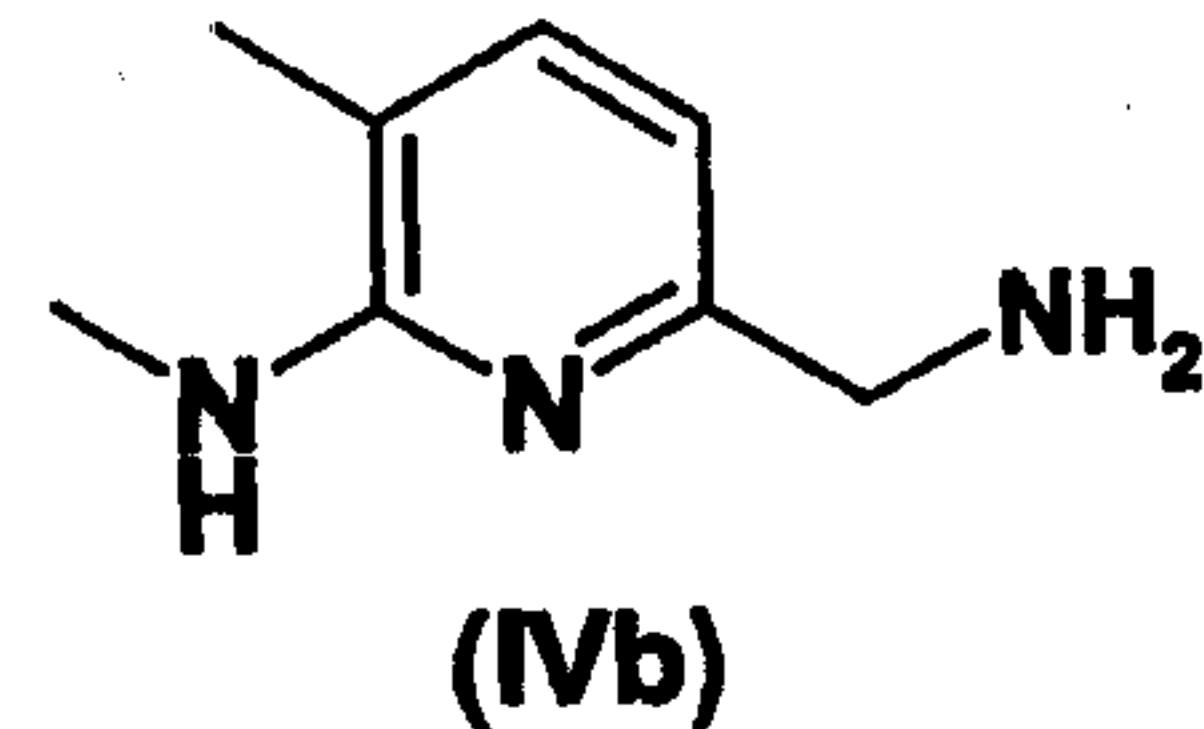


- la transformation de cet acide en 2-carboxamido-5-méthyl-6-méthylamino-pyridine de formule (XIII)



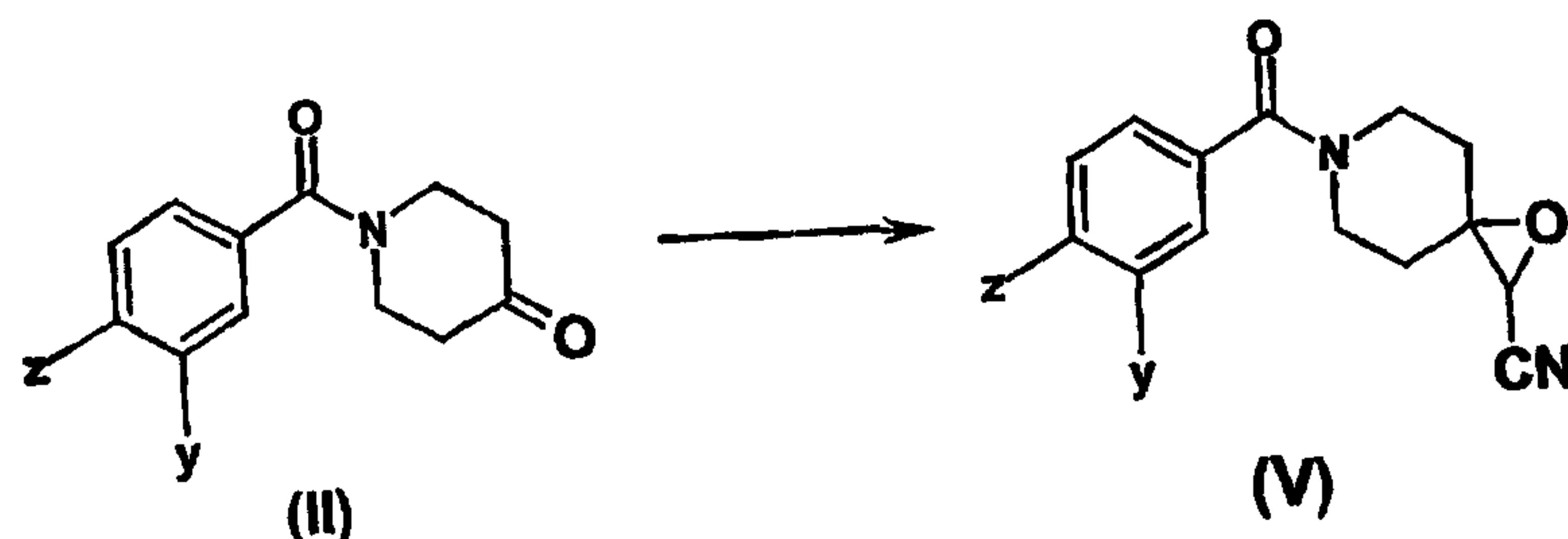
et

- la réduction au moyen d'hydrure d'aluminium lithium de cet amide pour conduire à la (6-méthylamino-5-pyridin-2-yl)-méthylamine de formule (IVb)

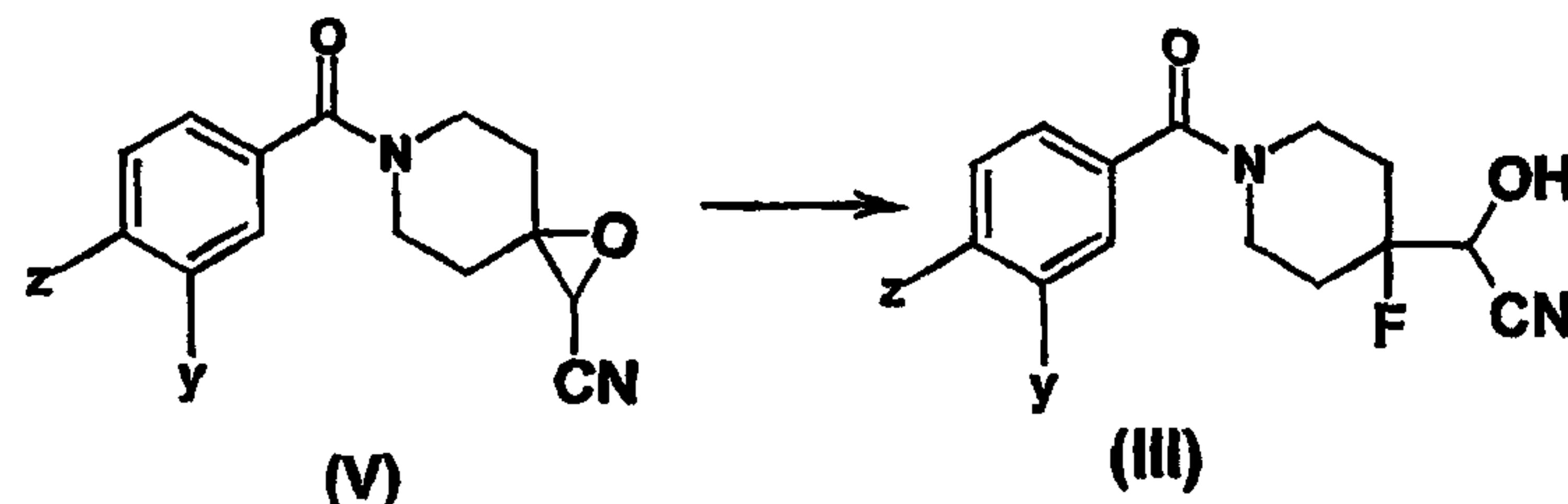


9. Procédé de préparation des (1-benzoyl-4-fluoro-pipéridin-4-yl)-hydroxy-acétonitriles de formule (III) caractérisé par la mise en oeuvre des réactions suivantes :

- réaction d'un halogénure d'acétonitrile sur une 1-benzoyl-pipéridin-4-one de formule II, pour conduire au cyanoépoxyde correspondant de formule V



- ouverture du cyanoépoxyde au moyen d'un agent de fluororation:

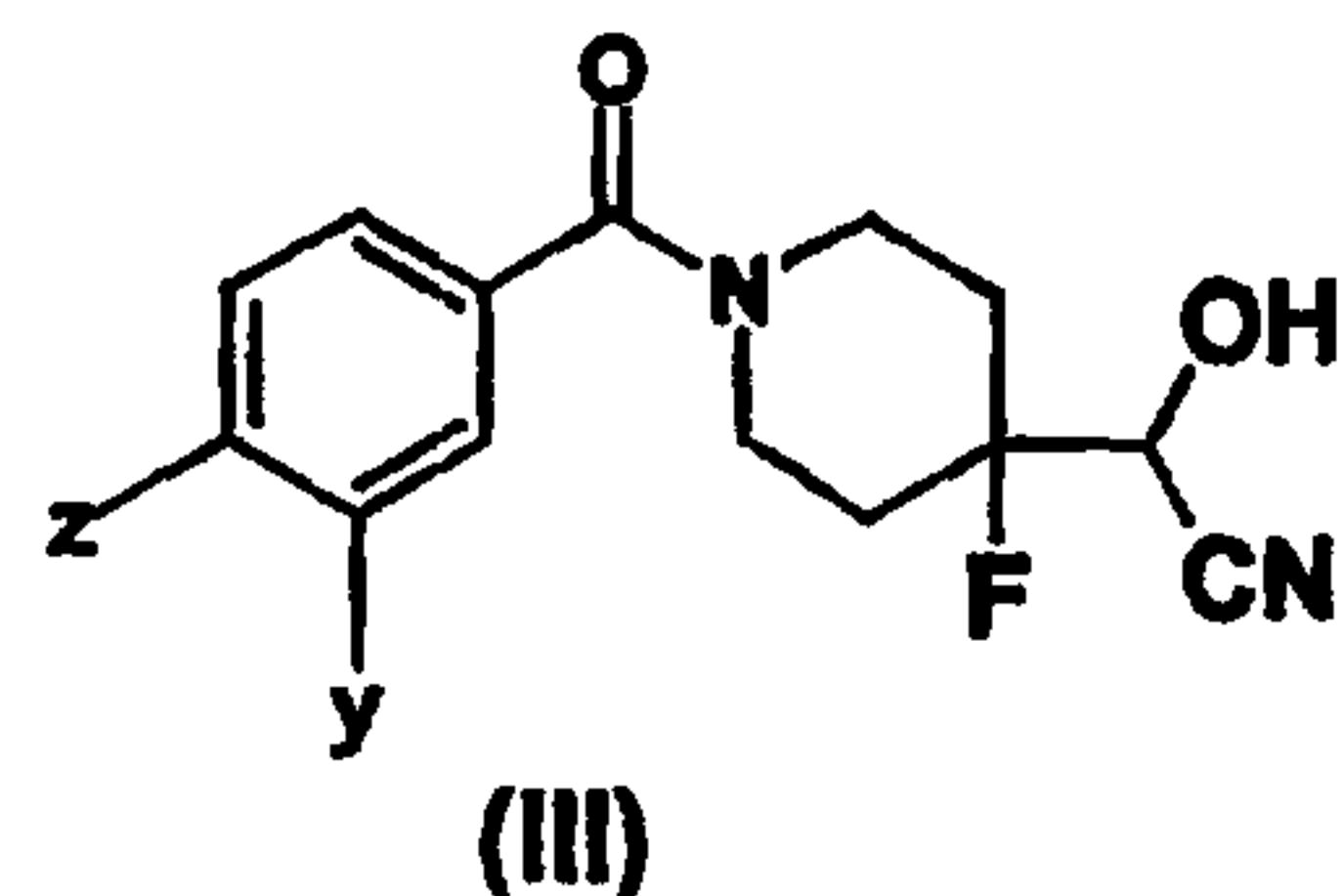


dans laquelle

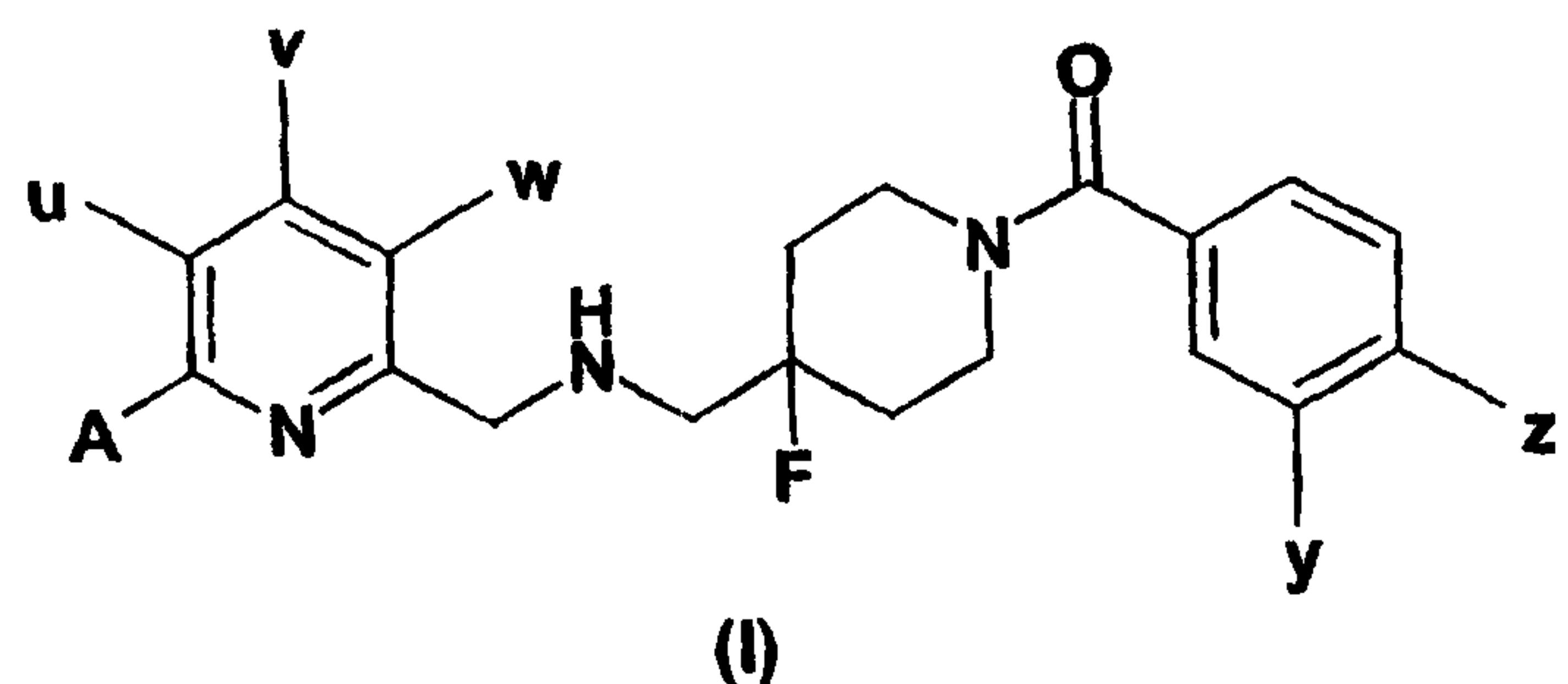
y représente un atome de chlore ou un radical méthyle; et

z représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un atome de chlore ou un radical méthyle.

10. Intermédiaires de synthèse de formule générale (III)



dans laquelle y et z sont tels que définis dans la revendication 1 utilisés pour la préparation des composés de formule générale (I)



dans laquelle y et z sont tels que définis précédemment
et A, u, v, w sont tels que définis dans la revendication 1.