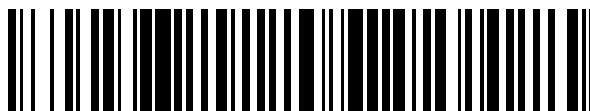


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 875**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 11159236 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2336125**

54 Título: **Tiazolopiridin-2-iloxi-fenil y tiazolopirazin-2-iloxi-fenil aminas como moduladores de la leucotrieno A4 hidrolasa**

30 Prioridad:

11.04.2008 US 44349 P
02.02.2009 US 149129 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

BACANI, GENESIS M.;
BROGGINI, DIEGO;
CHEUNG, EUGENE Y.;
CHROVIAN, CHRISTA C.;
DENG, XIAOHU;
FOURINE, ANNE M.;
GOMEZ, LAURENT;
GRICE, CHERYL A.;
KEARNEY, AARON M.;
LANDRY-BAYLE, ADRIENNE M.;
LEE-DUTRA, ALICE;
LIANG, JIMMY T.;
LOCHNER, SUSANNE;
MANI, NEELAKANDHA S.;
SANTILLAN, ALEJANDRO;
SAPPY, KATHLEEN C.;
SEPASSI, KIA;
TANIS, VIRGINIA M.;
WICKBOLDT, ALVAH T.;
WIENER, JOHN J.M y
ZINSER, HARTMUT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 875 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

Tiazolopiridin-2-iloxi-fenil y tiazolopirazin-2-iloxi-fenil aminas como moduladores de la leucotrieno A4 hidrolasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos de preparación de aminas de fórmula E5¹, E5 y E6 como se relata en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

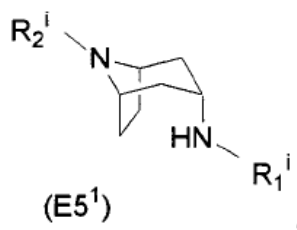
Bagley, J.R.; Riley, T.N.J. Heterocyclic Chem. 1982, 19, 485, desvela la síntesis de análogos de tropano de cimetidina y metiamida.

10 El documento US2005/0080085 A1 desvela la preparación de derivados de amida de 3-beta-aminoazabicyclooctano y los usos terapéuticos de esos compuestos.

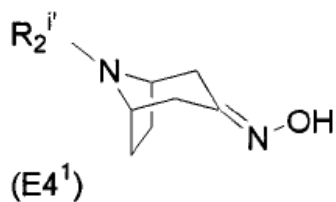
Sumario de la invención

La presente invención se define en las reivindicaciones.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para sintetizar una amina E5¹



15 que comprende una acetilación-reducción de una oxima E4¹



por reacción de dicha oxima E4¹ con un anhídrido de ácido carboxílico e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en la que

20 R₁ⁱ es uno de entre alquilo C₁₋₆ C(O)-, arilo C(O)-, y un resto -OC(O)- esterificado, en el que dicho resto alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y dichos restos arilo y alquilo C₁₋₆ están opcionalmente e independientemente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R₂ⁱ es uno de entre alquilo C₁₋₁₀, CH₂arilo-, -S(O)₂arilo, y -S(O)₂alquilo C₁₋₆, en el que dicho resto alquilo C₁₋₁₀ es lineal o ramificado, y dichos restos alquilo C₁₋₁₀ y arilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C₁₋₆; y

25 R₂ⁱ es uno de H y R₂ⁱ.

Las, características, ventajas y formas de realización adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención y sus formas de realización preferentes

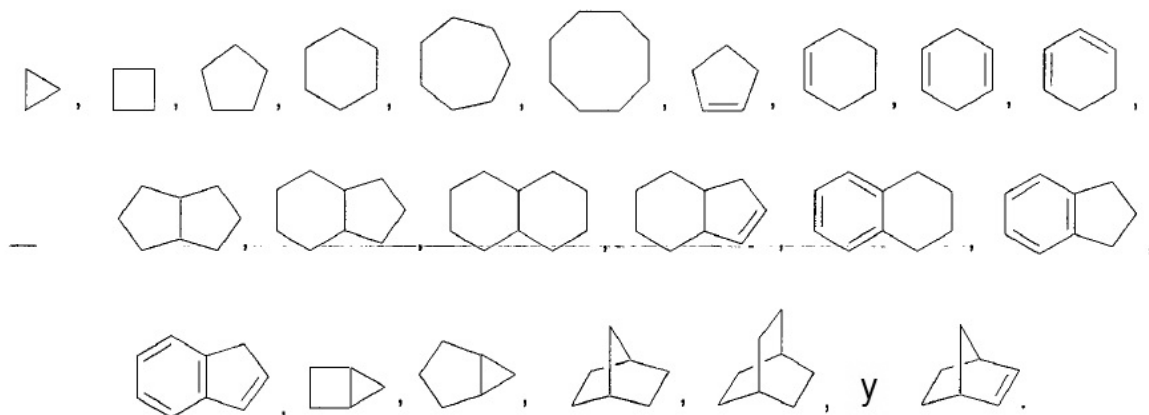
30 En aras de la brevedad, las divulgaciones de las publicaciones, incluyendo las patentes, citadas en la presente especificación se incorporan en el presente documento por referencia.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "que incluye", "incluyendo", "que contiene" y "que comprende" se usan en el presente documento en su sentido abierto no limitativo.

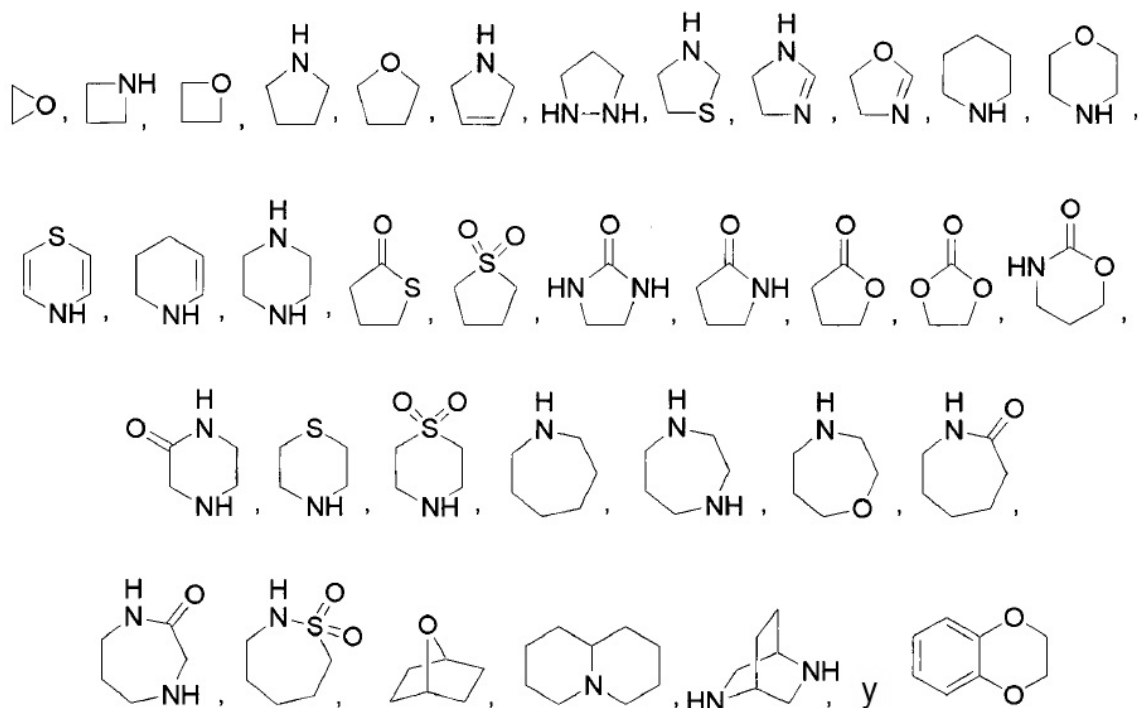
El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de la experiencia en la materia y los principios proporcionados en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo policíclico espiro, policíclico condensado o monocíclico, saturado o parcialmente saturado, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos correctamente unidos:

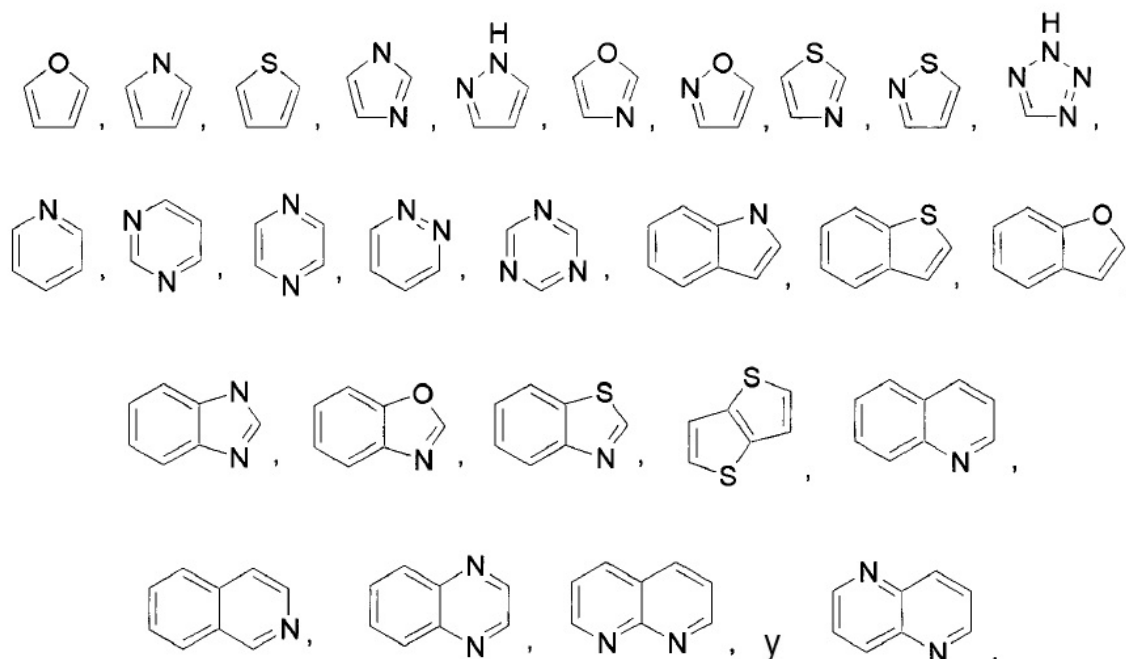


- 10 Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o condensado, con puente, o policíclico espiro que está saturado o parcialmente saturado y tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por estructura de anillo seleccionados de entre átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en los miembros del anillo de azufre o carbono. Las entidades ilustrativas, en forma de restos correctamente unidos, incluyen:



- 15 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático policíclico condensado, bicíclico condensado o monocíclico (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de entre átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos

correctamente unidos:



5 Los expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies adicionales dentro del ámbito de estos términos definidos.

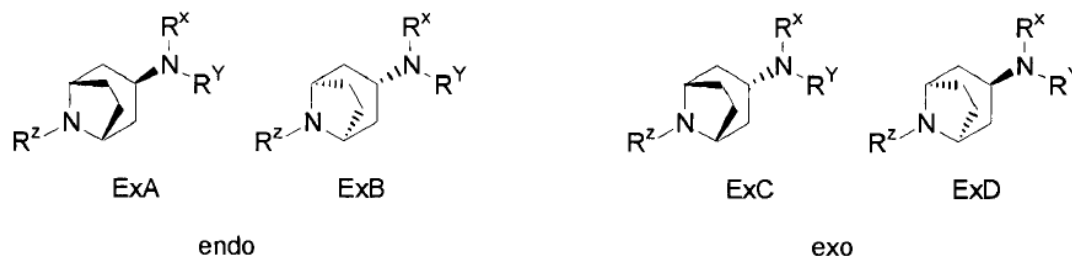
El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo, o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo, o yodo.

10 El término "sustituido" significa que el resto o grupo especificado porta uno o más sustituyentes. La expresión "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

15 Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como determinadas variaciones o formas. En concreto, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en formas enantioméricas diferentes. Todos los estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula general, y las mezclas de los mismos, se consideran dentro del ámbito de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Además, algunas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros, o como atropisómeros.

25 Algunas fórmulas dadas en el presente documento son compuestos *meso*, que son compuestos que poseen centros asimétricos (en este caso, carbonos asimétricos), pero que son moléculas quirales. Tales compuestos se denominan en el presente documento compuestos *meso*. En determinados casos, los compuestos *meso* se representan y se denominan en el presente documento con una configuración estereoquímica específica. Sin embargo, el experto en la materia reconocerá la naturaleza *meso* de tales compuestos. Los ejemplos incluyen *meso*-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxamida y *meso*-1-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-*il*]urea.

30 Los compuestos que incorporan aminas tales como ExA, ExB, ExC, y ExD, que se enumeran más adelante, se describen como "endo" o "exo" en su nombre químico para indicar la orientación del puente de dos metilenos con respecto a la amina exocíclica funcionalizada. Un experto en la materia reconocerá que ExA y ExB son equivalentes y que ExC y ExD son equivalentes. Además, se han omitido las etiquetas estereoquímicas para los estereocentros (por ejemplo, R y/o S) en los compuestos *meso* ya que tales etiquetas son irrelevantes debido al plano de simetría.



Además, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende referirse también a los hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y a las mezclas de los mismos, incluso si tales formas no se enumeran explícitamente. Los solvatos incluyen los formados de la interacción o la complejación de compuestos de la invención con uno o más disolventes, ya sea en solución o como una forma sólida o cristalina. En algunas formas de realización, el disolvente es agua y entonces los solvatos son hidratos. Las sales solvatadas incluyen, por ejemplo, hidrocloruros, fosfatos, benzoatos, y sulfatos. Los solvatos incluyen hidratos y metanolatos. Algunas formas de realización de solvatos eran monosolvatos, tales como monohidratos y monometanolatos. Otras formas de realización de solvatos eran hemisolvatos, tales como hemihidratos. Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, se use el término "aproximadamente" explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría de manera razonable en base a la experiencia en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que un rendimiento se dé como porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

La referencia a una entidad química en el presente documento representa una referencia a cualquiera de: (a) la forma realmente relatada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto está siendo considerado cuando se nombran. Por ejemplo, la referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser por ejemplo en un comprimido o en alguna otra preparación o composición farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, se derive tal forma disociada de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ tras la disociación en el medio que está siendo considerado. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o a las formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal exposición. En otro ejemplo, una expresión tal como "reacción de una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) tal entidad en la forma, o formas, químicamente pertinente de tal entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción, con (b) la forma, o formas, químicamente pertinente del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción. En este sentido, si tal entidad está por ejemplo en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en ese mismo medio, y por lo tanto la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac), en las que el subíndice "(ac)" simboliza "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. En estos ejemplos de nomenclatura se ha escogido en grupo funcional de ácido carboxílico; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino que es meramente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluyendo, pero sin limitarse a, los miembros nitrógeno básico, hidroxilo, tales como aquellos en las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con las maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación, y desprotonación.

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico queda abarcado en el presente documento por referencia a un compuesto conocido por formar un zwitterión, incluso si no es nombrado explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como zwitterión, zwitteriones, y sus sinónimos compuesto(s) zwitteriónico(s) son nombres convencionales aprobados por la IUPAC que son bien conocidos y parte de los conjuntos convencionales de los nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre de zwitterión se le asigna la identificación de nombre CHEBI:27369 en el diccionario de entidades moleculares Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). (Véase, por ejemplo su versión en línea en el <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Como es generalmente sabido, un compuesto zwitterion o zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces se hace referencia a estos compuestos con la expresión "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes un nombre inapropiado. Como

ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en determinados medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterion $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran zwitteriones, compuestos zwitteriónicos, sales internas e iones dipolares, en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos, como en cualquier caso podrá ser comprendido por los expertos habituales en la técnica. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las formas de realización que serían reconocidas por los expertos en la técnica, en el presente documento no se dan explícitamente estructuras de los compuestos zwitteriónicos que estén asociadas con los compuestos. Sin embargo, forman parte de las formas de realización de la presente invención. En el presente documento no se proporcionan ejemplos adicionales en este sentido, dado que las interacciones y las transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por experto habitual en la técnica.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene un número másico o una masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), de las técnicas de detección o formación de imágenes [tales como la tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución tisular de sustrato o de fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En concreto, para los estudios de PET o SPECT puede ser especialmente preferente un compuesto ^{18}F o ^{11}C marcado. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto concreto de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la misma elección de las especies para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

A modo de un primer ejemplo sobre la terminología de los sustituyentes, si el sustituyente $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 y S_2 , y el sustituyente $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a las formas de realización de la presente invención dadas de acuerdo con las opciones: $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es S_1 y $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es S_3 ; $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es S_1 y $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es S_4 ; $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es S_2 y $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es S_3 ; $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es S_2 y $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales opciones. La terminología más corta " $\text{S}^1_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 y S_2 , y $\text{S}^2_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_3 y S_4 " se usa por consiguiente en el presente documento en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre la terminología de los sustituyentes, que se indica en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico usado en el presente documento.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las formas de realización de la presente invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden hacerse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y los equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre la terminología de los sustituyentes, si se describe en el presente documento que el sustituyente $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 , S_2 , y S_3 , esta enumeración se refiere a las formas de realización de la presente invención para las que $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_1 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_2 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 y S_2 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 y S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_2 y S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 , S_2 y S_3 ; y $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta " $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de entre S_1 , S_2 , y S_3 " se usa por consiguiente en el presente documento en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre la terminología de los sustituyentes, que se indica en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. La convención anterior dada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e , y cualquier otro símbolo sustituyente genérico usado en el presente documento.

La nomenclatura " C_{i-j} " siendo $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende hacer referencia a las formas de realización de la presente invención para las que se realizan independientemente todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j incluyendo i y j . A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a formas de realización que tienen un miembro de carbono (C_1), formas de realización que tienen dos miembros de carbono (C_2), y formas de realización que tienen tres miembros de carbono (C_3).

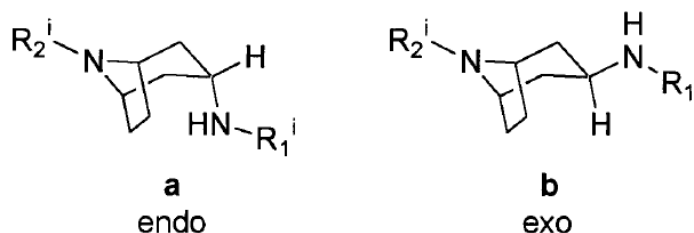
El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, siendo $m > n$.

5 Cualquier disustituyente denominado en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de fijación cuando más de una de tales posibilidades está permitida. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -AB-, donde $A \neq B$, se refiere en el presente documento a tal disustituyente estando A fijado a un primer miembro sustituido y B fijado a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente estando A fijado al segundo miembro sustituido y B fijado al primer miembro sustituido.

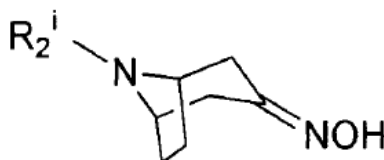
10 De acuerdo con las anteriores consideraciones interpretativas sobre las asignaciones y la nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica la referencia independiente, donde sea químicamente coherente y a menos que se indique lo contrario, a las formas de realización de tal conjunto, y la referencia a todas y cada una de las posibles formas de realización de los subconjuntos del conjunto mencionado explícitamente.

15 A continuación se describirán entidades químicas ejemplares, útiles en los procedimientos de la invención por referencia a los esquemas de síntesis ilustrativos para su preparación general que se presenta más adelante y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, se pueden seleccionar convenientemente los materiales de partida de manera que los sustituyentes deseados en última instancia, se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según resulte apropiado para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse, según resulte apropiado, con el sustituyente deseado. Además, los expertos en la materia reconocerán que las etapas de síntesis mostradas pueden realizarse en un orden diferente al que se representa en los siguientes esquemas.

La 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina sustituida con bicíclico endo **a** y exo **b**

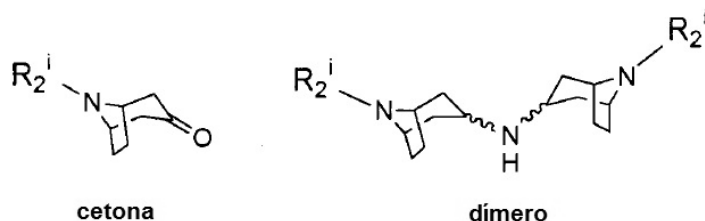


25 son productos intermedios integrantes usados en una variedad de fármacos. Véanse, por ejemplo, el documento WO 2005/101989, la patente de EE.UU. n° 4.432.983, y M.G. Hael, y col., Organic Process Research & Development, 1997, 1, 198-210. Se han desarrollado varios procedimientos para sintetizar las 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilaminas sustituidas endo y/o exo **a** y **b**, pero resulta deseable una síntesis altamente selectiva de la forma endo. En el contexto de la presente invención se ha desarrollado tal síntesis altamente selectiva de la forma endo. Las formas de realización de esta síntesis se realizaron en una etapa de síntesis a partir de la oxima correspondiente:

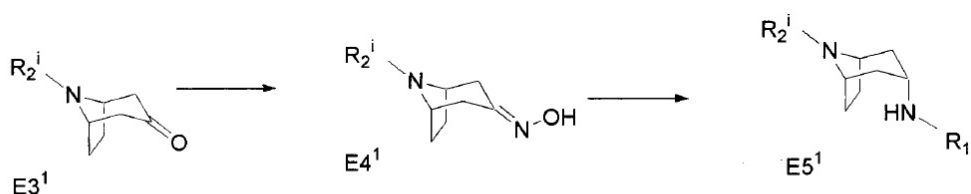


35 Se espera que esta síntesis endo sea aplicable a la síntesis de una endo **a** sustituida similar en la que R_2^i sean grupos protectores sensibles no ácidos y R_1^i sean grupos funcionales acilados derivados por reacción con anhídridos de ácidos sustituidos. Por ejemplo, las formas de realización de esta síntesis se proporcionan por el procedimiento de síntesis descrito en el presente documento cuando R_1^i es uno de entre H, alquilo C_{1-6} C(O)-, arilo C(O)-, y Est OC(O)-, en el que el resto "Est" significa que el grupo carboxi se encuentra en algunas formas de realización en forma de éster. En algunas formas de realización, los restos alquilo C_{1-6} (lineal o ramificado) y arilo en R_1^i están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente tal como halo y alquilo C_{1-6} lineal o ramificado. Como ejemplos adicionales, las formas de realización de esta síntesis se proporcionan por el procedimiento de síntesis descrito en el presente documento cuando R_2^i es uno de entre H, alquilo C_{1-10} (lineal o ramificado), $-CH_2$ arilo, $-S(O)_2$ arilo, y $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6} . Los restos alquilo C_{1-10} lineal o ramificado y arilo en R_2^i están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C_{1-6} .

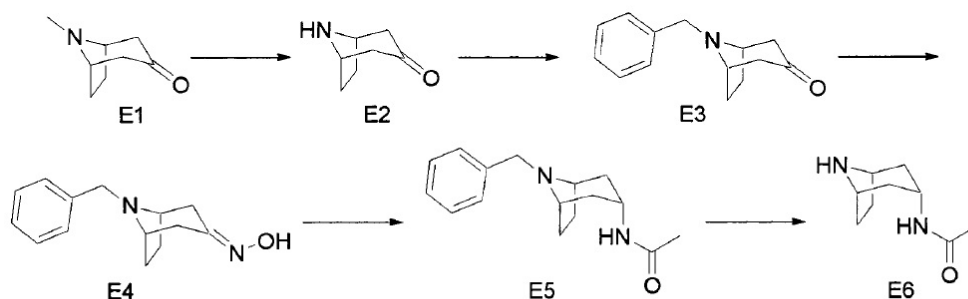
5 En las metodologías de síntesis convencionales, la síntesis es un procedimiento en dos etapas que implica la reducción de oximas bicíclicas sustituidas a aminas primarias por hidrogenación, hidrogenación de transferencia, aleación de aluminio-níquel o Na metal, a continuación acetilación para formar la acetamida bicíclica. Se sabe que en condiciones de hidrogenación ácidas o básicas, determinada estereoquímica endo bicíclica puede ser favorecida frente a la exo pero con frecuencia como mezclas de ambas. En el contexto de la presente invención se descubrió que la aplicación de las condiciones de síntesis convencionales conduce a una pobre selectividad endo y/o mezclas de la forma endo con otras especies tales como las siguientes cetonas y/o dímeros:



ESQUEMA E1



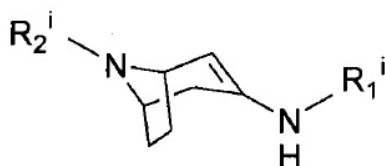
ESQUEMA E



10 En algunos procedimientos de la invención, los compuestos E5¹ se preparan de acuerdo con el Esquema E1 por acetilación y reducción de la oxima E4¹. Cuando se desea E5¹ en una forma final como una amina secundaria (siendo entonces R₂ⁱ H), a continuación se puede aplicar la protección adecuada de este grupo, tal como escogiendo otra forma aceptable de sustituyente R₂ⁱ como se describe en el presente documento. Por ejemplo, protegiendo el miembro N sustituido con R₂ⁱ con R₂^j, en el que R₂^j es uno de los sustituyentes R₂ⁱ excepto H. Los compuestos E5¹ se obtienen de la reducción de la oxima E4¹, que está disponible en el mercado o se puede obtener convencionalmente a partir de tropinona. Las formas de realización de los procedimientos de síntesis de acuerdo con la presente invención generan compuestos E5¹ a partir de compuestos E4¹ en una única etapa de reacción, con una alta selectividad, y con procedimientos de aislamiento simplificados. En algunas formas de realización, los compuestos E4¹ se hacen reaccionar con anhídridos de ácidos carboxílicos e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado en un disolvente químicamente compatible.

15 En algunas formas de realización, el producto intermedio HNR¹R² es el compuesto N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (E6). En determinados procedimientos de la invención, el compuesto E6 se prepara de acuerdo con el Esquema E. El compuesto E6 se prepara por desbencilación del compuesto E5. El compuesto E5 está disponible por reducción del compuesto de oxima E4, que está disponible en el mercado (véase también la patente de EE.UU. n° 4.432.983), y generalmente preparado a partir de tropinona (E1) como se describe en la técnica. Los compuestos E5 y E6 son conocidos (véanse, Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110; la patente

5 europea EP 0159174). Sin embargo, los procedimientos de la invención generan el compuesto E5 a partir del compuesto E4 en una única etapa de reacción, con una alta selectividad, y con procedimientos de aislamiento simplificados. Aunque se conoce la reducción endo selectiva de la oxima E4 y análogos relacionados (véanse Bagley y col. J. Het. Chem. 1982, 19(3), 485-488; Wilstatter, Chem. Ber. 1896, 29, 393-403; Blackburn y col, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(10), 2621-2627; Suzuki y col, Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(1), 29-39; Lewin y col., J. Med. Chem. 1998, 988-995; la patente europea EP 0159174), los procedimientos presentados generan las correspondientes aminas libres en lugar de productos funcionalizados, tales como la acetamida en E6. Los compuestos de amina libres son difíciles de aislar, requiriendo generalmente la formación de la sal correspondiente. En la presente invención, la amina funcionalizada deseada se prepara en una sola etapa con alta selectividad endo frente a la enamina correspondiente:



enamina

15 En algunas formas de realización, el compuesto E4 se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de anhídrido acético para formar el compuesto E5 en una sola etapa. En formas de realización adicionales, las reacciones se realizan haciendo reaccionar un compuesto E4 con anhídridos de ácidos carboxílicos (tales como acético, propiónico, etilbutírico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, trimetil acético, y anhídridos trifluoroacéticos) e hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado (tal como Pt/C, Ni de Raney, Rh/C, o una mezcla de los mismos), en un disolvente tal como acetato de etilo, ácido acético, MeOH, EtOH, isopropanol, o una mezcla de los mismos. En algunas formas de realización, la reacción de un compuesto E4 con anhídrido acético e hidrógeno se realiza en acetato de etilo, con Pt/C como catalizador, y con adición de ácido acético. En otras formas de realización, se usó un instrumento H-Cube Midi™ de hidrogenación de flujo continuo con Pt/C como catalizador para hacer reaccionar el compuesto E4 con acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético, una reacción que proporciona E5 endo. En algunas formas de realización, la concentración de la mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético para obtener una selectividad *endo/enamina* de aproximadamente 95/5 fue aproximadamente 0,1 M. Los procedimientos de la invención comprenden adicionalmente hacer reaccionar un compuesto E5 para formar N-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (compuesto E6) como se describe en el presente documento.

25 Las formas de realización de la presente invención incluyen reacciones realizadas con cantidades de catalizador Pt/C al 10 % comprendidas entre aproximadamente 0,015 g y aproximadamente 0,15 g, con alrededor de 10 equivalentes de anhídrido acético en disolventes basados en EtOAc en presencia de diversas cantidades de AcOH. Otras formas de realización incluyen reacciones realizadas con cantidades de catalizador Pt/C al 5 % comprendidas entre aproximadamente 0,025 g y aproximadamente 0,25 g, con aproximadamente 10 equivalentes a aproximadamente 40 equivalentes de anhídrido acético en disolventes basados en EtOAc en presencia de diversas cantidades de AcOH. Otras formas de realización incluyen reacciones realizadas con catalizador Ni de Raney, con aproximadamente 2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes de anhídrido acético en disolventes tales como EtOAc, ácido acético, y disolventes basados en EtOAc en presencia de diversas cantidades de AcOH. Las formas de realización de la presente invención que incluyen el uso de una hidrogenación de flujo continuo tenían una variedad de condiciones de reacción, tales como concentraciones de la mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético comprendidas entre aproximadamente 0,01 M y aproximadamente 0,6 M, el uso de catalizador Pt/C al 10 %, caudales de la solución de aproximadamente 3 ml/minuto, caudales de hidrógeno de aproximadamente 45 ml/minuto, a presiones de aproximadamente 80×10^5 Pa y temperaturas de aproximadamente 60 °C.

40 Las metodologías de síntesis proporcionadas en el presente documento permiten la síntesis de formas de realización de compuestos de acuerdo con la presente invención, se deseen en forma meso, endo o exo. Se muestren las formas de realización específicas sólo en una de tales formas o en una pluralidad de ellas, las diversas formas meso, endo y exo se consideran dentro del ámbito de la presente invención. Cuando los Esquemas anteriores producen compuestos en una forma protegida, tales como cuando una amina es protegida con un grupo protector adecuado (tal como un grupo *tert*-butilcarbamoilo), tales productos intermedios se desprotegen usando procedimientos generalmente conocidos. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo Boc, la desprotección se logra usando un ácido tal como HCl o ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano, o CH_2Cl_2 . A continuación se colocan sustituyentes adicionales en el grupo $-\text{NR}^1\text{R}^2$ mediante protocolos de acilación o carbamoilación usando procedimientos conocidos en la técnica.

50 En las solicitudes de patente de EE.UU. n° US2005/0043378 y n° US2005/0043379 se describen procedimientos de síntesis adicionales.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como enantiómeros individuales, diastereómeros, o regioisómeros, mediante síntesis enantio-, diastero-, o regioespecífica, o por resolución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores se pueden obtener de manera alternativa como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:01) o como mezclas de diastereómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales se pueden aislar usando procedimientos de separación convencionales conocidos por el experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros individuales se pueden separar usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas formas de realización preferentes.

Ejemplos

15 Procedimientos de Química:

Para la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos que se presentan más adelante y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos a menos que se indique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (TA). Cuando las soluciones se "secaron", se secaron generalmente sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, las soluciones, y los extractos se "concentraron", se concentraron por lo general en un evaporador rotatorio a presión reducida. La cromatografía en columna se llevó a cabo por lo general en columnas de gel de sílice desechables para cromatografía ultrarrápida (Teledyne Isco, Inc.). Las reacciones de microondas se realizaron en un reactor de microondas CEM Discover.

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa analítica se realizó en un instrumento de la serie Agilent 1100 usando uno de los siguientes gradientes: acetonitrilo/agua del 1 % al 99 % (ácido trifluoroacético al 0,05 %) durante 5,0 minutos ó 7,0 minutos con un caudal de 1 ml/minuto (columna Waters XTerra MS C18 (5 μm , 4,6x100 mm) o columna Phenomenex Synergi Max-RP (4 μm , 4,6x150 mm)) o acetonitrilo/agua del 1 % al 99 % (NH_4OH 20 mM) durante 5,0 minutos ó 7,0 minutos con un caudal de 1,5 ml/minuto (columna Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 3,0x150 mm)). Se realizó una LC/MS en fase inversa analítica en un instrumento de la serie Agilent 1100 usando acetonitrilo/agua del 5 % al 99 % (ácido trifluoroacético al 0,05 %) durante 5,0 minutos ó 7,0 minutos con un caudal de 0,6 ml/minuto (columna Waters XTerra RP18 (5 μm , 3,0x100 mm)) o en un instrumento Waters 2790 usando acetonitrilo/agua del 5 % al 99 % (ácido fórmico al 0,1 %) durante 5,0 minutos con un caudal de 0,6 ml/minuto (columna Waters XTerra RP18 (5 μm , 3,0x100 mm)).

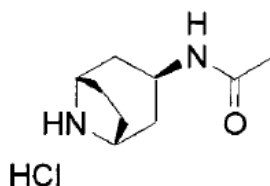
Se realizó una HPLC en fase inversa preparativa en un LC/MS o HPLC Dionex APS2000 con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 30x100 mm) o una columna Waters XBridge C18 (5 μm , 30x100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo/agua (NH_4OH 20 mM) a un caudal de 30 ml/min. Como alternativa, la purificación se realizó con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 50x100 mm) o una columna Waters XBridge C18 (5 μm , 50x100 mm) y gradientes variables de acetonitrilo/agua (NH_4OH 20 mM) a un caudal de 80 ml/min. Las sales de formiato de los compuestos deseados se obtuvieron cuando se realizaron las purificaciones usando una columna Inertsil ODS-3 C18 (3 μm , 30x100 mm) a 46 °C con gradientes variables de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0,1 %) a un caudal de 90 ml/min.

Los espectros de masas (EM) se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD usando ionización por electronebulización (IEN) en modo positivo a menos que se indique lo contrario. La masa calculada (calcd.) se corresponde con la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de ^1H RMN que se presentan más adelante es: desplazamiento químico en ppm a campo más bajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, acoplamiento constante J en Hz, integración). La interpretación de la RMN se realizó usando el software MestReC o MestReNova para asignar el desplazamiento químico y la multiplicidad. En los casos en los que se observaron dos picos adyacentes de altura igual o desigual, estos dos picos se pueden marcar como un multiplete o como un doblete. En el caso de un doblete, se puede asignar una constante de acoplamiento usando este software. En cualquier ejemplo dado, pueden no registrarse uno o más protones debido a la oscuridad debida al agua y/o a los picos de disolvente.

Los nombres químicos fueron generados por lo general usando ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Producto intermedio 1: clorhidrato de *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-*il*]acetamida.



A una solución de *tert*-butil(3-*endo*)-3-amino-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (3,4 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió anhídrido acético (1,2 ml, 16,5 mmol, 1,1 equiv.). Se agitó la reacción a TA durante 2 horas. Después de la concentración, se disolvió el sólido blanco resultante en CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 15 ml, 4 equiv.). La solución se hizo rápidamente heterogénea. A continuación, se agitó la suspensión a TA durante toda la noche. Tras la concentración, se aisló el producto deseado como un sólido blanco (3,35 g, 109 %). [Comentario: se descubrió que el balance de masas era del 109 %; se atribuye al HCl adicional que no pudo ser eliminado por evaporación convencional a presión reducida]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 4,05-3,99 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 1 H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,21-2,7 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).

Síntesis alternativa del producto intermedio 1:

Etapa 1: clorhidrato de *meso*-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Se trató una solución de tropinona (1,0 equiv.) en tolueno (1,2 M) con clorformiato de 1-cloroetil (1,5 equiv.). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante toda la noche (18 horas), a continuación se enfrió a TA y se concentró hasta un aceite marrón. A este aceite marrón se añadió lentamente MeOH (1,2 M con respecto al material de partida) durante un periodo de 10 minutos con agitación enérgica. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, se enfrió la reacción a TA y a continuación se concentró hasta un aceite de color oscuro. Con agitación enérgica, se añadió CH₃CN (4,8 M con respecto al material de partida) para formar un precipitado. A esta mezcla se añadió EtOAc (1,2 M con respecto al material de partida). La suspensión resultante se agitó durante toda la noche y se filtró para recuperar el compuesto del título como un sólido marrón. El filtrado se concentró antes de la adición de CH₃CN/EtOAc (1:4). Se filtraron los sólidos para recuperar otra cantidad de producto para un rendimiento global del 78 %. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 1,96-2,00 (q, *J* = 7,0, 15,5, 2H), 2,24-2,27 (m, 2H), 2,55 (d, *J* = 17,3, 2H), 2,95 (dd, *J* = 4,8, 17,7, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₇H₁₁NO, 125,08; m/z encontrado, 126,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: *meso*-8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Se calentó a reflujo una mezcla de clorhidrato de *meso*-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (1,0 equiv.), bromuro de bencilo (1,0 equiv.), y Na₂CO₃ (2,5 equiv.) en CH₃CN (0,8 M) durante 2 horas y a continuación se concentró a la mitad del volumen original. Se inactivó la mezcla con agua (1,2 M con respecto al material de partida) y *tert*-butil metil éter (1,2 M con respecto al material de partida) y, a continuación, con agitación enérgica, se acidificó lentamente a pH 1-2 con HCl concentrado. La capa acuosa separada se basificó con lentejas de NaOH hasta obtener un pH de 13-14 y se extrajo con *tert*-butil metil éter. Se secaron, filtraron y concentraron las capas orgánicas combinadas para proporcionar el compuesto del título (75 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,62-1,64 (d, *J* = 7,9, 2H), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,21 (dd, *J* = 1,5, 17,1, 2H), 2,69 (dd, *J* = 4,4, 16,1, 2H), 3,49-3,5 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,3, 1 H), 7,35 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,5, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₇NO, 215,13; m/z encontrado, 216,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: *meso*-8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona oxima. Una solución de *meso*-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (1,0 equiv.) en EtOH (0,78 M) y agua (0,78 M). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,0 equiv.) lo que provocó una leve exotermia. Con agitación enérgica, se añadió lentamente NaHCO₃ en seis partes durante un periodo de 15 minutos para minimizar el desprendimiento de gas. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora, adquiriendo un aspecto turbio antes de producirse la precipitación. Después de agitar durante 48 horas a TA, la suspensión blanca se filtró y se lavó con agua/EtOH 9:1 (0,25 M con respecto al material de partida). Se secaron los sólidos blancos para recuperar el compuesto del título (93 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,47-1,68 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 14,7, 1 H), 2,23 (dd, *J* = 3,9, 15,5, 1H), 2,59 (dd, *J* = 3,5, 14,7, 1 H), 2,96-3,0 (d, *J* = 15,5, 1 H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 8,22 (s, 1 H). MS (ESI): masa calculada para C₁₄H₁₈N₂O, 230,14; m/z encontrado, 231,1 [M+H]⁺.

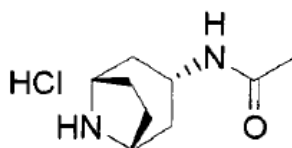
Etapa 4: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-*il*]acetamida. A una solución de *meso*-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (1,6 M) se le añadió anhídrido acético (1,05 M), ácido acético (15 % en peso) y Pt/C al 10 % (41 % en peso). Se agitó la mezcla a 3,79 x 10⁵ Pa de H₂ (g) durante toda la noche a TA. Después de terminada la reacción, el catalizador se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se inactivó con agua y a continuación se basificó cuidadosamente a pH 10-11 usando un exceso de lentejas de NaOH en un baño frío. Se tuvo cuidado ya que una exotermia elevada podría provocar la hidrólisis y la desacilación parcial de la amina para dar *meso*-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (6 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron hasta un sólido bruto. El producto

bruto se suspendió durante toda la noche en *tert*-butil metil éter/hexanos 1:1 (0,6 M con respecto al material de partida) y se filtró para recuperar el compuesto del título con un rendimiento de aproximadamente el 75 %, del cual por lo menos el 95 % estaba en forma endo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,58 (d, *J* = 14,8, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1, 14,3, 1H), 5,82 (s, 1 H), 7,24 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7, 2H) 7,36 (d, *J* = 6,9, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₁₆H₂₂N₂O, 258,17; m/z encontrado, 259,1 [M+H]⁺.

En otras formas de realización, a una solución de *meso*-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona oxima (1,0 equiv.) en EtOAc (0,1 M) se le añadió AcOH (0,5 equiv.) y anhídrido acético (10 equiv.) formando una solución de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético aproximadamente 0,1 M. Se usó un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H-Cube Midi™ con Pt/C al 10 % para hidrogenar la mezcla a un caudal de 3 ml/minuto, 80x10⁵ Pa y 60 °C. Después de la terminación, el análisis GC/MS mostró una relación de isómeros endo/enamina de 95/5. La mezcla de reacción del instrumento de hidrogenación de flujo continuo se concentró hasta un aceite, a continuación se lavó con solución NaOH 1 N y EtOAc. Se extrajo la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para recuperar el compuesto del título (80 %).

Etapa 5: *meso*-N-[(3-*endo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida. A una solución de *meso*-N-[(3-*endo*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida (1,0 equiv.) en EtOH (0,5 M) se le añadió Pd(OH)₂ al 20 % (16 % en peso). Se agitó la mezcla a 3,79 x 10⁵ de H₂ (g) durante toda la noche a TA. Después de terminada la reacción, se filtró el catalizador y se lavó con EtOH (1,2 M con respecto al material de partida). Se concentró el filtrado hasta un sólido blanco, a continuación se secó durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título (100 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 1,68 (dd, *J* = 1,4, 14,8, 2H), 1,84-1,94 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,7-2,12 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 6,9, 14,0, 1 H), 5,84 (s, 1 H). ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): 169,01, 53,31, 41,97, 37,34, 29,08, 23,55. MS (ESI): masa calculada para C₉H₁₆N₂O, 168,13; m/z encontrado, 169,1 [M+H]⁺.

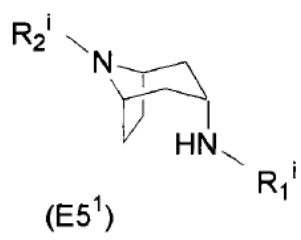
Producto intermedio comparativo: clorhidrato de *meso*-N-[(3-*exo*)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]acetamida.



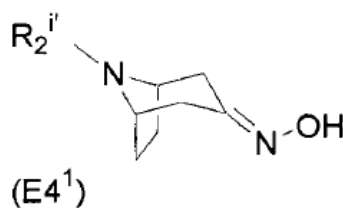
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 4,20 (tt, *J* = 11,6, 5,6, 1 H), 4,09 (s, 2H), 2,19-2,3 (m, 6H), 1,96 (d, *J* = 3,0, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H). MS (ESI): masa calculada para C₉H₁₆N₂O, 168,13; m/z encontrado, 169,20 [M+H]⁺.

La presente invención también proporciona las siguientes formas de realización:

(a). Un procedimiento para sintetizar una amina E5¹

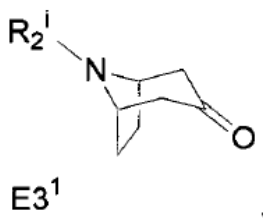


que comprende una acetilación-reducción de una oxima E4¹



por reacción de dicha oxima E4¹ con un anhídrido de ácido carboxílico e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en la que

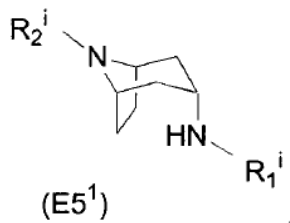
- R_1^i es uno de entre un resto alquilo $C_{1-6}C(O)-$, arilo $C(O)-$, y $-OC(O)-$ esterificado, en el que dicho resto alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y dichos restos arilo y alquilo C_{1-6} están opcional e independientemente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;
- 5 R_2^i es uno de entre alquilo C_{1-10} , CH_2 arilo-, $-S(O)_2$ arilo, y $-S(O)_2$ alquilo C_{1-6} , en el que dicho resto alquilo C_{1-10} es lineal o ramificado, y dichos restos alquilo C_{1-10} y arilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C_{1-6} ; y R_2^i es uno de entre H y R_2^i .
- (b). Un procedimiento según la forma de realización (a), en el que dicho catalizador de hidrogenación es Pt/C al 10 %.
- 10 (c). Un procedimiento según la forma de realización (a), en el que dicha reacción se realiza con un instrumento de hidrogenación de flujo continuo H-Cube Midi™ .
- (d). Un procedimiento según la forma de realización (a), en el que dicho anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético y R_2^i es bencilo.
- 15 (d). Un procedimiento según la forma de realización (a), que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto $E3^1$ con clorhidrato de hidroxilamina



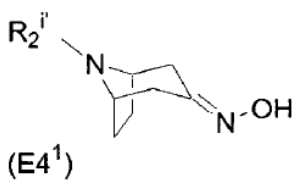
para formar un compuesto $E4^1$.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para sintetizar una amina E5¹



que comprende una acetilación-reducción de una oxima E4¹



5

por reacción de dicha oxima E4¹ con un anhídrido de ácido carboxílico e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, en la que

R₁ⁱ es uno de entre un resto alquilo C₁₋₆ C(O)-, arilo C(O)-, y -OC(O)- esterificado, en donde dicho resto alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y dichos restos arilo y alquilo C₁₋₆ están opcional e independientemente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R₂ⁱ es uno de entre alquilo C₁₋₁₀, CH₂arilo-, -S(O)₂arilo-, y -S(O)₂alquilo C₁₋₆, en donde dicho resto alquilo C₁₋₁₀ es lineal o ramificado, y dichos restos alquilo C₁₋₁₀ y arilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos un sustituyente del grupo de halo y alquilo C₁₋₆; y

R₂ⁱ es uno de entre H y R₂ⁱ.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la reacción se realiza en un disolvente químicamente compatible.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que R₂ⁱ es bencilo.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 3 en el que dicho anhídrido de ácido carboxílico está seleccionado del grupo que consiste en anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido etilbutírico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valérico, anhídrido isovalérico, anhídrido trimetil acético y anhídrido trifluoroacético.

5. Un procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, en el que dicho catalizador de hidrogenación está seleccionado del grupo que consiste en Pt/C, Ni de Raney, Rh/C, y una mezcla de los mismos.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en el que el disolvente está seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, ácido acético, MeOH, EtOH, isopropanol, y una mezcla de los mismos.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicho catalizador de hidrogenación es Pt/C y la reacción se realiza en una mezcla de disolventes de acetato de etilo y ácido acético.

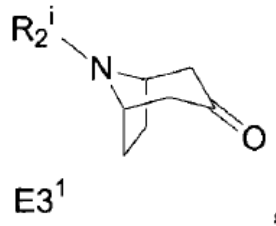
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la concentración de la mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y ácido acético es aproximadamente 0,1 M.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho catalizador de hidrogenación es Pt/C al 10 %.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el anhídrido de ácido carboxílico es anhídrido acético, la reacción se realiza en una mezcla de disolventes de acetato de etilo y ácido acético, y la concentración de la mezcla de anhídrido acético, acetato de etilo y ácido acético es de 0,01 M a 0,6 M; en el que la reacción se realiza usando hidrogenación de flujo continuo a un caudal de la solución de aproximadamente 3 ml/minuto, un caudal de hidrógeno de aproximadamente 45 ml/minuto, a una presión de aproximadamente 80x10⁵ Pa y una temperatura de aproximadamente 60 °C.

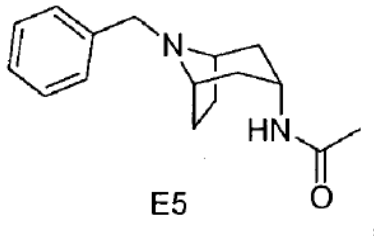
35

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente hacer reaccionar un compuesto E3¹ con clorhidrato de hidroxilamina

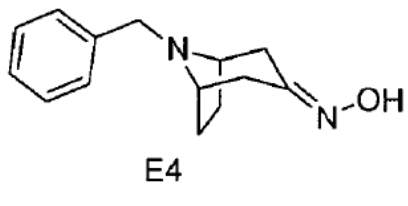


para formar un compuesto E4¹.

5 13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para sintetizar una amina E5



que comprende una acetilación-reducción de una oxima E4



por reacción de dicha oxima E4 con anhídrido acético e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

10 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, que comprende adicionalmente la desbencilación de una amina E5 para proporcionar un compuesto E6.

