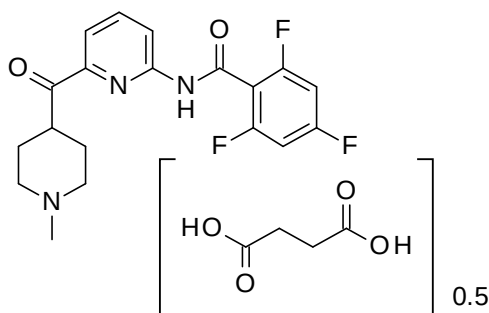


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Modificaciones Voluntarias)

1. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

- i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;
- ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;
- iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butil éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1% en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;
- v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butil éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2% en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona;

vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;

vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con una solución de NH₃ en etilenglicol en presencia de catalizador Cu₂O a alrededor de 80 °C durante alrededor de 2 h, con posteriores lavados con agua, NaCl acuoso saturado y 20% de NaOH acuoso y la posterior extracción con un solvente aprótico no polar, tal como metil-ter-butil éter, separación de fases y tratamiento de la fase orgánica con 5% en peso de carbón;

viii.) Filtración de la mezcla anterior, dilución con un solvente alcohólico polar adecuado, tal como isopropanol, y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2% mediante análisis de Karl-Fischer, con el posterior tratamiento del residuo resultante con isopropanol, agua y 20% en peso de HCl, en donde la concentración de agua de la suspensión resultante es de al menos 2%, filtración de la suspensión resultante y secado al vacío a 40 °C durante 16-24 h para obtener diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato sólido;

ix.) Tratamiento del diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato en clorobenceno con 6% en peso/peso de NaOH en agua a alrededor de 54 °C durante alrededor de 30 min, con la posterior separación de fases y destilación al vacío de la solución acuosa para obtener (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;

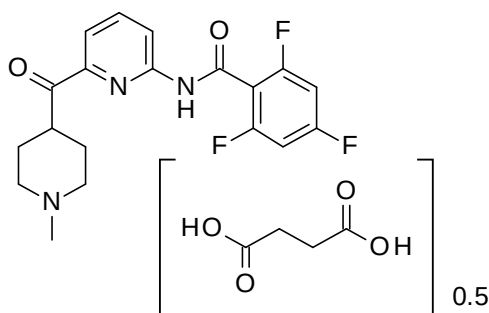
x.) Tratamiento posterior de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con cloruro de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico en clorobenceno a alrededor de 100 °C durante alrededor de 4 h, con el posterior enfriamiento, carga con acetonitrilo y calentamiento de la suspensión resultante hasta 80 °C durante alrededor de 1 hora, y la posterior recolección del sólido resultante mediante filtración, para obtener clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;

xi.) Tratamiento de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ en metil-ter-butilo éter;

xii.) Tratamiento de la mezcla de la etapa xi anterior con SiO₂ con la posterior filtración, tratamiento con carbón, filtración y evaporación, dilución con etanol y destilación hasta que el contenido de agua no sea superior a 1% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;

xiii.) Tratamiento de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida en etanol con una solución de 0,5 equivalentes de ácido succínico en etanol a alrededor de 55 °C durante no menos de 3 h a RT, y la posterior recolección del sólido mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido.

2. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;

ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;

iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;

iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butyl éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1% en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;

v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butyl éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta

que el contenido de agua no sea más de 0,2% en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;

vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3% mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;

vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona en una mezcla bifásica de agua y tolueno con KOH sólido durante alrededor de 3 h con la posterior separación de la capa orgánica y la evaporación del solvente para obtener (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona;

viii.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con 2,4,6-trifluorobenzamida en tolueno que contiene K₂CO₃, agua, Pd(OAc)₂ y Xantphos a alrededor de 70 °C durante alrededor de 12 h, hasta que el contenido de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona no sea superior a 0,1% mediante HPLC, con la posterior dilución de la mezcla de reacción con agua y EtOAc, el posterior tratamiento con gel de sílice modificado con tiourea a 60 °C durante alrededor de 8 h, con la posterior filtración para obtener una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;

ix.) Tratamiento de una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil] benzamida en EtOAc con una solución de alrededor de 0,5 equivalentes de ácido succínico disuelto en EtOH a 55 °C durante alrededor de 3 horas, con el posterior enfriamiento hasta RT durante alrededor de 10 h, y la recolección de los sólidos resultantes mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonilo)-2-piridil]benzamida.

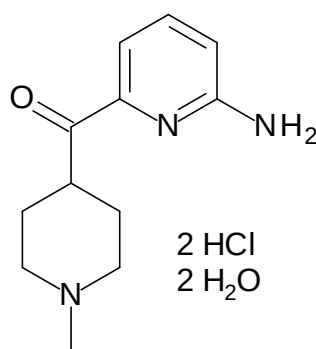
3. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde las reacciones se realizan mediante metodología de procesamiento por lotes.

4. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde el lote producido está a escala de proceso.

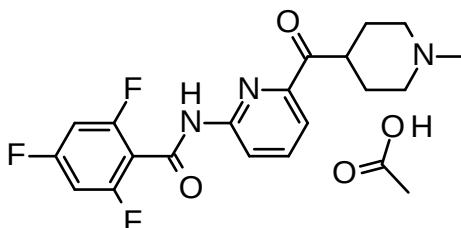
5. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 1 kilogramo.

6. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 10 kilogramos.

7. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 100 kilogramos.
8. Un comprimido producido mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el comprimido comprende 50 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida.
9. Un comprimido producido mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el comprimido comprende 100 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida.
10. Un compuesto de la Fórmula:



11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10 que es cristalino.
12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 11, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante radiación CuK α que tiene un pico intenso en un ángulo de difracción 2-zeta de 8,3° en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 16,6°, 23,5° y 33,7° ($\pm 0,2^\circ$, respectivamente).
13. Un compuesto de la Fórmula:



14. Una forma cristalina del compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 14, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico intenso en un ángulo de difracción 2-zeta de $26,2^\circ$ en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en $20,4^\circ$, $14,0^\circ$ y $17,9^\circ$ ($\pm 0,2^\circ$, respectivamente).

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 15 con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 16 que comprende además ácido acético.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminan las Reivindicaciones 18 a 20.