



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 819**

51 Int. Cl.:  
**C07D 451/04** (2006.01)  
**C07D 451/06** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07750777 .0**  
96 Fecha de presentación : **15.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1984362**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Proceso para obtener compuestos intermedios de los compuestos agonistas del receptor de 5-HT-4.**

30 Prioridad: **16.02.2006 US 774066 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.10.2011**

73 Titular/es: **THERAVANCE, Inc.**  
**901 Gateway Boulevard**  
**South San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es: **Genov, Daniel;**  
**Lee, Junning y**  
**Liu, Jyanwei**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 365 819 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Proceso para obtener compuestos intermedios de los compuestos agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>

5 Antecedentes de la invenciónÁmbito de la invención

10 La invención se refiere a compuestos intermedios 8-azabicyclo-[3.2.1]octilo, útiles para la obtención de compuestos que tienen actividad demostrada como agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>. La invención se refiere también a procesos de obtención de dichos compuestos intermedios útiles.

Estado de la técnica

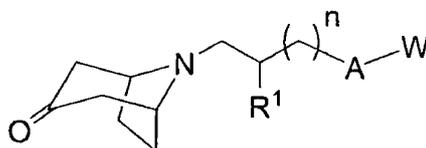
15 En los últimos años se ha dedicado un esfuerzo sustancial de investigación a la identificación de compuestos que inhiben la actividad agonista de los receptores de 5-HT<sub>4</sub>. Se espera que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos de motilidad reducida del tracto gastrointestinal. Las solicitudes US 2005/0197335 y US 2005/0228014, atribuidas al mismo solicitante, describen por ejemplo, nuevos compuestos de indazol-carboxamida-8-azabicyclo[3.2.1]octano y quinolinona-carboxamida-8-azabicyclo[3.2.1]octano,  
20 respectivamente, como agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>.

Los procesos eficaces de obtención de los compuestos que incluyen el grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano pueden ser ventajosos para proporcionar nuevos agentes de motilidad gastrointestinal.

25 Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos que contienen el grupo 8-azabicyclo[3.2.1]octano y que son compuestos intermedios útiles para la obtención de agonistas de receptor de 5-HT<sub>4</sub> y procesos para la obtención de  
30 tales compuestos intermedios útiles.

La invención proporciona, pues, un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

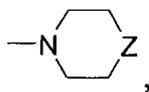
35 en la que:

R<sup>1</sup> se elige entre hidrógeno, -OH y -OP<sup>1</sup>, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo;

A se elige entre -OC(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y un enlace covalente;

W se elige entre -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y un resto de la fórmula (a):

40



(a)

en la que:

45 Z se elige entre NC(O)R<sup>4</sup>, NS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>, NH y NP<sup>2</sup>;

P<sup>2</sup> es un grupo protector de amino;

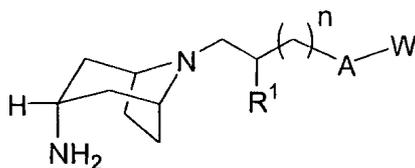
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son con independencia alquilo C<sub>1-3</sub>; y

n es el número 0 ó 1;

o una sal del mismo.

50

Un compuesto de la invención es útil para la obtención de un compuesto de la fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal del mismo.

#### 5 Descripción detallada de la invención

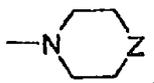
Los siguientes sustituyentes y valores están destinados a proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos de esta invención. Estos valores representativos se facilitan para definir con mayor detalle ciertos aspectos y con ellos no se pretende excluir otros valores ni limitar el alcance de la invención.

10 En un aspecto específico de la invención, R<sup>1</sup> se elige entre hidrógeno, -OH y -OP<sup>1</sup>, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo.

15 En otros aspectos específicos, R<sup>1</sup> es hidrógeno; o R<sup>1</sup> es -OH u -OP<sup>1</sup>.

En un aspecto específico, A se elige entre -OC(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y un enlace covalente. En otro aspecto específico, A es un enlace covalente.

20 En un aspecto específico, W se elige entre -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y un resto de la fórmula (a):



(a)

25 En otro aspecto específico, W es -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>4</sup> o -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son con independencia alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otro aspecto específico adicional, W es -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>4</sup> o -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son metilo.

30 En otro aspecto específico adicional, W es un resto de la fórmula (a), en la que Z se elige entre -NC(O)R<sup>4</sup>, -NS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>, NH y NP<sup>2</sup>, en los que R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son con independencia alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otro aspecto específico adicional, W es un resto de la fórmula (a), en la que Z se elige entre -NC(O)R<sup>4</sup>, -NS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>, en los que R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son metilo.

35 En otros aspectos, W es un resto de la fórmula (a), en la que Z es NH o NP<sup>2</sup>; o Z es NH.

En un aspecto específico, n es el número 0.

En otro aspecto específico, n es el número 1.

40 En un aspecto de la invención, n es el número 0 y R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención, n es el número 1 y R<sup>1</sup> es -OH u -OP<sup>1</sup>.

#### 45 Definiciones

Cuando se describen los compuestos y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los significados siguientes, a menos que se indique otra cosa.

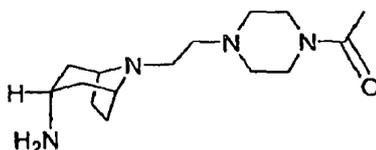
50 El término "alquilo" significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, que puede ser lineal o ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo (n-Pr) e isopropilo (i-Pr).

El término “grupo protector de amino” significa un grupo protector apropiado para impedir reacciones no deseadas de un nitrógeno de amino. Los grupos protector de amino representativos incluyen, pero no se limitan a: formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, por ejemplo acetilo; grupos alcocarbonilo, por ejemplo tert-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, por ejemplo bencilo (Bn), tritilo (Tr), difenilmetilo y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, por ejemplo trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBDMS); y similares.

El término “grupo protector de hidroxilo” significa un grupo apropiado para impedir reacciones no deseadas de un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a: grupos alquilo, por ejemplo metilo, etilo y tert-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, por ejemplo acetilo; grupos arilmetilo, por ejemplo bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, por ejemplo trimetilsililo (TMS) y tert-butildimetilsililo (TBS); y similares.

El uso de grupos protectores para un grupo funcional concreto así como las condiciones adecuadas para la protección y la posterior desprotección ya es conocido en la técnica. Se han descrito por ejemplo numerosos grupos protectores, su introducción y su eliminación en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999 y las referencias que se citan en este manual.

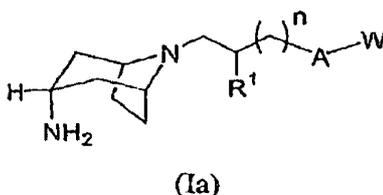
Las convenciones de nomenclatura química empleadas aquí se ilustran en el compuesto del ejemplo 1:



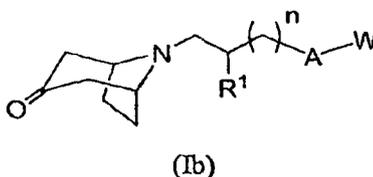
que se denomina 1-{4-[2-((1R,3R,5S)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il}etanona aplicando el programa informático AutoNom (MDL Information Systems, GmbH, Frankfurt, Alemania), que es un producto comercial. La designación (1S,3R,5R) indica la orientación relativa de los enlaces asociados con el sistema bicíclico de anillos. Como alternativa, el compuesto se denomina 1-{4-[2-(3-endo-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il}etanona. Todos los compuestos de la fórmula la tienen una configuración endo.

### Procedimientos de síntesis

En un método de síntesis se obtiene una tropanamina de la fórmula (Ia)



por aminación reductora de una tropanona de la fórmula (Ib):

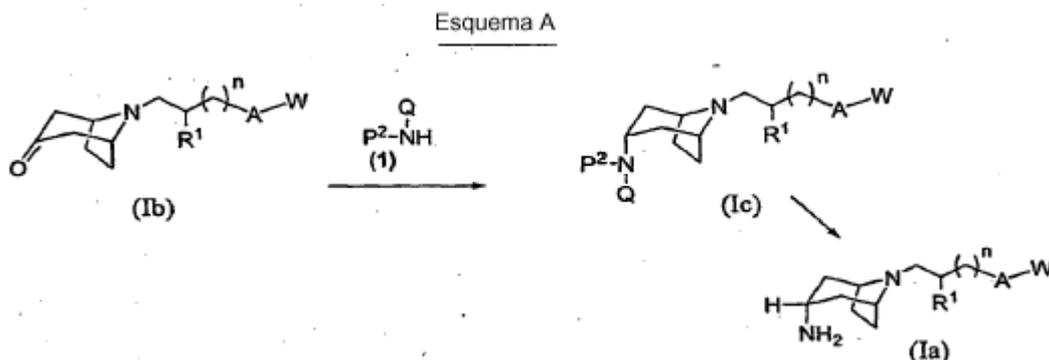


en las que las variables  $R^1$ , A, W y n tienen los significados definidos previamente.

Se hace reaccionar por ejemplo el compuesto (Ib) con un gran exceso, entre 15 y 25 equivalentes, de formiato amónico en un diluyente inerte, por ejemplo metanol o etanol. En el diluyente inerte se incluye normalmente una pequeña cantidad de agua, de 0,1 a 0,2 equivalentes en volumen con respecto al metanol o etanol. Con la reacción, que se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición, normalmente paladio o hidróxido de paladio sobre carbón, se obtiene el compuesto intermedio (Ia) en configuración endo con una gran estereoespecificidad. Normalmente, la proporción entre la configuración endo y la exo del producto (Ia) es superior a 99:1. La reacción se realiza normalmente a una temperatura entre 10 y 30°C durante un periodo de tiempo de 12 a 72 horas o hasta que

la reacción haya prácticamente finalizado. El producto puede purificarse por procedimientos convencionales de extracción.

5 Como alternativa puede obtenerse la tropanamina (Ia) a partir de la tropanona (Ib) con arreglo al proceso de dos pasos descrito en el esquema A:

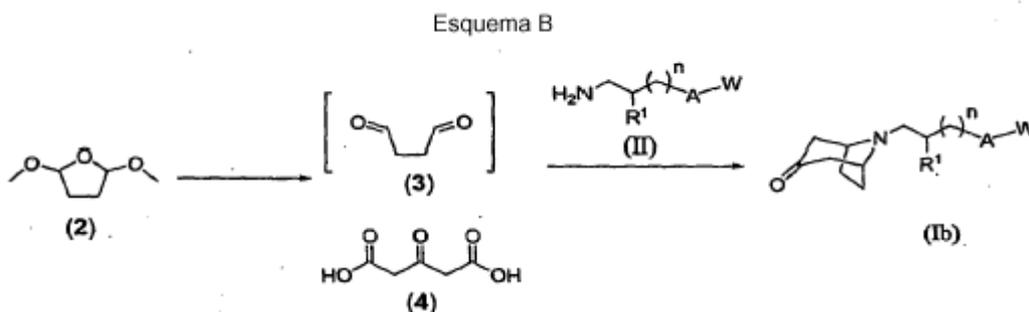


10 en el que Q significa hidrógeno o un grupo protector de amino P<sup>2</sup>.

10 Con arreglo al proceso del esquema A, en primer lugar se pone en contacto la tropanona (Ib) con una cantidad comprendida entre 1 y 1,5 equivalentes de una amina protegida NHP<sup>2</sup>Q (1) en presencia de una cantidad comprendida entre 1 y 1,5 equivalentes de un agente reductor y 0,5 equivalentes de ácido acético para obtener la tropanamina protegida (Ic). El grupo protector P<sup>2</sup> se elige con ventaja en forma de bencilo o difenilmetilo. Las aminas protegidas útiles (1) incluyen a la bencilamina, dibencilamina y difenilmetilamina. Para esta reacción se suele utilizar como diluyente inerte el diclorometano. Los diluyentes alternativos incluyen a los éteres, por ejemplo el dimetoxietano. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura entre 10 y 30°C durante un período de tiempo comprendido entre 12 y 72 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Los agentes reductores típicos incluyen al triacetoxiborhidruro sódico, borhidruro sódico y cianoborhidruro sódico.

20 En un segundo paso se desprotege la tropanamina protegida (Ic) por procedimientos convencionales. Por ejemplo, si P<sup>2</sup> es bencilo o difenilmetilo, el o los grupos protector(es) pueden eliminarse por reducción empleando, por ejemplo, hidrógeno o formiato amónico y un catalizador metálico del grupo VIII, por ejemplo paladio sobre carbón, con lo cual se obtiene el compuesto (Ia).

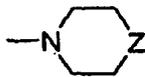
25 El compuesto intermedio tropanona (Ib) se obtiene con ventaja a partir de materiales que son fácilmente accesibles con arreglo al proceso del esquema B, en el que la formación del anillo bicíclico y la condensación de la amina se realizan en un mismo paso de reacción.



30 Tal como se representa en el esquema B, se pone en contacto el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (2), que se ha hidrolizado a succinaldehído (3) en medio ácido acuoso, con una cantidad comprendida entre 1 y 1,5 equivalentes de la amina (II) y un ligero exceso, por ejemplo, 1,1 equivalentes de ácido 3-oxopentanoico (4), también llamado ácido 1,3-acetonadicarboxílico.

40 Se lleva a cabo la reacción en presencia de un exceso, por ejemplo entre 3 y 6 equivalentes de un agente tampón, por ejemplo el acetato sódico o el hidrogenofosfato sódico, para mantener el pH de la mezcla reaccionante entre 4 y 6. Se calienta la mezcla reaccionante normalmente entre 40 y 50°C durante 1 - 4 horas o hasta que la reacción haya prácticamente finalizado. Se extrae el producto (Ib) por procedimientos convencionales.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula (1b), en la que W es un resto de la fórmula (a)



(a)

5 en la que Z es  $\text{NC(O)R}^4$  o  $\text{NS(O)}_2\text{R}^6$  pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (1b), en la que W es un resto de la fórmula (a), en la que Z es NH, es decir, compuestos, en los que W es piperazinilo, por reacciones con reactivos convencionales en condiciones estándar. Por ejemplo, si Z es  $\text{NC(O)CH}_3$ , puede utilizarse el anhídrido como reactivo de la reacción de acilación. Si Z es  $\text{NS(O)}_2\text{CH}_3$ , entonces puede utilizarse el cloruro de metanosulfonilo para generar el compuesto de la fórmula (1b) a partir del compuesto de la fórmula (1b), en la que W es piperazinilo.

15 Las aminas de la fórmula (II) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de materiales que son productos comerciales por procedimientos que los expertos ya conocen. Otros detalles respecto a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos se describen en los ejemplos siguientes.

Por consiguiente, en un aspecto del método, la invención proporciona un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (1a) o una sal del mismo, el proceso consiste en:

20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1b) por lo menos con 15 equivalentes de formiato amónico en presencia de un catalizador de metal de transición; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (1b) con una amina protegida de la fórmula  $\text{NBP}^2\text{Q}$  en presencia de un agente reductor y a continuación eliminar el o los grupos protectores; para generar un compuesto de la fórmula (1a) o una sal del mismo.

25 En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (1b) o una sal del mismo, el proceso consiste en:

(a) hidrolizar el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en medio ácido acuoso; y

30 (b) hacer reaccionar el producto del paso (a) con un compuesto de la fórmula (II) y ácido 3-oxopentanodioico en presencia de un agente tampón; para generar un compuesto de la fórmula (1b) o una sal del mismo.

35 Los compuestos 1a y 1b son compuestos intermedios útiles para la obtención de agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (1a) pueden hacerse reaccionar con el ácido 1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico para generar los compuestos indazol-carboxamida agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub>, por ejemplo los compuestos descritos en los documentos US 2005/0197335, US 2006/0183901 o compuestos intermedios de los mismos.

40 Los compuestos que son agonistas del receptor de 5-HT<sub>4</sub> se espera que sean útiles para tratar estados patológicos mediados por los receptores de 5-HT<sub>4</sub> o asociados con la actividad de los receptores de 5-HT<sub>4</sub>, es decir, estados patológicos que pueden mejorarse con el tratamiento con un agonista de receptores de 5-HT<sub>4</sub>. Dichos estados patológicos incluyen, pero no se limitan a: el síndrome del intestino irritable (IBS), el estreñimiento crónico, la dispepsia funcional, el vaciado gástrico retardado, la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD), la gastroparesis, la gastropatía diabética e idiopática, el íleo post-operatorio, la seudo-obstrucción intestinal y el tránsito intestinal retardado a causa de las drogas o fármacos. Se ha sugerido además que algunos compuestos agonistas de receptores de 5-HT<sub>4</sub> pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, incluidos los trastornos cognitivos, los trastornos de conducta, los trastornos de humor y los trastornos de control de la función autónoma.

50 En particular se espera que tales compuestos incrementen la motilidad del tracto gastrointestinal (GI) y, por tanto, se espera que sean útiles para tratar trastornos del tracto GI provocados por la motilidad reducida en mamíferos, incluidos los humanos. Estos trastornos de la motilidad GI incluyen, a modo ilustrativo, el estreñimiento crónico, el síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (C-IBS), la gastroparesis diabética e idiopática y la dispepsia funcional.

### 55 Ejemplos

Los siguientes ejemplos de síntesis se facilitan para ilustrar la invención y no se han diseñado en modo alguno para limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen los significados generalmente aceptados.

Los reactivos y disolventes se adquieren de suministradores comerciales (Aldrich, Fluka, Sigma, etc.) y se emplean sin más purificación. Las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno, a menos que se indique otra cosa. El progreso de la reacción se controla por cromatografía de capa fina (CCF), cromatografía analítica de líquidos de alta eficacia (HPLC anal.), cromatografía de líquidos + espectrometría de masas (LC-EM) y cromatografía de gases-  
 5 líquidos (GC), cuyos detalles se facilitan a continuación y por separado en los ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas reaccionantes se separan del modo descrito específicamente en cada reacción; normalmente se purifican por extracción y otros métodos como son la cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente y la precipitación. La caracterización de los productos de reacción se lleva a cabo de forma rutinaria por espectrometría de masas y RMN-<sup>1</sup>H. Para registrar los RMN se disuelven las muestras en un disolvente  
 10 deuterado (D<sub>2</sub>O, CDCl<sub>3</sub>, o DMSO-d<sub>6</sub>) y los espectros RMN-<sup>1</sup>H se registran en un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) en condiciones estándar de observación.

#### Método general de la HPLC analítica

15 Se disuelven los compuestos en bruto en MeCN al 50% en H<sub>2</sub>O (que lleva un 0,1% de TFA) en una concentración de 0,5-1,0 mg/ml y se analizan aplicando las condiciones siguientes:

columna: Zorbax Bonus-RP (tamaño de partícula: 5,0 µm; 4,6 x 150 mm)

caudal: 2,0 ml/min

20 detector, longitudes de onda: 214, 254 y 280 nm.

#### Ejemplo 1

25 Síntesis de la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

Se añade el ácido clorhídrico concentrado (50 ml) a una solución de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (490,2 ml, 3,78 moles) en agua (1200 ml). Se agita la solución amarilla resultante a 70-72°C durante 2 h.

30 Se añade a 15°C la 1-(2-aminoetil)piperazina (546,4 ml, 4,16 moles, 1,1 equiv.) a una solución de acetato sódico (1225,5 g) en agua (3700 ml). Se añade lentamente el ácido clorhídrico concentrado (350 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 25°C. Se enfría la mezcla a 15°C, se le añade el ácido 3-oxopentanoico (607,8 g, 4,16 moles) y se enfría de nuevo la temperatura de la reacción a 15°C. Se le añade lentamente, durante 10 min, la solución amarilla recién preparada y se agita la mezcla amarilla resultante a 20°C durante 30 min, hasta que disminuye el desprendimiento de dióxido de carbono. Se agita la mezcla a 40-45°C durante 2 h y el color de la  
 35 mezcla reaccionante vira al marrón oscuro. Se enfría la mezcla a 15°C. Se le añade en porciones una solución acuosa de hidróxido sódico (50%, ~470 ml), manteniendo la temperatura debajo de 25°, hasta alcanzar un pH de 13. Se añade el cloruro sódico (600 g) y se agita la mezcla para completar la disolución. Se extrae el producto con diclorometano (DCM) (1 x 2000 ml, 2 x 1500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan, se filtran y se concentra la solución a 2500 ml. Se enfría la solución concentrada a 15°C y se le añade anhídrido acético (500 ml),  
 40 manteniendo la temperatura debajo de 25°C. Se agita la solución durante 30 min y se le añade agua (1500 ml) a 15°C. Se agita la mezcla durante 10 min y se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico 1M.

45 Se separan las fases del DCM y la acuosa. El análisis por cromatografía de gases indica que no queda producto en la fase del DCM. Se basicifica la fase acuosa a pH 14 con la adición en porciones de una solución acuosa de hidróxido sódico (50% en agua, aprox. 500 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de 25°C. Se extrae el producto con DCM (3 x 1500 ml), se recogen las fases orgánicas (de color marrón oscuro), se reúnen, se secan, se filtran a través de Celite y se destilan, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso marrón (650 g, pureza: 94% según la cromatografía de gases). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ ppm = 3,65 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,78-2,47 (m, 10H), 2,23-2,02 (m, 4H), 2,10 (m, 3H), 1,61 (m, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ ppm = 209,81, 168,90, 59,10, 57,83, 53,83, 53,22, 48,01, 47,40, 46,19, 41,30, 27,80, 21,28.

#### Ejemplo 2

55 Síntesis de la 1-{4-[2-((1R,3R,5S)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il}etanona

Se disuelve a temperatura ambiente la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, (31,0 g, 0,111 moles), obtenida del modo descrito en el ejemplo 1, en alcohol isopropílico (100 ml). Se calienta la solución a aprox. 60°C y se le añade lentamente durante 1 h, con agitación, el ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidratado, disuelto en alcohol isopropílico (70 ml). Una vez finalizada la adición del ácido, se lava el embudo de la adición con alcohol isopropílico (50 ml). Se agita la mezcla aprox. a 60°C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 15 h. Se filtra la mezcla, se lava la torta resultante con alcohol isopropílico (2 x 50 ml) y se mantiene sobre el filtro durante 30 min. Se transfiere el producto a un matraz y se seca con alto vacío durante 24 h, obteniéndose la sal 1,5-naftaleno-disulfonato de la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona en forma de material cristalino, de color beige, no higroscópico (51,7 g). RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ ppm = 8,84 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 7,73 (t, 2H), 4,23 (ancha s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,32-2,98 (m, 2H),  
 65 2,58 (d, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (d, 2H).

Se basifica una solución agitada de la sal 1,5-naftaleno-disulfonato de la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (51,6 g) en agua (500 ml), enfriada a 5°C, a pH 14 con una solución acuosa de hidróxido sódico (al 50%), manteniendo la temperatura debajo de 15°C. Se le añade el DCM (300 ml) y se filtra la emulsión formada a través de Celite. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan durante 24 h, obteniéndose la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (23,3 g, rendimiento = 93% referido a la sal).

Se disuelve a temperatura ambiente la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (58,2 g, 0,209 moles) en metanol (300 ml). A esta solución se le añade el formiato amónico (263,1 g, 4,17 moles, 20 equiv.) y después se le añaden metanol (100 ml) y agua (85 ml). Se añade a la mezcla el paladio (paladio al 10% sobre carbón activo humedecido, 58 g) y después se le añade metanol (150 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante unas 20 h, hasta que el análisis por cromatografía de gases indique la conversión completa de la cetona. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se lava la torta resultante con metanol (aprox. 700 ml) y se elimina el disolvente. Se disuelve el residuo en agua (300 ml), se enfría la solución a 5°C y se basifica a pH 14 con hidróxido sódico del 50%. Se satura la solución con cloruro sódico y se extrae el producto con DCM (400 ml). Se lava la fase acuosa con DCM (3 x 150 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan durante unas 24 h con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente marrón (43 g, pureza = 91 % según la cromatografía de gases). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm = 3,61 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,23 (t, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,47 (m, 8H), 2,14-1,93 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (d, 2H), 1,40 (ancha s, 2H); RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm = 168,79, 58,87, 57,36, 53,69, 53,35, 53,12, 49,41, 46,13, 42,65, 41,22, 38,47, 26,39, 21,22.

#### Ejemplo 3

25 Síntesis de la 1-[4-[2-((1R,3R,5S)-3-bencilamino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il]-etanona

Se disuelve a temperatura ambiente la (1R,5S)-8-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (9,5 g, 0,034 moles) en DCM (200 ml). A esta solución se le añaden la bencilamina (4,49 g, 0,041 moles, 1,2 equiv.) y el ácido acético (1,02 g, 0,017 moles, 0,5 equiv.) y después se añade "in situ" el triacetoxiborhidruro sódico (14,42 g, 0,068 moles, 2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h, se enfría a 10°C con un baño de hielo y se le añade hidróxido sódico 5M (200 ml), manteniendo la temperatura debajo de 20°C. Se separan las dos fases y se seca la fase orgánica ( $Na_2SO_4$ ). Después de eliminar el disolvente por destilación, se seca el producto en bruto con alto vacío durante 48 h, obteniéndose 11,2g (89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón. RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm = 7,31 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 2,52-1,89 (m, 14H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (d, 2H); RMN- $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  ppm: 168,71, 140,94, 128,14, 127,86, 126,58, 58,79, 57,72, 53,69, 52,43, 49,61, 46,10, 41,20, 35,88, 26,51, 21,18.

#### Ejemplo 4

40 Síntesis de la 1-[4-[2-((1R,3R,5S)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il]-etanona (por un método alternativo)

Se disuelve la 1-[4-[2-((1R,3R,5S)-3-Bencilamino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il]-etanona, el producto del ejemplo 3, (17,6 g, 0,0475 moles) en metanol (250 ml). Se le añade ácido acético (8,55 g, 0,142 moles, 3 equiv.) y después el catalizador de paladio (paladio al 10 % sobre carbón activo humedecido, 3,6 g, al 20 % en peso). Se lleva a cabo la hidrogenación con una presión de 40 psi de  $H_2$  a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la mezcla a través de Celite y se elimina el disolvente por destilación. Se disuelve el residuo en agua (200 ml) y se ajusta el pH a 14 con hidróxido sódico del 50%. Se satura la solución acuosa con cloruro sódico y se extrae el producto con DCM. Se seca la fase orgánica con  $Na_2SO_4$ . Después de eliminar el disolvente por destilación y continuar secando con alto vacío durante 24 h se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (11,3 g, 85%). El espectro RMN- $H^1$  del compuesto epigrafiado es consistente con el compuesto descrito en el ejemplo 2.

#### Ejemplo 5

55 Síntesis de la 1-[4-[2-[(1R,3R,5S)-3-(benzidril-amino)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]-piperazin-1-il]-etanona

Aplicando el proceso descrito en el ejemplo 5, excepto que se reemplaza la bencilamina del ejemplo 3 por la 1,1-difenilmetanoamina, se obtiene el compuesto epigrafiado.

#### Ejemplo 6

60 Síntesis de la 1-[4-[2-((1R,3R,5S)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il]-etanona (por un segundo método alternativo)

65

Aplicando el proceso descrito en el ejemplo 4, excepto que se reemplaza la 1-{4-[2-((1R,3R,5S)-3-bencilamino-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil]piperazin-1-il}-etanona por la 1-(4-{2-((1R,3R,5S)-3-(benzhidril-amino)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)etil}-piperazin-1-il)etanona, se obtiene el compuesto epigrafiado.

## 5 Ejemplo 7

Síntesis de la N-((2R)-2-hidroxi-3-((1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-8-il)propil)-N-etilmetanosulfonamida

a. Obtención de la N-metil-N-[(S)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida

10 En un matraz de 12 l se introducen agua (1 l) y después hidróxido sódico (al 50 % en agua, 146,81 g, 1,835 moles). Se lava el vaso de precipitados que contenía el hidróxido sódico con agua (2 x 500 ml) y los líquidos de los lavados se añaden al matraz. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min y se enfría a ~8°C. Se le añade durante 5 min la (N-metil)-metanosulfonamida (200,2 g, 1,835 moles) en agua (500 ml). Se agita la mezcla a ~4°C  
15 durante 1 h y se le añade el (S)-2-clorometiloxirano (339,6 g, 3,67 moles). Se agita la mezcla a 3-4°C durante 20 h. Se añade el diclorometano (2 l) y se agita la mezcla a 5-10°C durante 30 min. Se deja que se separen las dos fases durante 10 min y se recogen. Se reintroduce la fase orgánica (~2,5 l) en el matraz de 12 l y se lava con ácido fosfórico 1 M (800 ml) y salmuera (800 ml). Se elimina el diclorometano en el evaporador rotatorio. Se añade tolueno (400 ml) al producto en bruto y se elimina en el evaporador rotatorio. Después de tres ciclos adicionales del proceso  
20 con tolueno se obtiene el compuesto intermedio epigrafiado (228,2 g).

b. Obtención de la N-((R)-3-amino-2-metilpropil)-N-metilmetanosulfonamida

25 Se disuelve la N-metil-N-[(S)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida en etanol y a esta solución se le añade la bencilamina (1-1,1 equiv.). (Como alternativa se disuelve la N-metil-N-[(S)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida en etanol y a esta solución se le añade la 1,1-difenilmetanamina (1-1,1 equiv.)). Se calienta la mezcla a reflujo hasta que finalice la reacción. Se aísla el producto y se extrae. Se desprotege el producto del paso previo por hidrogenación con H<sub>2</sub> gas en metanol en presencia de ácido acético (0,9-1,1 equiv.) empleando un catalizador de paladio sobre carbón. Después de separar el catalizador por filtración se aísla el compuesto intermedio epigrafiado y  
30 se extrae.

c. Síntesis de la N-((2R)-2-hidroxi-3-((1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-propil)-N-metilmetanosulfonamida

35 Se aplica el proceso descrito en el ejemplo 1, excepto que se reemplaza la 1-(2-aminoetil)-piperazina del ejemplo 1 por la N-((R)-3-amino-2-metilpropil)-N-metilmetano-sulfonamida, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

## Ejemplo 8

40 Síntesis de la N-((2R)-2-hidroxi-3-((1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-8-il)propil)-N-etilmetanosulfonamida (por un método alternativo)

a. Obtención de la N-((R)-3-amino-2-metilpropil)-N-metilmetanosulfonamida

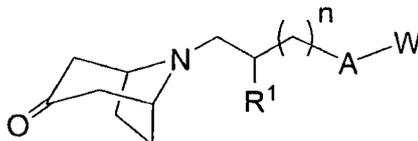
45 Se disuelve la N-metil-N-[(S)-2-oxiran-2-ilmetil]metanosulfonamida en dimetilformamida y se añade la azida sódica (1 - 1,1 equiv.) a la solución. Se calienta la mezcla a reflujo hasta que finalice la reacción. Se aísla el producto por adición salmuera a la solución y extracción con un disolvente de tipo éter. Se desprotege el producto del paso previo por hidrogenación con H<sub>2</sub> gas en metanol en presencia de ácido acético (0,9-1,1 equiv.) empleando un catalizador de paladio. Después de separar el catalizador por filtración se aísla el compuesto intermedio epigrafiado y se extrae.

50 b. Síntesis de la N-((2R)-2-hidroxi-3-((1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-propil)-N-metilmetanosulfonamida

Aplicando el proceso descrito en el ejemplo 1, excepto que se reemplaza la 1-(2-aminoetil)-piperazina del ejemplo 1 por la N-((R)-3-amino-2-metilpropil)-N-metilmetano-sulfonamida, obtenida en el proceso del paso previo, se obtiene el compuesto epigrafiado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (Ib):



(Ib)

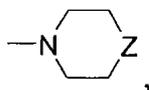
5

en la que:

$R^1$  se elige entre hidrógeno, -OH y  $-OP^1$ , en el que  $P^1$  es un grupo protector de hidroxilo;

10 A se elige entre  $-OC(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  y un enlace covalente;

W se elige entre  $-N(R^3)C(O)R^4$ ,  $-N(R^5)S(O)_2R^6$  y un resto de la fórmula (a):



(a)

15 en la que:

Z se elige entre  $NC(O)R^4$ ,  $NS(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2$ , NH y  $NP^2$ ;

$P^2$  es un grupo protector de amino;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son con independencia alquilo  $C_{1-3}$ ; y

20 n es el número 0 ó 1;  
o una sal del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es el número 0 y  $R^1$  es hidrógeno.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n es el número 1 y  $R^1$  es -OH u  $-OP^1$

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es un enlace covalente.

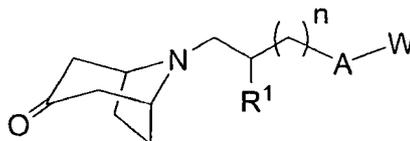
30 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W es un resto de la fórmula (a).

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Z se elige entre  $NC(O)R^4$ ,  $NS(O)_2R^6$  o  $S(O)_2$  y  $R^4$  y  $R^6$  son en cada caso metilo.

35 7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Z es NH.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que W es  $-N(R^3)C(O)R^4$  o  $-N(R^5)S(O)_2R^6$ .

9. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (Ib) o una sal del mismo:



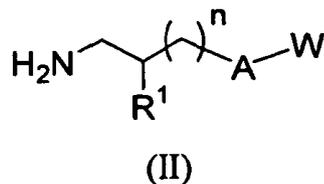
(Ib)

40

en la que  $R^1$ , A, W y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el proceso consiste en:

45 (a) hidrolizar el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en medio ácido acuoso; y

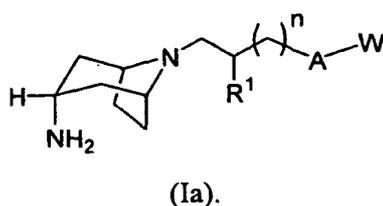
(b) hacer reaccionar el producto del paso (a) con un compuesto de la fórmula (II)



5 y ácido 3-oxopentanoico en presencia de un agente tampón en una mezcla reaccionante; para generar un compuesto de la fórmula (Ib) o una sal del mismo.

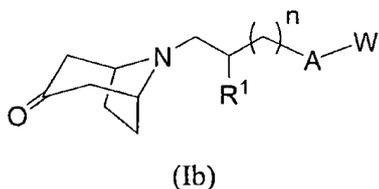
10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el agente tampón está presente en una cantidad suficiente para mantener el pH de la mezcla reaccionante entre 4 y 6.

10 11. Un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo:



15 en la que R<sup>1</sup>, A, W y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, el proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib):



20 por lo menos con 15 equivalentes de formiato amónico en presencia de un catalizador de metal de transición; o  
 (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ib) con una amina protegida de la fórmula NHP<sup>2</sup>Q, en la que Q es hidrógeno o P<sup>2</sup> y P<sup>2</sup> es un grupo protector de amino, en presencia de un agente reductor y después eliminar el o los grupos protectores;

25 para generar un compuesto de la fórmula (Ia) o una sal del mismo.

12. El proceso de la reivindicación 11, dicho proceso consta del paso (a).

30 13. El proceso de la reivindicación 12, en el que el producto de la fórmula (Ia) tiene una proporción entre la configuración endo y la exo superior a 99:1.