

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la División de Nuevas Creacion

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-078811- -00016-0000

Fecha: 2012-02-16 15:50:29
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 20

Re.: Expediente No. **05.078.811**

Solicitud del examen de patentabilidad para: **"PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR DERIVADOS DE AMINOCETALES SUSTITUIDOS CON PIRIDINA"**

Solicitante: **SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Margarita Castellanos Abondano, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. **18382** notificado por fijación en lista del 25 de noviembre de 2011, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Modificaciones no aceptadas

Ese Despacho no aceptó la modificación hecha a la reivindicación 1 porque incluye la expresión "sin aislar" generando incongruencia con lo reportado por la descripción en donde se divulga la separación de las fases de disolvente y acuosa y que la fase de disolvente que contiene la acetilpiridintosiloxima de fórmula XI se puede o no someter a secado.

En respuesta a esta observación, el solicitante manifiesta que la descripción sí menciona el uso de acetilpiridintosiloxima (XI) sin aislar. Específicamente, en la página 10, líneas 3 a 6 se establece: "...genera sólo pequeñas cantidades del intermedio de fórmula (XI) que es relevante desde el punto de vista de seguridad, **sin aislar las acetilpiridintosiloximas** que son críticas desde el punto de vista de seguridad, como un sólido, ya que, después

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

de un corto tiempo de retraso, se convierten directamente en un aparato en continuo al aminocetal de fórmula (I), ...".

No obstante, para evitar incongruencias, en la página 8 de la descripción se eliminó la expresión "después del secado". De esta manera, respetuosamente solicito se acepte la nueva reivindicación 1 toda vez que ésta enteramente sustentada por la descripción y, ésta última no proporciona información contraria a la materia reivindicada.

Comentarios con respecto a la respuesta al solicitante:

- El señor examinador establece en respuesta a los argumentos del solicitante que la descripción indica el aislamiento del compuesto de fórmula (XI), lo cual contrarresta el argumento del solicitante en cuanto a las diferencias con el documento D1 (GB2315748). Con la modificación hecha a la página 8 de la descripción se elimina la posibilidad de secado y por lo tanto queda clara la diferencia existente con respecto a D1.
- El examinador aclara que D1 no menciona que la tosiloxima 2 es un compuesto inestable, lo cual está en concordancia con la observación del solicitante: "D1 no toma en cuenta el hecho de que la tosiloxima 2 es un compuesto térmicamente inestable." Se puede concluir entonces que D1 no considera los problemas asociados al aislamiento de tosilotos y que no proporciona ninguna solución al problema planteado por la solicitud.
- El señor examinador también afirma que no hay evidencia para un proceso a gran escala. Como se detalla en el aparte de nivel inventivo de éste memorial, para la persona versada en la materia técnica es evidente que el hecho de evitar el aislamiento del intermediario de fórmula (XI) hará el proceso más seguro aún a gran escala.

Nivel inventivo

Del análisis de nivel inventivo, el señor examinador concluye:

1. *"No se encuentra soporte que demuestre que el problema técnico sea solucionado con el proceso de la solicitud.*
2. *No existe indicación en el estado de la técnica de que al formar una mezcla bifásica acuosa-disolvente dentro del procedimiento divulgado en D1, se permita un proceso más seguro. Sin embargo, en D1 se utilizan cantidades de reactivos mayores a los utilizados en los ejemplos de la solicitud.*
3. *La persona versada en la materia se vería motivada a escalar el proceso."*

En respuesta a cada una de las conclusiones anteriores, respetuosamente manifiesto:

1. El problema técnico sí se soluciona mediante el proceso reivindicado.

El problema es: cómo manejar un tosilato de manera segura en procesos a gran escala.

La solución es: El tosilato de fórmula (XI) no se aísla en el paso (b) del proceso. Las acetilpiridintosiloximas que son críticas desde el punto de vista de seguridad, no se aíslan como un sólido sino que se convierten directamente en un aparato en continuo al aminocetal de fórmula (I) (Ver página 10, líneas 1 a 7).

Es evidente para la persona versada en la materia técnica que el hecho de evitar el aislamiento del intermediario de fórmula (XI) hará el proceso más seguro aún a gran escala. Para llevar un proceso a escala industrial es necesario el desarrollo de pruebas a nivel de planta piloto, y un proceso seguro cuando se usan pequeñas cantidades como las mencionadas en la descripción evitando el aislamiento del compuesto mencionado, también será seguro para la producción a gran escala.

Adicionalmente, la descripción sí prueba la solución al problema toda vez que a lo largo de ésta se hace énfasis en que el compuesto de fórmula (XI) no se aísla, se describen las etapas del proceso y se presentan los ejemplos que ilustran la mejor forma de realización.

2. Teniendo en cuenta la afirmación del examinador *"No existe indicación en el estado de la técnica de que al formar una mezcla bifásica acuosa-disolvente dentro del procedimiento divulgado en D1, se permita un proceso más seguro"*, y el hecho que el análisis de nivel inventivo se debe determinar si en el estado de la técnica existe sugerencia alguna que lleve al experto a modificar el arte previo más cercano de forma tal que se llegue al objeto reivindicado, se puede concluir que la solución aportada por mi representada sí tiene nivel inventivo.

El hecho que D1 enseñe cantidades de reactivos mayores a las empleadas en los ejemplos, no sugiere nada con respecto al manejo de tosيلات. Por el contrario, aparta al experto de la solución propuesta por ésta invención pues allí se enseña el aislamiento de la tosilogima 2 en su estado sólido (D1, paso (b), página 10, líneas 1-2. Este es un claro indicio de nivel inventivo.

Adicionalmente, la presente invención busca precisamente proporcionar un proceso en el que no sea necesario el aislamiento de tosيلات, lo que correspondía a la práctica común en el estado de la técnica hasta la fecha de prioridad de la solicitud.

Solicito que se reconozca la altura inventiva del proceso reivindicado toda vez que no existe en el arte previo ninguna sugerencia que lleve a modificar el proceso de D1 con el objeto de evitar el aislamiento de tosيلات, como bien lo afirma el señor examinador en el oficio No. 18328.

3. A partir de la información de D1, la persona versada en la materia sólo podría escalar el proceso que éste documento describe. Partiendo de dicha información no podría escalar un proceso en el que no se aislen los tosيلات, porque como he mencionado antes, no existe indicación alguna en D1 ni en el estado de la técnica para diseñar un proceso como el reivindicado.

Así entonces, queda demostrado que el proceso de la invención resuelve el problema técnico planteado mediante etapas de proceso diferentes a las divulgadas por D1, y que éste ultimo documento no sugiere nada sobre cómo manejar los tosيلات de la forma propuesta por el solicitante.

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Entonces, respetuosamente solicito se otorgue el privilegio de patente a esta solicitud toda vez que las objeciones planteadas por ese Despacho han sido claramente superadas.

Anexos

Nueva Descripción en donde se corrige la página 8.

Del Señor Director,

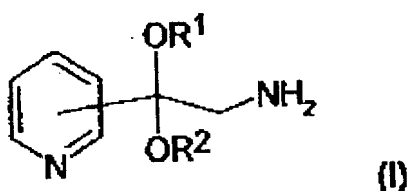

Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
Calle 94 A No. 7 A-09
Teléfono: 756 0770 – 755 0158

Bogotá, D.C. 16 de febrero de 2012

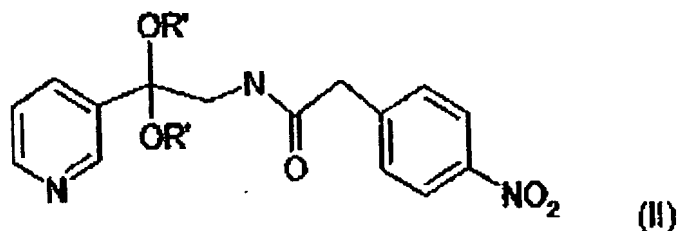
Memorial de fondo 18382/P2421 **16 FEB. 2012**

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AMINOCETALES SUSTITUIDOS CON PIRIDINA

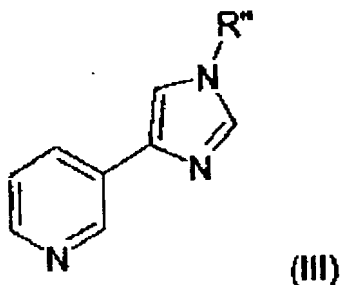
El presente invento proporciona un procedimiento para preparar derivados de
5 dialcoxiaminoetano sustituido con piridinilo de fórmula (I) e intermedios en el procedimiento según el invento.



Los compuestos de fórmula (I) son intermedios en la preparación de ingredientes farmacéuticos activos. Por ejemplo, la Patente EE.UU. 5.792.871 describe la síntesis de derivados de un compuesto de fórmula (I) en el que el radical piridina se sustituye en la posición 3 y R' es un alquilo (C₁-C₃). Partiendo de estos derivados, según el
10 documento EE.UU. 5.792.871, se obtienen los compuestos de fórmula (II).



Además, los compuestos de fórmula (I) se usan como un bloque de construcción para preparar derivados de piridinimidazol de fórmula (III) (J. Am. Soc., 1938, 753-755)
15

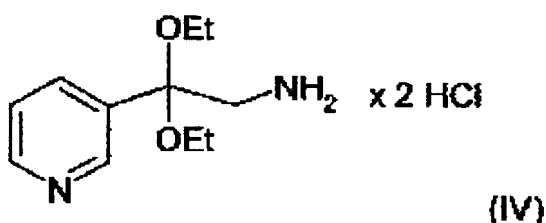


donde R'' es H, SH.

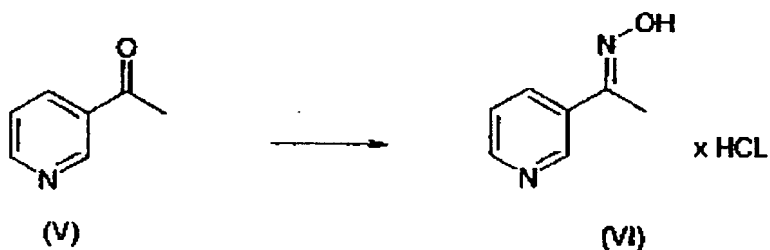
Se usaron derivados del piridinimidazol de fórmula (III) en turnos para preparar
20 nuevos antibióticos macrólidos, por ejemplo telitromicina (documento EE.UU. 5.635.485).

Los procedimientos conocidos para preparar compuestos de fórmula (I) están basados en la acción de alcóxidos de metales alcalinos en ésteres p-toluensulfónicos de cetoximas en disolución alcohólica, por ejemplo, derivados de aminocetales de fórmula (I) dan como un intermedio en la preparación de aminocetonas cíclicas (F. Möller: 5 Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber-Umlagerung) [Amines by rearrangement reactions (Neber rearrangement)], Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II [Nitrogen compounds II] (1957), pág. 903-905).

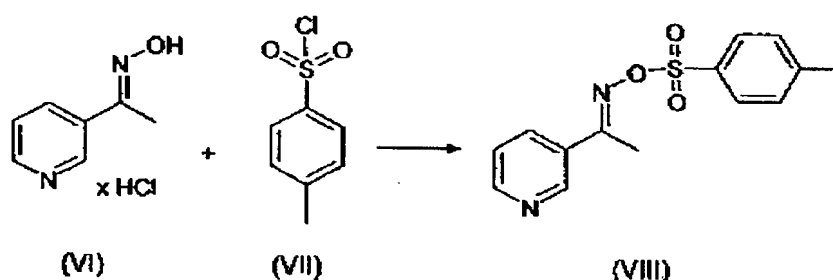
La preparación de derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I) se describe en la Patente EE.UU. 5.792.871 usando el ejemplo del dihidrocloruro 10 de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano de fórmula (IV) mediante el siguiente procedimiento de tres etapas:



En este método, la 3-acetilpiridina de fórmula (V) se oxima inicialmente con cloruro de hidroxilamonio en metanol. La 3-acetilpiridinoxima resultante de fórmula (VI) se 15 convierte a piridina por un cambio de disolvente y se seca mediante una pluralidad de procedimientos de destilación y además por adición de piridina fresca (contenido en agua < 5% en moles).



Alternativamente, la oximación se lleva a cabo directamente en piridina y el secado se efectúa de la misma manera. La mezcla resultante del hidrocloreto de 3-acetilpiridinoxima de fórmula (VI) y la piridina se hace reaccionar posteriormente con 20 cloruro de tosilo de fórmula (VII) para dar la 3-acetilpiridintosiloxima de fórmula (VIII), precipitada a partir de la mezcla con agua y aislada.



La tosiloxima resultante de fórmula (VIII) se hace reaccionar posteriormente con etóxido de potasio en etanol en un reagrupamiento de Neber para dar el aminocetal. La sal de potasio del ácido p-toluensulfónico resultante se filtra después de la dilución con metil-terc-butiléter, y la disolución filtrada se mezcla con cloruro de hidrógeno disuelto en éter. Esto precipita el dihidrocloruro de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano de fórmula (IV) como un sólido de color naranja.

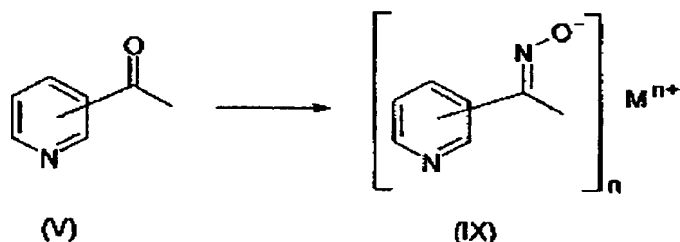
Según el documento EE.UU. 5.792.871, la pureza del producto aislado podría estimarse sólo con la ayuda de datos de RMN ¹H y ¹³C a > 95% como una consecuencia de impurezas desconocidas. Para la reacción adicional, el dihidrocloruro de aminocetal (IV) se suspende en agua y se mezcla con disolución de hidróxido sódico, para preparar el aminocetal como la base libre que se requiera para la reacción de acoplamiento adicional.

El procedimiento descrito anteriormente tiene algunas desventajas para el aumento a escala industrial: primero, cada uno de los intermedios obtenidos tienen que secarse por procedimientos de destilación. Segundo, el intermedio de 3-acetilpiridintosiloxima de fórmula (VIII) descompone muy fácilmente en caso de almacenaje prolongado por encima de temperatura ambiente, liberando grandes cantidades de energía (la energía de descomposición para la 3-acetilpiridintosiloxima es aproximadamente 1000 J/g, véase además el aviso con respecto al almacenaje de un éster de la toluensulfónicocetoxima en F. Möller: Amine durch Umlagerungsreaktionen (Neber Umlagerung), Houben-Weyl 11/1: Stickstoffverbindungen II (1957), pág. 903-905). Tercero, el dihidrocloruro de 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano (IV) preparado de esta manera se contamina por subproductos, lo que se confirma por la fuerte coloración. Cuarto, para obtener el 1-(3-piridinil)-1,1-dietoxi-2-aminoetano libre, la sal (IV) aislada tiene que liberarse con una base auxiliar en una etapa adicional. Quinto, hay frecuentes cambios de disolvente durante el procedimiento. Las mezclas de disolventes tienen entonces que desarrollarse de nuevo de manera muy cara, lo que provoca polución medioambiental.

Es un objeto del presente invento encontrar un procedimiento más eficaz y se-

guro para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

El presente invento proporciona por lo tanto, un procedimiento para preparar derivados de 1-piridinil-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I), donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente del otro un alquilo (C_1-C_6), donde el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado, o donde R^1 y R^2 forman junto con los átomos de oxígeno un cetal cíclico en el que R^1 y R^2 juntos son un grupo alquilideno (C_2-C_4), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, preferiblemente en la posición 3, que comprende, en la etapa (a) del procedimiento, convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio, por ejemplo cloruro de hidroxilamonio o sulfato de hidroxilamonio, o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición simultánea o posterior de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino donde $n=1$ o un ión de metal alcalinotérreo donde $n=2$, preferiblemente Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} .



15

R^1 y R^2 son preferiblemente cada uno un radical alquilo (C_1-C_6). Se da una preferencia particular a que R^1 y R^2 sean iguales y que sea cada uno un radical alquilo (C_1-C_6). El alquilo (C_1-C_6) es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o n-hexilo.

20

El cetal cíclico que contiene un grupo alquilideno (C_2-C_4) es, por ejemplo, un radical [1,3]dioxolano o un radical [1,3]dioxano.

La preparación puede efectuarse en discontinuo o de forma continua mediante un medidor sencillo o multicomponente. El compuesto de la fórmula (IX) puede aislarse o procesarse adicionalmente como una disolución o una suspensión.

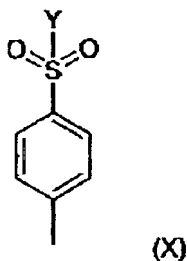
25

M^{n+} es, por ejemplo, Li^+ , Na^+ , K^+ o Ca^{2+} . Son bases inorgánicas que comprenden M^{n+} , por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos o mezclas de los mismos, preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico o carbonato de potasio.

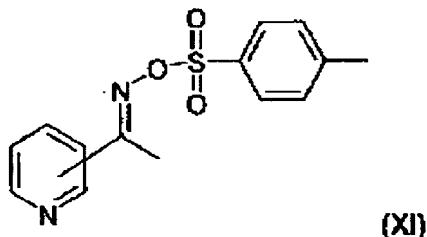
30

Para 100 moles de acetilpiridina se da preferencia al uso de 98-120 moles de hidroxilamina o un compuesto de hidroxilamonio, más preferiblemente 99-101 moles; y además 200-300 moles de una base inorgánica que comprende M^+ , más preferiblemente 200-220 moles, o 100-150 moles de una base inorgánica que comprende M^{2+} , más preferiblemente 100-110 moles.

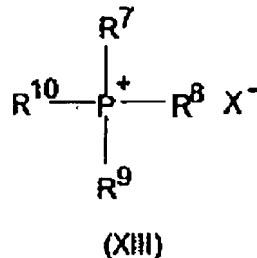
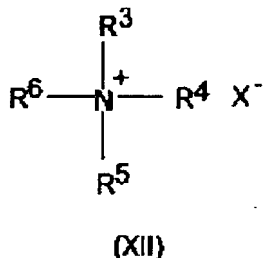
En la etapa (b) del procedimiento, la disolución acuosa, la suspensión acuosa o el sólido aislado de sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) se hace reaccionar con una disolución de un derivado del ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



donde Y es F, Cl o Br, preferiblemente Cl, en un disolvente adecuado que es insoluble en agua o soluble en agua con moderación, para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI)



La reacción continúa en una mezcla bifásica de agua y un disolvente insoluble en agua adecuado, y la reacción continúa opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo sales de amonio cuaternario o fosfonio, preferiblemente una sal de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosfonio de fórmula (XIII)



donde R^3 a R^{10} son iguales o diferentes y son cada uno independientemente del otro

- a) alquilo (C_1 - C_{20}), de cadena lineal o ramificada,
- b) bencilo o
- c) fenilo, y

- 5 X^- es un anión, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato, acetato, trifluorometanosulfonato, nitrato, hexafluoroantimonio.

- 10 La reacción en una mezcla bifásica se lleva a cabo preferiblemente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase, pero también continúa sin catalizador de transferencia de fase.

- 15 La etapa (b) del procedimiento puede efectuarse en discontinuo o de forma continua, preferiblemente de forma continua, en cuyo caso la concentración del compuesto de fórmula (XI), que es crítica desde un punto de vista de la seguridad, se mantiene baja. La mezcla resultante de disolvente y fase acuosa se separa posteriormente mediante los métodos acostumbrados de separación de fase. La fase acuosa contiene las sales metálicas disueltas usadas. La fase acuosa se alimenta a una purificación biológica. Opcionalmente, la fase acuosa puede lavarse posteriormente uno o más veces con un disolvente insoluble en agua adecuado, y las fases de disolvente se combinan y procesan juntas adicionalmente. La fase de disolvente contiene el compuesto de fórmula (XI).

En la etapa (b) del procedimiento, para 100 moles de sal de 3-acetilpiridinoxima de fórmula (IX), se da preferencia al uso de 0,1-50 moles, preferiblemente 0,2-10 moles, del catalizador de transferencia de fase.

- 25 Ejemplos de sales de amonio cuaternario de fórmula (XXII) son bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de n-butiltrietilamonio, cloruro de metiltriisopropilamonio, cloruro de metiltri-n-butilamonio (Aliquat® 175), bromuro de metiltri-n-butilamonio, hidrógeno-sulfato de metiltri-n-butilamonio, cloruro de metiltetra-n-butilamonio, cloruro de metiltri-n-octilamonio (Aliquat® 336), hidróxido de metiltri-n-octilamonio, cloruro de metiltricaprilamonio, hidróxido de metiltricaprilamonio, cloruro de dimetilbencilalquilo (C_8 - C_{18}), cloruro de tetra-n-propilamonio, cloruro de trietilhexilamonio, cloruro de trietil-n-octilamonio, bromuro de trietil-n-octilamonio, bromuro de trietil-n-decilamonio, bromuro de trietil-n-hexadecilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, bromuro de etiltri-n-octilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, 35 hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetrametilamonio, hidróxido de te-

trametilamonio pentahidratado, hidróxido de tetrametilamonio, bromuro de metiltri-
lamonio, cloruro de tetrametilamonio monohidratado, bromuro de tetrametilamonio,
yoduro de tetrametilamonio, tetrafluoroborato de tetrametilamonio, bromuro de (n-
hexil)trimetilamonio, cloruro de feniltrimetilamonio, yoduro de feniltrimetilamonio, cloru-
5 ro de benciltrimetilamonio, yoduro de benciltrimetilamonio, hidróxido de benciltrimeti-
lamonio, bromuro de (n-octil)trimetilamonio, bromuro de (N-nonil)trimetilamonio, bro-
muro de tetra-n-propilamonio, yoduro de feniltriethylamonio, bromuro de (n-
decil)trimetilamonio, cloruro de benciltriethylamonio, bromuro de benciltriethylamonio, te-
trafluoroborato de benciltriethylamonio, hidróxido de benciltriethylamonio, cloruro de (n-
10 dodecil)trimetilamonio, bromuro de (n-dodecil)trimetilamonio, cloruro de benciltri-n-
propilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, acetato
de tetra-n-butilamonio, hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-
butilamonio, trifluorometanosulfonato de tetra-n-butilamonio, cloruro de (n-
tetradecil)trimetilamonio, bromuro de (n-tetradecil)trimetilamonio, bromuro de (n-
15 hexadecil)trimetilamonio, cloruro de tetra-n-pentilamonio, yoduro de tetra-n-
pentilamonio, cloruro de benciltri-n-butilamonio, bromuro de benciltri-n-butilamonio,
cloruro de (n-hexadecil)piridinio monohidratado, bromuro de (n-hexadecil)piridinio mo-
nohidratado, bromuro de tetra-n-hexilamonio, hidrógeno-sulfato de tetra-n-hexilamonio,
bromuro de tetra-n-octilamonio, yoduro de tetra-n-dodecilamonio o nitrato de tetra-n-
20 dodecilamonio.

Ejemplos de sales de fosfonio de fórmula (XIII) son cloruro de tetra-n-
butilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro de metiltri-n-octilfosfonio, bromuro
de metiltrifenilfosfonio, bromuro de etiltri-n-octilfosfonio, bromuro de tetra-n-
butilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, yoduro de tetrafenilfosfonio, hexafluoroanti-
25 monato de tetrafenilfosfonio, tetrafluoroborato de tetrafenilfosfonio, bromuro de (n-
hexadecil)tri-n-butilfosfonio o cloruro de trifenilmetiltrifenilfosfonio.

Disolventes adecuados que son inmiscibles en agua o solubles en agua con
moderación o insolubles en agua son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos o aromáti-
cos que están no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos alquilo (C_1-C_4), por
30 ejemplo metilo, o uno o más sustituyentes del grupo de flúor, cloro y bromo, preferi-
blemente tolueno, xileno (como los isómeros puros o mezclas de los isómeros), etil-
benceno, heptano o diclorometano. También son adecuadas las mezclas de los disol-
ventes adecuados mencionados.

Para 1 mol de derivado de ácido p-toluensulfónico (X), se da preferencia al uso
35 de 0,6 a 1,1 kg de disolvente adecuado. En la reacción de 100 moles de sal de acetil-

piridinoxima de fórmula (IX), se da preferencia al uso de 99-150 moles, más preferiblemente 100-110 moles, de derivado de ácido p-toluensulfónico (X).

El término mezcla bifásica se refiere a la mezcla de dos fases líquidas – la fase acuosa que comprende la sal de acetilpiridinoxima (IX) y la fase de disolvente que comprende el derivado de ácido p-toluensulfónico (X). Cuando se usa un catalizador de transferencia de fase, puede estar presente o bien en la fase acuosa o en la fase de disolvente, o estar dividido entre las fases. La mezcla bifásica se agita y/o mezcla por métodos acostumbrados de operación de procedimiento discontinuo o continuo, así que se asegura la buena distribución de las fases.

La temperatura para la reacción en la etapa (b) del procedimiento en un procedimiento discontinuo es preferiblemente 0-50°C, más preferiblemente 5-30°C, y en un procedimiento continuo 0-60°C, más preferiblemente 5-40°C.

En la etapa (c) del procedimiento, la fase de disolvente comprende la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI), sin secado anterior, se mide en 15 una mezcla de alcóxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalinotérreo o hidróxido de metal alcalinotérreo y un alcohol, donde «alcóxido» significa R^1O^- y/o R^2O^- y donde alcohol significa R^1OH y/o R^2OH , y R^1 y R^2 son como se definen en el compuesto de fórmula (I), y se convierte al derivado 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-2-aminoetano de fórmula (I).

En la etapa (c) del procedimiento, para 100 moles de la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI), se da preferencia al uso de 99-500 moles de un alcóxido de metal alcalino, más preferiblemente 100-200 moles; o 99-500 moles de un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente 100-300 moles; o 50-250 moles de un alcóxido de metal alcalinotérreo, más preferiblemente 50-100 moles, o 50-250 moles de un hidróxido de metal alcalinotérreo, más preferiblemente 50-150 moles.

En la etapa (c) del procedimiento, se da preferencia al uso de hidróxidos o alcóxidos de metal alcalino, particularmente hidróxido de litio, metóxido de litio, etóxido de litio, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, hidróxido de cesio, metóxido de cesio o etóxido de cesio.

La elección del alcóxido y/o el alcohol depende de la introducción de los grupos alcoxi deseados. Por ejemplo, para la preparación de 1-(piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, se usa una mezcla de un metóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo en metanol o un hidróxido de metal alcalino en metanol. Para la preparación del compuesto 1-(piridinil)-1-([1,3]dioxolano)-2-aminoetano en el que R^1 y R^2 forman junto

con los átomos de oxígeno un cetel cíclico, se usa un hidróxido de metal alcalino en glicol, por ejemplo.

Para 1 mol de tosilato de acetilpiridinoxima de fórmula (XI), se da preferencia al uso de 0,3-3 kg, preferiblemente 0,5-1,5 kg del correspondiente alcohol.

5 La conversión se efectúa, por ejemplo, dentro de un intervalo de temperatura de 0-90°C, más preferiblemente a 10-60°C.

Después de la reacción, una porción del disolvente se destila inicialmente, así que el subproducto de sal de ácido p-toluensulfónico precipita a temperatura ambiente. La destilación se efectúa por los métodos acostumbrados. La mezcla de disolventes
10 que se ha destilado (destilado) puede reutilizarse directamente para la etapa (c) del procedimiento.

La sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo del ácido p-toluensulfónico se elimina por los métodos de filtración acostumbrados. Las fracciones restantes de disolventes se eliminan por destilación a presión atmosférica o preferiblemente a presión
15 reducida, por los métodos acostumbrados.

El derivado aminocetal de fórmula (I) opcionalmente se aísla posteriormente en una forma altamente pura o bien por destilación al vacío o rectificación, o por cristalización a partir del residuo de destilación obtenido en la destilación anterior. Por ejemplo, puede purificarse por destilación un compuesto de fórmula (I) en que R₁ y R₂ son
20 cada uno metilo.

El rendimiento en la destilación al vacío o rectificación puede mejorarse opcionalmente añadiendo un fundente al residuo de destilación. El término fundente se refiere a un líquido o un sólido ceroso cuya viscosidad se reduce con el calentamiento, mejorando así las propiedades de flujo del residuo a destilar, pero al mismo tiempo
25 tiene un punto de ebullición considerablemente mayor que el del producto a destilar. El fundente usado es, por ejemplo, polietilenglicoles que tienen un peso molecular mayor que 400 (por ejemplo polietilenglicol 600 o polietilenglicol 1000), parafinas (C_nH_{2n+2} donde n > 15), alcoholes polihídricos (alcoholes que tienen más de un grupo OH, por ejemplo glicerol) o ésteres, por ejemplo sebacato de bis-2-etilo.

30 La cristalización puede efectuarse por los métodos acostumbrados, con o sin el uso de disolventes orgánicos. Pueden usarse procedimientos de fusión o de disolvente.

Las ventajas del procedimiento según el invento son, primero, el aislamiento directo de los compuestos de fórmula (I) como una base libre de alta pureza y muy buen
35 rendimiento; segundo, que las condiciones de reacción seleccionadas permiten la oxi-

mación y la reacción de tosilación para llevarse a cabo en un procedimiento continuo, que siempre genera sólo pequeñas cantidades del intermedio de fórmula (XI) que es relevante desde un punto de vista de seguridad, sin aislar las acetilpiridintosiloximas que son críticas desde un punto de vista de la seguridad, como un sólido, ya que, después de un corto tiempo de retraso, se convierten directamente en un aparato en continuo al aminocetal de fórmula (I), que no es crítico desde un punto de vista de la seguridad; la preparación de los compuestos de fórmula (I) con alta pureza (mayor que 97%) y rendimiento (mayor que 75% basado en la acetilpiridina usada), en forma de la base libre de una manera que es adecuada para la escala industrial; y cuarto, el uso de un disolvente que puede reutilizarse directamente en el procedimiento en forma pura o en forma de mezclas, así que las implicaciones medioambientales se quedan muy pequeñas.

Ejemplo 1:

Preparación de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, método 1

15 1(a) En un reactor, se hicieron reaccionar 174 g de disolución de cloruro de hidroxilamonio al 40%, 121 g de 3-acetilpiridina y 245 g de disolución de hidróxido sódico al 33%, en un medidor de 3 componentes dentro de un intervalo de temperatura de 15-25°C. La disolución de sal sódica resultante de 3-acetilpiridinoxima se hizo reaccionar con 2 g de cloruro de metiltributilamonio.

20 1(b) Posteriormente, esta disolución se hizo reaccionar en un procedimiento en continuo (método de reciclado por medio de mezcladores estáticos con retirada parcial) con una disolución de 193 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 655 g de tolueno, hasta una temperatura interna de 35-38°C. La mezcla bifásica resultante se pasó entonces a través de una zona de separación y la fase de disolvente se separó de la fase acuosa.

25 1(c) La fase de disolvente se dejó marchar directamente en una disolución cargada inicialmente de 940 g de metanol (o mezcla metanol/tolueno de la primera destilación de disolvente, véase después) y 216 g de disolución de metóxido sódico al 30%. La temperatura se mantuvo dentro del intervalo de 20-40°C. La disolución de reacción se dejó continuar reaccionando durante otras 5-10 horas. El metanol se destiló de la mezcla de reacción como una mezcla azeotrópica junto con tolueno (primera destilación de disolvente) a 70-90°C y presión atmosférica. La mezcla azeotrópica de disolventes podía reutilizarse en la reacción descrita anteriormente (véase anteriormente). Después de la destilación, el residuo de destilación se enfrió a 25°C y la sal sódica del ácido p-toluensulfónico se filtró posteriormente y se lavó con 85 g de tolueno. El filtra-

do se concentró posteriormente por destilación a presión reducida (aproximadamente 100-200 mbares) hasta una temperatura interna de aproximadamente 120-130°C. Posteriormente, se añadieron 10-20 g de polietilenglicol 600 al residuo de destilación y se destiló el 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano por medio de una columna corta como un líquido libre de agua a 1-10 mbares a una temperatura interna de evaporador de 100-160°C. Se obtuvieron 157,3 g de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano que tenía una pureza de 98-99% (determinado en comparación a un patrón de referencia por medio de titración, HPLC-MS y RMN). Esto corresponde a un rendimiento del 85% de la teoría, basado en la 3-acetilpiridina usada.

10 Ejemplo 2:

Preparación de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano, método 2

2(a) En un reactor se hicieron reaccionar 174 g de disolución de cloruro de hidroxilamonio al 40%, 121 g de 3-acetilpiridina y 245 g de disolución de hidróxido sódico al 33% en un medidor de 3 componentes dentro de un intervalo de temperatura de 15-25°C. La disolución de sal sódica resultante de 3-acetilpiridinoxima se añadió con 2 g de cloruro de metiltributilamonio.

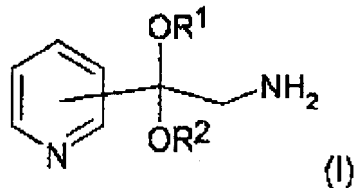
2(b) Posteriormente, esta disolución se hizo reaccionar en un procedimiento en continuo (método de reciclado por medio de mezcladores estáticos con retirada parcial) con una disolución de 193 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 655 g de tolueno, hasta una temperatura interna de 35-38°C. La mezcla bifásica resultante se pasó después a través de una zona de separación y la fase de disolvente se separó de la fase acuosa.

2(c) La fase de disolvente se dejó marchar directamente en una disolución cargada inicialmente de 940 g de metanol (o mezcla metanol/tolueno de la primera destilación de disolvente, véase después) y 48 g de hidróxido sódico. La temperatura se mantuvo dentro de un intervalo de 20-40°C. La disolución de reacción se dejó continuar reaccionando durante otras 5-10 horas. El metanol se destiló de la mezcla de reacción como una mezcla azeotrópica junto con tolueno (primera destilación de disolvente). La mezcla azeotrópica de disolvente podía reutilizarse en la reacción descrita anteriormente (véase anteriormente). Después de la destilación, el residuo de destilación se enfrió a 25°C y la sal sódica del ácido p-toluensulfónico se filtró posteriormente y se lavó con 85 g de tolueno. El filtrado se concentró posteriormente por destilación a presión reducida (aproximadamente 100-200 mbares) hasta una temperatura interna de aproximadamente 120-130°C. Posteriormente, se añadieron 10-20 g de polietilenglicol 600 al residuo de destilación y se destiló el 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-

aminoetano por medio de una columna corta como un líquido libre de agua a 1-10 mbares a una temperatura interna de evaporador de 100-160°C. Se obtuvieron 148 g de 1-(3-piridinil)-1,1-dimetoxi-2-aminoetano que tenía una pureza de 98-99% (determinado en comparación a un patrón de referencia por medio de titración, HPLC-MS y 5 RMN). Esto corresponde a un rendimiento del 80% de la teoría, basado en la 3-acetilpiridina usada.

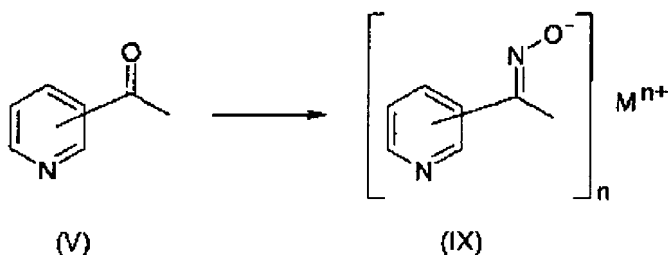
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar derivados de 1-(piridinil)-1,1-dialcoxi-1-aminoetano de fórmula (I)

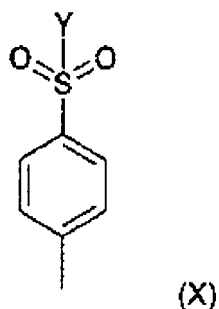


donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente del otro un alquilo (C_1-C_6), donde el grupo alquilo es de cadena lineal o ramificada, o donde R^1 y R^2 forman junto con los átomos de oxígeno un cetral cíclico en que R^1 y R^2 juntos son un grupo alquilideno (C_2-C_4), y donde el radical piridina está sustituido en la posición 2, 3 o 4, que comprende las etapas:

- (a) convertir la acetilpiridina de fórmula (V) usando una disolución acuosa de un compuesto de hidroxilamonio o una disolución acuosa de hidroxilamina, con la adición de una base inorgánica que comprende M^{n+} , a la sal metálica de acetilpiridinoxima de fórmula (IX), donde n es 1 o 2 y M^{n+} es un ión de metal alcalino o alcalinotérreo

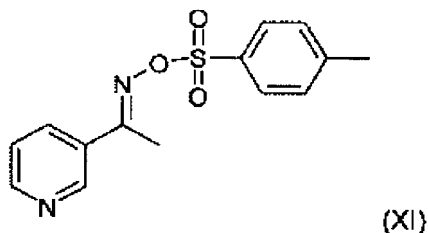


- (b) hacer reaccionar la sal metálica de acetilpiridina de fórmula (IX) con una disolución de un derivado de ácido p-toluensulfónico (X) que contiene un grupo saliente Y



- donde Y es F, Cl o Br, en un disolvente adecuado, el cual se caracteriza por ser un hidrocarburo alifático o aromático sustituido o no-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo de alquilo (C₁-C₄), fluoruro, cloruro y bromuro, o una mezcla de tales hidrocarburos alifáticos o aromáticos, para dar la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI)



En donde la reacción procede de manera continua en una mezcla bifásica de agua y un disolvente adecuado, opcionalmente con el uso de uno o más catalizadores de transferencia de fase,

(c) convertir la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI), sin aislar, en un compuesto de la fórmula (I) dosificando el compuesto (XI) a una mezcla de un alcóxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalinotérreo o un hidróxido de metal alcalinotérreo con un alcohol a un compuesto de fórmula (I), donde "alcóxido" significa R¹ O⁻ y/o R² O⁻, y donde alcohol significa R¹ OH y/o R² OH, y R¹ y R² son cada uno como se define para el compuesto de fórmula (I),
y conducir el procedimiento de forma continua o discontinua independientemente para cada etapa (a) a (c) del procedimiento.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el radical piridina está sustituido en la posición 3.

3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R¹ y R² son cada uno un alquilo (C₁-C₆).

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, en la etapa (a) del procedimiento se usan hidroxilamina, cloruro de hidroxilamonio o sulfato de hidroxilamonio.

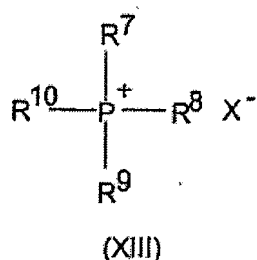
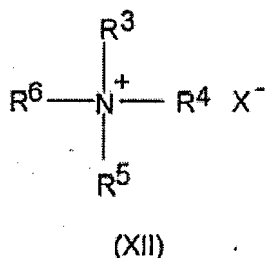
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, Mⁿ⁺ significa Li⁺, Na⁺, K⁺ o Ca²⁺.

6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en la etapa (a) del procedimiento, la base inorgánica que comprende Mⁿ⁺ es hidróxido de litio, hidróxido só-

dico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o hidróxido de calcio.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, en la etapa 5 (b) del procedimiento el grupo saliente Y es Cl.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en la etapa (b) del procedimiento el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario de fórmula (XII) o una sal de fosfonio de fórmula (XIII)



10

donde R^3 a R^{10} son iguales o diferentes y son cada uno independientemente de los otros

a) alquilo (C_1 - C_{20}), de cadena lineal o ramificada,

b) bencilo o

c) fenilo, y

15 X^- es un anión, por ejemplo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, monohidrato, pentahidrato, hidrógeno-sulfato, tetrafluoroborato, acetato, trifluorometanosulfonato, nitrato, hexafluoroantimonato, preferiblemente cloruro de metiltributilamonio.

9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde, en la etapa (c) del procedimiento se usan hidróxido de litio, metóxido de litio, etóxido de litio, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, hidróxido de cesio, metóxido de cesio o etóxido de cesio.

10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde, en la etapa (c) del procedimiento, la acetilpiridintosiloxima de fórmula (XI) se usa sin secado anterior.