

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 032**

51 Int. Cl.:

C07C 205/00 (2006.01)

C07C 261/00 (2006.01)

C07C 269/00 (2006.01)

C07C 271/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2003** **E 10013362 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013** **EP 2275401**

54 Título: **Ácido 1-[[alfa-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino**

30 Prioridad:

11.06.2002 US 171485

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

30.07.2013

73 Titular/es:

**XENOPORT, INC. (100.0%)
3410 Central Expressway
Santa Clara, CA 95051, US**

72 Inventor/es:

**RAILLARD, STEPHEN P.;
ZHOU, CINDY X.;
YAO, FENMEI;
MANTHATI, SURESH KUMAR;
XIANG, JIA-NING y
GALLOP, MARK A.**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 416 032 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

Ácido 1-[[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino.

5 **Campo**

[0001] Se proporcionan procedimientos para la síntesis de 1-(aciloxi)-alquilcarbamatos. Más concretamente, se describe la síntesis de profármacos (es decir, 1-(aciloxi)-alquilcarbamatos de análogos del GABA) a partir de 1-haloalquilcarbamatos de análogos del GABA. Además, se describen nuevos 1-haloalquilcarbamatos de análogos del GABA.

Antecedentes

[0002] Una solución a los problemas de transporte o biodisponibilidad de un fármaco en desarrollo farmacéutico consiste en convertir fármacos conocidos en profármacos. Por lo general, en un profármaco, un grupo funcional polar (por ejemplo, ácido carboxílico, un grupo amino, un grupo hidroxilo, etc.) está enmascarado por un portador, que es lábil en condiciones fisiológicas. Por consiguiente, los profármacos suelen ser transportados a través de barreras biológicas hidrófobas tales como las membranas y, por lo general, poseen unas propiedades fisicoquímicas superiores a las del fármaco precursor.

[0003] Los profármacos farmacológicamente eficaces son no tóxicos y están preferentemente escindidos de forma selectiva en el locus de la acción del fármaco. Idealmente, la escisión del portador se produce rápidamente y de manera cuantitativa con la formación de subproductos no tóxicos (es decir, el portador hidrolizado).

[0004] La funcionalidad aciloxialcoxycarbonílica es un ejemplo de un portador que puede usarse para modular las propiedades fisicoquímicas de productos farmacéuticos (Alexander, patente de Estados Unidos n.º 4 916 230; Alexander, patente de Estados Unidos n.º 5 733 907; Alexander y col., patente de Estados Unidos n.º 4 426 391). Generalmente, los derivados 1-(aciloxi)-alquílicos de un producto farmacéutico poseen una biodisponibilidad superior, pueden ser menos irritantes para las membranas mucosas tópicas y gástricas y suelen presentar una mayor permeabilidad a través de dichas membranas, en comparación con el fármaco precursor.

[0005] No obstante, aunque con frecuencia se han usado derivados 1-(aciloxi)-alquilestéricos de alcoholes y derivados 1-(aciloxi)-alquilcarbamáticos de aminas para enmascarar estos grupos funcionales polares en los productos farmacéuticos, los procedimientos de síntesis existentes para preparar estos derivados deseables resultan inadecuados. Los procedimientos descritos en la técnica para la síntesis de ésteres y carbamatos aciloxialquílicos son, por lo general, rutas de varias etapas que utilizan productos intermedios inestables y/o compuestos o sales tóxicos y, por consiguiente, resultan difíciles de aplicar a gran escala (Alexander, patente de Estados Unidos n.º 4 760 057; Lund, patente de Estados Unidos n.º 5 401 868; Alexander, patente de Estados Unidos n.º 4 760 057; Saari y col., patente europea 0416689B1).

[0006] Por consiguiente, existe la necesidad de lograr una nueva síntesis de derivados 1-(aciloxi)-alquílicos que se desarrolle de manera rápida y eficiente, cuya escala de producción se preste a ser ampliada y que se lleve a cabo mediante precursores sintéticos fáciles de obtener.

[0007] En el documento WO 02/1000347 A2 (XenoPort, Inc.), se describen ciertos profármacos de gabapentina y procedimientos para su preparación y uso. El ejemplo 13 (en la página 93 de dicho documento) describe la preparación de ácido 1-[[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético.

[0008] En el documento WO 01/90052 A1 (Warner-Lambert Company), se describen profármacos (incluidos profármacos de gabapentina) y procedimientos para su preparación y uso. El ejemplo 3 (en la página 19 de dicho documento) describe el 1-carboximetilciclohexilmetil-carbamoiloximetiléster de ácido 2,2-dimetilpropiónico.

Resumen de la invención

[0009] La presente invención se refiere al ácido 1-[[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino, con un punto de fusión de 63-64°C o una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido.

[0010] En una forma de realización, el ácido 1-[[[α-isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético

cristalino tiene un punto de fusión de 63-64°C.

[0011] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino presenta una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido.

[0012] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino tiene un punto de fusión de 63-64°C y **se puede obtener mediante** la recrystalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético usando acetato de etilo : heptano en proporción de 1 : 10.

[0013] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino presenta una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido, y **se puede obtener mediante** la recrystalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético usando acetato de etilo : heptano 1 : 10.

[0014] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino tiene un punto de fusión de 63-64°C y **se puede obtener mediante** la recrystalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético por disolución en acetato de etilo : heptano 1 : 10, a 60°C, enfriando después lentamente hasta 4°C.

[0015] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino presenta una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido, y **se puede obtener mediante** la recrystalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético por disolución en acetato de etilo : heptano 1 : 10, a 60°C, enfriando después lentamente hasta 4°C.

[0016] En una forma de realización, el ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino posee un punto de fusión de 63-64°C y **se puede obtener mediante** la recrystalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino por disolución en heptano a 70°C, enfriando después lentamente hasta temperatura ambiente.

Descripción detallada

Definiciones

[0017] El término «compuestos» hace referencia a compuestos englobados en las fórmulas estructurales (I) - (VIII) descritas en el presente documento e incluye cualquier compuesto específico comprendido en estas fórmulas cuya estructura se describe en el presente documento. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o por su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas o estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas o estereoisoméricas se pueden descomponer en sus componentes enantioméricos o estereoisoméricos usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral muy conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas, incluida la forma enólica, la forma cetónica y su mezclas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos incluyen también compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos poseen una masa atómica diferente a la masa atómica que se encuentra convencionalmente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento se incluyen, no exclusivamente: ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas, y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden estar hidratados, solvatados o ser N-óxidos. Además, debe entenderse que, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes indican el punto de unión de la estructura parcial con el resto de la molécula.

[0018] La expresión «1-aciloxi-alquilcarbamato» hace referencia a un derivado N-1-aciloxialcoxycarbonílico de una amina primaria o secundaria, englobado en las fórmulas estructurales (I), (V) y (VI) descritas en el presente

documento.

[0019] El término «alquilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino precursor. Entre los típicos grupos alquílicos se incluyen, de forma no exclusiva: metilo, etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

[0020] El término «alquilo» incluye específicamente grupos con cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que poseen exclusivamente enlaces simples carbono-carbono, grupos que poseen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que poseen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que poseen mezclas de enlaces carbono-carbono simples, dobles y triples. Cuando se desea expresar un nivel específico de saturación, se emplean los términos «alcanilo», «alquenilo» y «alquinilo». Preferentemente, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono; más preferentemente, de 1 a 10 átomos de carbono, y, aún más preferentemente, de 1 a 6 átomos de carbono.

[0021] El término «alcanilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano precursor. Entre los típicos grupos alcanilo se incluyen, no exclusivamente: metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metilpropan-1-ilo (isobutilo), 2-metilpropan-2-ilo (t-butilo); ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

[0022] El término «alquenilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, con al menos un doble enlace carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno precursor. El grupo puede estar tanto en conformación *cis* como *trans* en torno al doble enlace o los dobles enlaces. Entre los típicos grupos alcanilo se incluyen, no exclusivamente: etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

[0023] El término «alquinilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, con al menos un triple enlace carbono-carbono, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino precursor. Entre los típicos grupos alquinilo se incluyen, no exclusivamente: etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

[0024] El término «acilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical $-C(O)R^{30}$, en el que R^{30} es: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, según su definición en el presente documento. Entre los ejemplos representativos se incluyen, pero no exclusivamente: formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

[0025] El término «alcoxi» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical $-OR^{31}$, en el que R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo, según su definición en el presente documento. Entre los ejemplos representativos se incluyen, pero no exclusivamente: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

[0026] El término «alcoxycarbonilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical $-OR^{32}$, en el que R^{32} representa un grupo alquilo o cicloalquilo, según su definición en el presente documento. Entre los ejemplos representativos se incluyen, pero no exclusivamente: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo y similares.

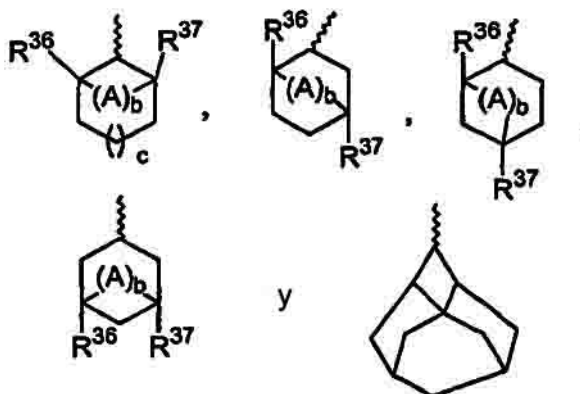
[0027] El término «arilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical hidrocarburo aromático monovalente, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático precursor. Entre los típicos grupos arilo se incluyen, no exclusivamente, grupos derivados

de: aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Preferentemente, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono; más preferentemente, de 6 a 12 átomos de carbono.

[0028] El término «arilalquilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo arilo. Entre los típicos grupos arilalquilo se incluyen, no exclusivamente: bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretende hacer referencia a grupos alquilo específicos, se usa la nomenclatura: arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Preferentemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, la fracción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}), y la fracción arílica es (C_6-C_{20}); más preferentemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, la fracción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8), y la fracción arílica es (C_6-C_{12}).

[0029] El término «arildialquilsilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia al radical - $SiR^{33}R^{34}R^{35}$, en el que uno de entre R^{33} , R^{34} o R^{35} es arilo, según se define en el presente documento, y los otros dos de entre R^{33} , R^{34} o R^{35} son grupos alquilo, según se definen en el presente documento.

[0030] La expresión «cicloalquilo con puente» por sí misma o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical seleccionado entre el grupo formado por:



en los que:

A es $(CR^{38}R^{39})_b$;
 R^{38} y R^{39} se escogen independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo;
 R^{36} y R^{37} se escogen independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo;
 b es un número entero del 1 al 4; y
 c es un número entero del 0 al 2.

[0031] El término «carbamoilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia al radical - $C(O)NR^{40}R^{41}$, en el que R^{40} y R^{41} son independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, según se definen en el presente documento.

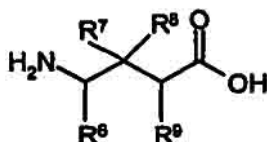
[0032] El término «cicloalquilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se desea indicar un nivel específico de saturación, se emplea la nomenclatura «cicloalcanilo» o «cicloalquenilo». Entre los típicos grupos cicloalquilo se incluyen, no exclusivamente, grupos derivados del: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo (C_3-C_{10}) y, más preferentemente, cicloalquilo (C_3-C_7).

[0033] El término «cicloheteroalquilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado, en el que se sustituyen independientemente uno o más átomos de carbono por el mismo o diferente heteroátomo. Entre los típicos heteroátomos que sustituyen al átomo o átomos de carbono se

incluyen, no exclusivamente: N, P, O, S, Si, etc. Cuando se desea indicar un nivel específico de saturación, se emplea la nomenclatura «cicloheteroalcanilo» o «cicloheteroalquenilo». Entre los típicos grupos cicloheteroalquilo se incluyen, no exclusivamente, grupos derivados de: epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina y similares.

5

[0034] La expresión «análogo del GABA» se refiere a un compuesto, a menos que se especifique lo contrario, que posee la siguiente estructura:



10

en la que:

R^6 y R^9 se escogen de manera independiente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

15

R^7 y R^8 se escogen de manera independiente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o anillo cicloalquilico con puente.

20

[0035] La expresión «1-haloalquilcarbamato» hace referencia a un derivado N-1-haloalcoxicarbonílico de una amina primaria o secundaria, englobado en las fórmulas estructurales (II), (VII) y (VIII) descritas en el presente documento.

25

[0036] Los términos «heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo» por sí mismos o como parte de otro sustituyente hacen referencia a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. En los típicos grupos heteroatómicos que se pueden encuadrar en estos grupos se incluyen, no exclusivamente: -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR⁴²R⁴³, -N=N-, -N=N-, -N=N-NR⁴⁴R⁴⁵, -PR⁴⁶-, -P(O)₂-, -POR⁴⁷-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁴⁸R⁴⁹- y similares, en los que R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ son, independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

30

35

[0037] El término «heteroarilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical heteroaromático monovalente, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular heteroaromático precursor. Entre los típicos grupos heteroarilo se incluyen, no exclusivamente, grupos derivados de: acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 20 elementos, más preferentemente, un heteroarilo de 5 a 10 elementos. Los grupos heteroarilo preferidos son los derivados de: tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

40

45

[0038] El término «heteroarilalquilo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, generalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se sustituye por un grupo heteroarilo. Cuando se desea especificar la fracción alquilo, se emplea la nomenclatura: heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En las formas de realización preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6 a 30 elementos, por ejemplo, la fracción alcanílica, alquenílica o alquinílica del heteroarilalquilo tiene de 1 a 10 elementos y la fracción heteroarílica es un heteroarilo de 5 a 20 elementos, más preferentemente, un heteroarilalquilo de 6 a 20 elementos, por ejemplo, la fracción alcanílica,

50

alquenilica o alquinilica del heteroarilalquilo tiene de 1 a 8 elementos y la fracción heteroarilica es un heteroarilo de 5 a 12 elementos.

[0039] La expresión «sistema de anillos aromáticos precursor» hace referencia a un sistema de anillos cíclicos o policíclicos que posee un sistema conjugado de electrones π . En la definición de «sistema de anillos aromáticos precursor» se incluyen específicamente sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo: fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Entre los típicos sistemas de anillos aromáticos se incluyen, no exclusivamente: aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

[0040] La expresión «sistema de anillos heteroaromáticos precursor» hace referencia a un sistema de anillos aromáticos precursor en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen de manera independiente por el mismo o diferente heteroátomo. Entre los típicos heteroátomos que sustituyen a los átomos de carbono se incluyen, no exclusivamente: N, P, O, S, Si, etc. En la definición de «sistemas de anillos heteroatómicos precursores» se incluyen específicamente sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como por ejemplo: arindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Entre los típicos sistemas de anillos heteroaromáticos se incluyen, no exclusivamente: arindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

[0041] La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como: ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando se sustituye un protón ácido presente en el compuesto precursor por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como: etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

[0042] El término «profármaco» se refiere a un derivado de una molécula farmacéutica que requiere una transformación dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, inactivos desde el punto de vista farmacológico hasta que se convierten en el fármaco precursor. Un fármaco que contiene hidroxilo se puede convertir, por ejemplo, en un fármaco de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el compuesto hidroxílico. Un fármaco aminado se puede convertir, por ejemplo, en un fármaco de carbamato, amina, enamina, imina, N-fosfonilo, N-fosforilo o N-sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el compuesto aminado. Un fármaco de ácido carboxílico se puede convertir en un profármaco de éster (incluidos ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico. Los profármacos para fármacos que poseen grupos funcionales diferentes de los que aparecen en la lista anterior son muy conocidos por los expertos en la materia.

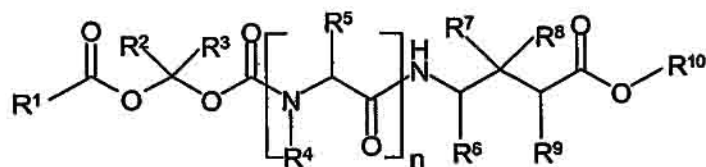
[0043] El término «portador» se refiere a una forma de grupo protector que, al usarla para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula farmacéutica, convierte el fármaco en un profármaco. Por lo general, el portador se unirá al fármaco a través de un enlace o enlaces que se escinden *in vivo* por medios enzimáticos o no enzimáticos.

[0044] La expresión «grupo protector» se refiere a una agrupación de átomos que, al unirse a un grupo funcional reactivo de una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar

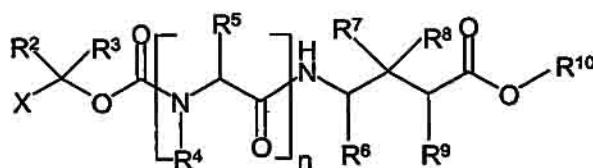
- ejemplos de grupos protectores en Green y col., «Protective groups in Organic Chemistry», (Wiley, 2ª ed., 1991) y Harrison y col., «Compendium of Synthetic Organic Methods» vols. 1 a 8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Entre los grupos protectores amino representativos se incluyen, no exclusivamente: formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo («CBZ»), *tert*-butoxicarbonilo («Boc»), trimetilsililo («TMS»), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo («SES»), 5 tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenil-metiloxicarbonilo («FMOC»), nitroveratriloxicarbonilo («NVOC») y similares. Entre los grupos hidroxilo representativos se incluyen, no exclusivamente, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como: éteres bencílicos y tritílicos, así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiránílicos, éteres trialquilsilílicos y éteres alílicos.
- 10 **[0045]** El término «sustituido» hace referencia a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen independientemente por el mismo o distinto sustituyente o sustituyentes. Entre los típicos sustituyentes se incluyen, no exclusivamente: -M, -R⁶⁰, -O⁻, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S⁻, =S, NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁰, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(S)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(NR⁶³)NR⁶⁰R⁶¹ y -C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹, en los que M es independientemente un halógeno; R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ son independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u, opcionalmente, R⁶⁰ y R⁶¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R⁶⁴ y R⁶⁵ son independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u, opcionalmente, R⁶⁴ y R⁶⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferentemente, los sustituyentes incluyen: -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S⁻, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹, más preferentemente, -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻; aún más preferentemente, -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)O⁻, en los que R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² cumplen la definición anterior.
- 30 **[0046]** El término «trialquilsililo» por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un radical -SiR⁵⁰R⁵¹R⁵² en el que R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² corresponden a un alquilo tal como se define en el presente documento.

Procedimiento de síntesis de análogos del GABA 1-(aciloxi)-alquílicos

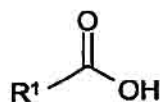
- 35 **[0047]** Se describen procedimientos de síntesis de 1-(aciloxi)-alquilcarbamatos de análogos del GABA a partir de 1-haloalquilcarbamatos de análogos del GABA. Preferentemente, los 1-(aciloxi)-alquilcarbamatos de análogos del GABA se sintetizan mediante una reacción de un 1-haloalquilcarbamato de un análogo del GABA con un ácido carboxílico en presencia de una sal metálica o de una base orgánica. En una forma de realización, el ácido carboxílico también sirve como disolvente para la reacción.
- 40 **[0048]** En un primer enfoque, se sintetiza un compuesto de fórmula (I) mediante un procedimiento que comprende



(I)



(II)



(III)

puestos en contacto con un compuesto de fórmula (II), un compuesto de fórmula (III) y al menos un equivalente de una sal metálica, en los que:

5

X es F, Cl, Br o I;

n es 0 o 1;

R¹ es: acilo, acilo sustituido, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo

10 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R² y R³ son independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de

15 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R⁴ es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R⁵ es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

R⁶ y R⁹ se escogen independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

25 sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R⁷ y R⁸ se escogen independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de carbono al

30 que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo

sustituido o cicloalquilo con puente; y

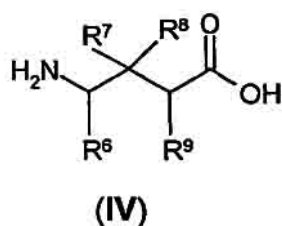
R¹⁰ es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arildialquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido o trialquilsililo.

5

[0049] En un segundo enfoque, se sintetiza un compuesto de fórmula (I) mediante un procedimiento que comprende la puesta en contacto de un compuesto de fórmula (II), un compuesto de fórmula (III) y al menos un equivalente de una base orgánica, en los que X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ cumplen las definiciones anteriores.

10

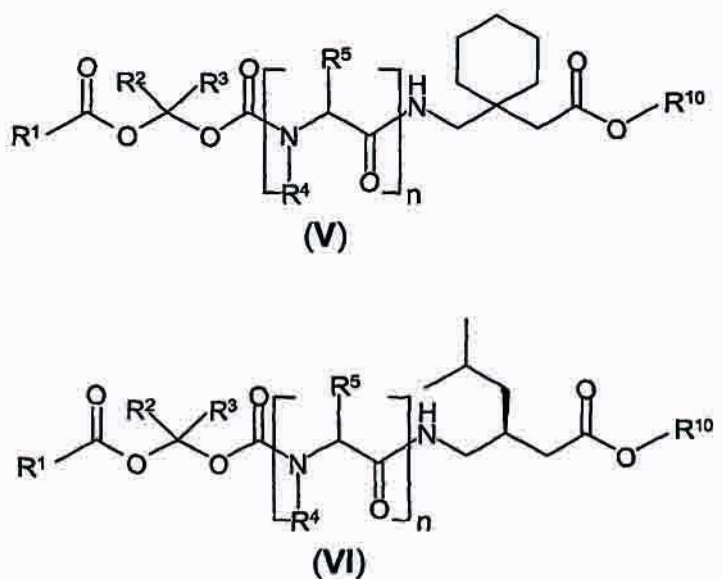
[0050] En una forma de realización, un compuesto de las fórmulas (I) o (II) se deriva a partir de un análogo del GABA de fórmula (IV):



15

en la que el análogo del GABA de fórmula (IV) es ácido 1-aminometil-1-ciclohexanoacético (es decir, gabapentina).

[0051] En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmulas (V) o (VI):



20

[0052] El experto en la materia observará que las siguientes formas de realización hacen referencia a compuestos de fórmulas (V) y (VI).

25 **[0053]** En una forma de realización, n es 0.

[0054] En otra forma de realización, R¹ es: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxifenilo, bencilo, fenetilo, estirilo o 3-piridilo, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

30

[0055] En otra forma de realización, R² es: hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-

butilo o *terc*-butilo, y R³ es hidrógeno.

[0056] En una forma de realización, R¹ es: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y R¹⁰ es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo.

[0057] En una forma de realización, R¹ es: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R¹⁰ es: hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo; R² es: hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, y R³ es hidrógeno.
 10 En otra forma de realización, R¹ es etilo o isopropilo, R¹⁰ es alilo, bencilo o trimetilsililo, R² es metilo, *n*-propilo o isopropilo y R³ es hidrógeno. En otra forma de realización más, R¹ es isopropilo, R¹⁰ es bencilo, R² es metilo y R³ es hidrógeno. Y en otra forma de realización más, R¹ es isopropilo, R¹⁰ es alilo, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

[0058] En una forma de realización, R¹ es etilo o isopropilo, R¹⁰ es alilo, bencilo o trimetilsililo, R² es metilo, *n*-propilo o isopropilo, R³ es hidrógeno y X es cloro. En otra forma de realización más, R¹ es isopropilo, R¹⁰ es bencilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y X es cloro. Y en otra forma de realización más, R¹ es isopropilo, R¹⁰ es alilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y X es cloro.

[0059] En una forma de realización, X es bromo o cloro. En otra forma de realización más, X es cloro, bromo o iodo, R¹⁰ es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

[0060] En otra forma de realización más, X es cloro, bromo o iodo, R¹⁰ es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo y R² y R³, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo de ciclohexilo. En otra forma de realización más, X es cloro, R¹⁰ es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo, R² es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo y R³ es hidrógeno. En otra forma de realización más, X es cloro, R¹⁰ es hidrógeno, alilo, bencilo o trimetilsililo, R² es metilo, *n*-propilo o isopropilo, y R³ es hidrógeno. En otra forma de realización más, X es cloro, R¹⁰ es alilo, R² es metilo y R³ es hidrógeno. En otra forma de realización más, X es cloro, R¹⁰ es bencilo, R² es metilo y R³ es hidrógeno. Y en otra forma de realización más, X es cloro, R¹⁰ es trimetilsililo, R² es metilo y R³ es hidrógeno.

[0061] Los expertos en la materia observarán que las siguientes formas de realización hacen referencia a compuestos de fórmulas (I), (II) y (III). En una forma de realización, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:20. En otra forma de realización, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:5. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) es aproximadamente 1:1.

[0062] En una forma de realización, los compuestos de fórmulas (II) y (III) y la sal metálica se ponen en contacto con un disolvente. En otra forma de realización, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:20. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:5. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) es aproximadamente 1:1. En una forma de realización, el disolvente es: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, éter metil-*terc*-butílico, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua, hexametildisfosforamida o sus combinaciones. En otra forma de realización, el metal es: Ag, Hg, Na, K, Li, Cs, Ca, Mg o Zn.

[0063] En una forma de realización, los compuestos de fórmulas (II) y (III) y la base orgánica se ponen en contacto con un disolvente. En otra forma de realización, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:20. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:15 y 1:20. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) es aproximadamente 1:10. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) está entre aproximadamente 1:1 y 1:5. En otra forma de realización más, la proporción del compuesto de fórmula (II) respecto al compuesto de fórmula (III) es aproximadamente 1:1. En una forma de realización, el disolvente es: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, éter metil-*terc*-butílico, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua, hexametildisfosforamida o sus combinaciones. En otra forma

de realización, la base orgánica es: trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno o sus combinaciones.

5

[0064] En una forma de realización, el compuesto de fórmula (III) es un líquido en las condiciones de dicha puesta en contacto, y el compuesto de fórmula (III) sirve además como disolvente para la reacción con el compuesto de fórmula (II). En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (III) es: ácido acético, ácido metoxiacético, ácido etoxiacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido 2-metilbutírico, ácido ciclobutanocarboxílico, ácido ciclopentanocarboxílico o ácido ciclohexanocarboxílico. En otra forma de realización más, el compuesto de fórmula (III) es ácido isobutírico.

10

[0065] En una forma de realización, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la sal metálica se ponen en contacto a una temperatura de entre aproximadamente -25°C y aproximadamente 120°C. En otra forma de realización, la temperatura es de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

15

[0066] En una forma de realización, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la base orgánica se ponen en contacto a una temperatura de entre aproximadamente -25°C y aproximadamente 120°C. En otra forma de realización, la temperatura es de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C.

20

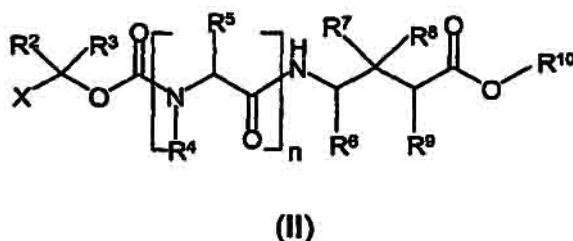
[0067] En una forma de realización, el compuesto de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y la base orgánica se ponen en contacto con una cantidad catalítica de una sal yoduro. En otra forma de realización más, la sal yoduro es yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de tetrametilamonio, yoduro de tetraetilamonio o yoduro de tetrabutilamonio.

25

1-Haloalquilcarbamatos de análogos del GABA

[0068] En el presente documento también se describen 1-haloalquilcarbamatos de análogos del GABA de fórmula (II):

30



en la que:

35 X es un halógeno;

n es 0 o 1;

R² y R³ son independientemente: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R² y R³ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

40

R⁴ es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

45

R⁵ es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R⁴ y R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido;

50

R⁶ y R⁹ se escogen independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo

sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido;

R^7 y R^8 se escogen independientemente entre el grupo formado por: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, acilo, acilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, R^7 y R^8 junto con el átomo de carbono al

que están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido o cicloalquilo con puente; y

R^{10} es: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, arildialquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido o trialquilsililo.

10

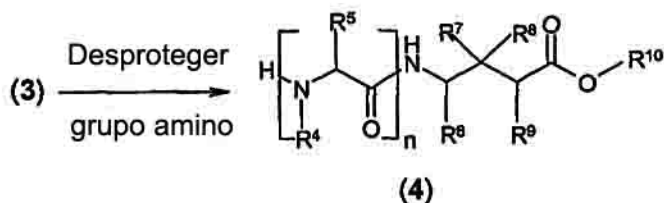
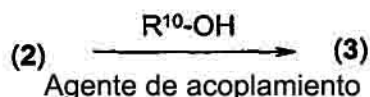
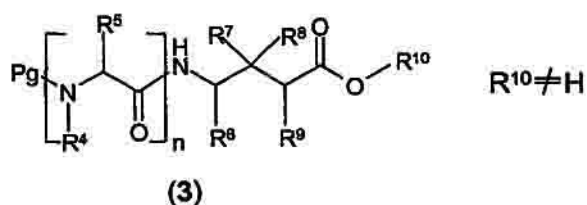
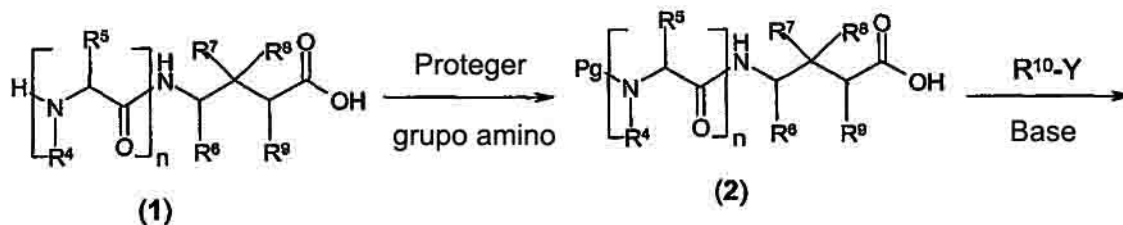
Síntesis de 1-haloalquilcarbamatos y conversión en 1-aciloxi-alquilcarbamatos

[0069] Los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento se pueden obtener y/o llevar a la práctica de acuerdo con los procedimientos de síntesis ilustrados en los esquemas 1 a 5. En la técnica se han descrito numerosos procedimientos para la síntesis de análogos del GABA (es decir, compuestos de fórmula (1), que se explican más adelante, en los que $n = 0$; véanse, por ejemplo: Satzinger y col., patente de Estados Unidos n.º 4 024 175; Silverman y col., patente de Estados Unidos n.º 5 563 175; Horwell y col., patente de Estados Unidos n.º 6 020 370; Silverman y col., patente de Estados Unidos n.º 6 028 214; Horwell y col., patente de Estados Unidos n.º 6 103 932; Silverman y col., patente de Estados Unidos n.º 6 117 906; Silverman y col., publicación internacional n.º WO 92/09560; Silverman y col., publicación internacional n.º WO 93/23383; Horwell y col., publicación internacional n.º WO 97/29101; Horwell y col., publicación internacional n.º WO 97/33858; Horwell y col., publicación internacional n.º WO 97/33859; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 98/17627; Guglietta y col., publicación internacional n.º WO 99/08671; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 99/21824; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 99/31057; Belliotti y col., publicación internacional n.º WO 99/31074; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 99/31705; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 99/61424; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 00/15611; Bryans y col., publicación internacional n.º WO 00/31020; y Bryans y col., publicación internacional n.º WO 00/50027). En la técnica se conocen otros procedimientos para sintetizar análogos del GABA, a los que pueden acceder fácilmente los expertos en la materia. En Gallop y col., publicación internacional n.º WO 02/100347, se describen procedimientos para la síntesis de derivados aminoácidos de análogos del GABA (es decir, compuestos de fórmula (1), que se explican más adelante, en los que $n = 1$).

[0070] Por consiguiente, los materiales de partida útiles para preparar compuestos y sus productos intermedios, y/o llevar a la práctica procedimientos descritos en el presente documento se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos de síntesis muy conocidos. Otros procedimientos para la síntesis de los profármacos descritos en el presente documento están descritos en la técnica o resultarán evidentes para los expertos en la materia en vista de las referencias que se proporcionan más arriba y se pueden usar para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento. Por consiguiente, los procedimientos presentados en los esquemas del presente documento son ilustrativos y no exhaustivos.

[0071] El producto intermedio (4) útil en la preparación de 1-haloalquilcarbamatos de fórmula (II) se puede generar de acuerdo con las reacciones detalladas en el esquema 1.

Esquema 1

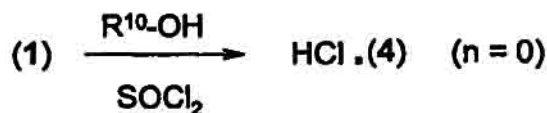


[0072] El grupo amino de (1) (un análogo del GABA cuando $n = 0$, o un derivado aminoácido de un análogo del GABA cuando $n = 1$) se protege en condiciones estándar con un grupo protector («Pg») para dar el compuesto (2). La fracción de ácido carboxílico en (2) se esterifica para producir el compuesto (3), bien (i) por alquilación con $\text{R}^{10}\text{-Y}$, en el que Y es un haluro, $\text{O}_3\text{SR}'$ (R' es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido), u otro grupo saliente adecuado), o bien (ii) por condensación con alcohol $\text{R}^{10}\text{-OH}$ en condiciones estándar de acilación (por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida, pasando por un haluro de acilo, anhídrido ácido u otro producto intermedio estérico activado). La eliminación del grupo protector de (3) en condiciones estándar de desprotección da el compuesto (4). Preferentemente, cuando $n = 0$, el grupo protector Pg se puede eliminar en condiciones ácidas y el compuesto (4) se aísla en forma de sal, que se estabiliza hacia una formación de lactama con respecto a la correspondiente forma de base libre. Un grupo protector preferido es el *tert*-butoxicarbonilo (es decir, Boc), y se puede eliminar con HCl para dar (4) en forma de sal clorhidrato.

[0073] En una forma de realización preferida, en la que n es 0, la sal clorhidrato de (4) se prepara directamente a partir de (1) mediante un tratamiento con exceso de cloruro de tionilo o cloruro de hidrógeno gaseoso y alcohol $\text{R}^{10}\text{-OH}$ (esquema 2). Se pueden usar las típicas proporciones de (1) y cloruro de tionilo de entre 1:1 y 1:20, y las proporciones típicas de (1) y alcohol de entre 1:1 y 1:20. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de entre -20°C y 25°C . En condiciones en las que el alcohol $\text{R}^{10}\text{-OH}$ es un líquido, el alcohol se puede usar como disolvente para la reacción. Otra posibilidad consiste en llevar a cabo la reacción en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o piridina. Los alcoholes $\text{R}^{10}\text{-OH}$ preferidos para esta reacción son: alcoholes de arilalquilo, de arilalquilo sustituido y alcoholes alílicos. El alcohol alílico y el alcohol de bencílico son alcoholes particularmente

preferidos.

Esquema 2

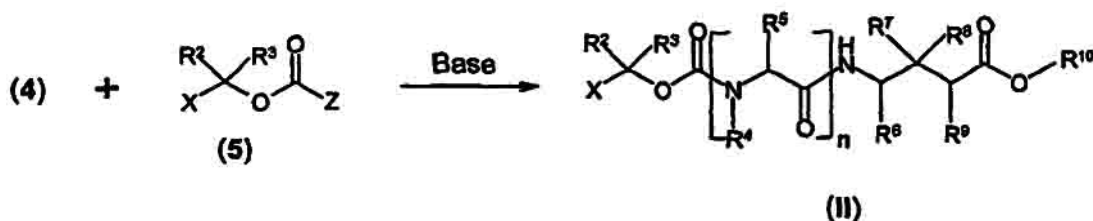


5

[0074] En una forma de realización, se prepara un compuesto de fórmula (II) mediante acilación de (4) con el compuesto (5) (véase el esquema 3), en el que X es un haluro y Z es un grupo saliente (por ejemplo, haluro, *p*-nitrofenolato, imidazolilo, etc.). Preferentemente, X es Cl o Br, y Z es Cl. Más preferentemente, X y Z son ambos Cl.

- 10 La reacción de acilación se puede llevar a cabo en presencia de una base, incluidas bases inorgánicas y orgánicas (por ejemplo, bases de amina terciaria, tales como: trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno, etc.). Entre los disolventes adecuados para esta acilación, se incluyen, no
- 15 exclusivamente: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, piridina, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, acetona, 2-butanona, éter metil-*terc*-butilico o sus combinaciones. Otra posibilidad consiste en utilizar mezclas disolventes bifásicas que comprendan agua y uno o más de entre: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo o éter metil-*terc*-butilico. Las típicas temperaturas para llevar a cabo esta reacción se encuentran entre
- 20 -20 °C y 50 °C; más preferentemente, entre -20 °C y 25 °C.

Esquema 3

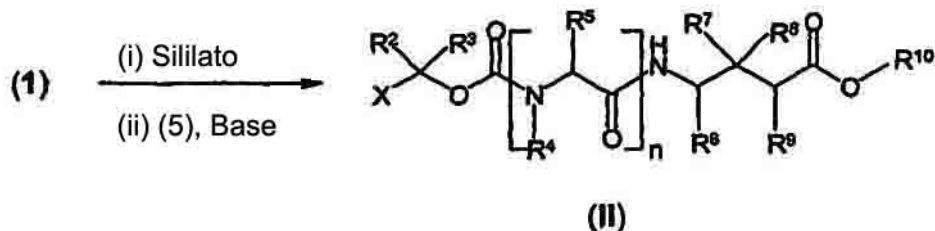


25

[0075] En otra forma de realización, se puede preparar directamente un compuesto de fórmula (II), en la que R¹⁰ es trialquilsililo o arildialquilsililo, a partir del compuesto (1) mediante sililación (por ejemplo, usando un haluro de sililo o reactivo de sililamida), seguida de una acilación del producto intermedio resultante con el compuesto (5) (véase el esquema 4). Entre los disolventes adecuados para llevar a cabo esta reacción, se incluyen, no

- 30 exclusivamente: diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, piridina y acetonitrilo. Entre las bases adecuadas para llevar a cabo esta reacción, se incluyen, no exclusivamente: trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dimetilisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno. Las temperaturas típicas para llevar a cabo esta reacción se encuentran entre -78 °C
- 35 y 50°C; más preferentemente, entre 20 °C y 25°C.

Esquema 4

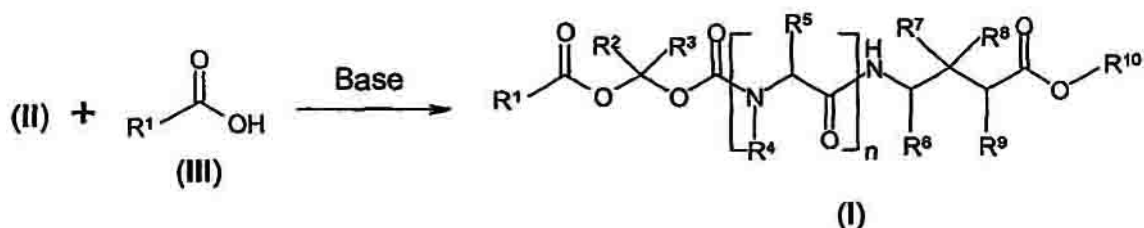


R^{10} = trialquilsililo, arildialquilsililo

5 [0076] Los 1-aciloxialquilcarbamatos de fórmula (I) se preparan a partir de compuestos de fórmula (II) mediante el tratamiento con ácidos carboxílicos de fórmula (III) en presencia de una base orgánica o inorgánica, u otra sal metálica, tal como se ilustra en el esquema 5. Las preferencias en materia de disolventes, bases y otras condiciones de reacción se han descrito anteriormente de manera detallada (véase el anterior apartado 4.2).

10

Esquema 5



15 [0077] En una forma de realización, R^{10} es un grupo ácido carboxílico protector que se puede eliminar en condiciones suaves para proporcionar un compuesto de fórmula (I) en el que R^{10} es hidrógeno. Se prefieren los grupos ácido carboxílico protectores que se pueden eliminar por hidrólisis ácida suave, hidrólisis favorecida por ion fluoruro, hidrogenolisis catalítica, hidrogenolisis por transferencia u otras reacciones de desprotección mediadas por metales de transición. En una forma de realización, R^{10} es trimetilsililo, alilo o bencilo.

20 Ejemplos

[0078] La invención se define con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

25 [0079] En los ejemplos que se muestran a continuación, las siguientes abreviaturas poseen los siguientes significados. Si una abreviatura no se define, posee el significado generalmente aceptado.

g	=	gramo
h	=	hora
L	=	litro
LC/MS	=	cromatografía líquida/espectrometría de masas
M	=	molar
min	=	minuto
mL	=	mililitro
mmol	=	milimoles

35

Síntesis 1: Clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanoacetato de bencilo (6)

40 [0080] Un matraz seco de 500 mL, de fondo redondo y tres bocas se equipó con una barra agitadora magnética y un embudo de adición con compensación de presión y se sometió a una corriente de nitrógeno gaseoso. El matraz se cargó con gabapentina (17,1 g, 0,1 mol) y alcohol bencílico (128 mL, 1,18 mol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C con un baño de agua y hielo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (51,8 mL, 77,25 g, 0,65 mol) a la solución

agitada a lo largo de un periodo de 1 h. La reacción se monitorizó mediante LC/MS, observándose producto y clorhidrato de gabapentina sin reaccionar. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3,5 días, la mezcla de reacción contenía clorhidrato de gabapentina residual (por LC/MS). Se añadió más cloruro de tionilo (20 mL, 30 g, 0,25 mol) a 0 °C, y se dejó en agitación la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 12 h (la LC/MS muestra trazas de clorhidrato de gabapentina residual). Se añadió una última parte de cloruro de tionilo (10 mL, 15 g, 0,12 mol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h (la LC/MS no dio muestras de la presencia de residuos de clorhidrato de gabapentina). A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con éter etílico (200 mL) y se enfrió hasta 0 °C mientras se agitaba. Se formó un sólido blanco y cristalino, que se recogió por filtrado. El compuesto en bruto se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol y éter etílico (50 mL: 150 mL). Por último, los cristales blancos se lavaron con 250 mL de acetato de etilo para dar el producto (6) en forma de sólido blanco (27 g, rendimiento del 91%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,43 - 1,52 (m, 10H), 2,64 (s, 2H), 3,08 (d, 2H), 6,04 (s ancho, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 5H), 8,44 (sa, 3H). MS (ESI) *m/z* 262,26 (M+H⁺).

Síntesis 2: Ácido 1-[(*terc*-butoxicarbonil)aminometil]-1-ciclohexanoacético (7)

[0081] Se llevó a cabo una suspensión de gabapentina (700 g, 4,09 mol) en agua (2,7 L) con carbonato de potasio (1,2 kg, 8,58 mol) y se agitó mecánicamente en atmósfera de nitrógeno. Se disolvió dicarbonato de di-*terc*-butilo (875 g, 4,00 mol) en dioxano (4 L) y se añadió en grandes alícuotas manteniendo el pH a 8 - 10 y, en caso de necesidad, ajustando el pH con más carbonato de potasio. La reacción se monitorizó mediante ¹H-RMN, observándose la desaparición de la resonancia de singlete en 1,22 ppm para el dicarbonato de di-*terc*-butilo. Tras agitar toda la noche a temperatura ambiente, se eliminó el dioxano al vacío y se ajustó el pH de la fase acuosa hasta un nivel de entre 3 y 4 usando ácido sulfúrico al 10%. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto (7) en forma de polvo blanco (893 g, rendimiento del 80%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24 - 1,50 (m, 10H), 2,30 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 5,02 (t, 1H). MS (ESI) *m/z* 294,18 (M+Na⁺). Punto de fusión: 125 -130 °C.

Síntesis 3: 1-[(*terc*-Butoxicarbonil)aminometil]-1-ciclohexanoacetato de bencilo (8)

[0082] En un matraz de 12L, de fondo redondo y varias bocas, con una válvula de fondo, agitador mecánico y manto protector de nitrógeno, se añadió (7) (1098 g, 4,05 mol) y carbonato de potasio (838 g, 6,075 mol) a N-metilpirrolidinona (2 L) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (457 mL, 3,84 mol) a lo largo de una hora. La reacción intensamente exotérmica se mantuvo por debajo de 40 °C, y la suspensión blanca resultante se agitó hasta que se consideró, mediante RMN, que la operación había concluido —aproximadamente 2 horas—.

[0083] Se añadió cuidadosamente agua con hielo (6 L) para enfriar la reacción. Se añadió diclorometano (3 L), se separó la fase orgánica y se continuó extrayendo con agua (2 x 2 L), carbonato de potasio al 10% (2 x 2 L), salmuera (2 L) y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (8) (~ 1380 g, rendimiento del 94%) se llevó a la siguiente reacción sin purificarlo más. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 - 1,53 (m, 10H), 2,32 (s, 2H), 3,11 (d, 2H), 5,01 (ta, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 5H). MS (ESI) *m/z* 442,39 (M+Na⁺).

Síntesis 4: Clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanoacetato de bencilo (6)

[0084] Se añadió lentamente el compuesto (8) del ejemplo 3 anterior con agitación y enfriamiento, a un matraz de 5 L, de fondo redondo y tres bocas que contenía HCl 4N en dioxano (2,5 L) a lo largo de un periodo de aproximadamente una hora y la reacción se mantuvo entre 30 y 35 °C para que el producto no precipitara. La solución transparente se dividió en cuatro alícuotas, a cada una de las cuales se añadió éter metil-*terc*-butilico (500 mL) para iniciar la cristalización del producto. Cada lote se solidificó por completo en un plazo de 10 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron dos veces con acetato de etilo, y después se secaron en horno de vacío a 35 °C durante 16 h para dar el producto (6) en forma de sólido blanco (936 g, rendimiento del 79% a partir de (7)). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,43 - 1,52 (m, 10H), 2,64 (s, 2H), 3,08 (d, 2H), 6,04 (sa, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 5H), 8,44 (sa, 3H). MS (ESI) *m/z* 262,26 (M+H⁺).

Síntesis 5: 1-[(α-Cloroetoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de bencilo (9)

[0085] En un matraz de 5 litros, de fondo redondo y tres bocas, con agitación mecánica y bajo nitrógeno, se añadió diclorometano (1,5 L), compuesto (6) (1,85 mol) y cloroformato de 1-cloroetilo (258 g, 1,81 mol). La solución resultante se enfrió hasta 15 °C y se añadió lentamente N-metilmorfolina (396 mL, 3,60 mol), con enfriamiento, a lo

largo de un periodo de una hora. La solución turbia resultante se agitó durante 30 min, tras lo cual, el análisis por ^1H -RMN mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 2 L) y salmuera (1 L) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (9) en forma de aceite naranja (670 g, rendimiento del 98%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): 1,33 - 1,53 (m, 10H), 1,75 (d, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,18 (d, 2 H), 5,09 (s, 2H), 5,58 (t, 1H), 6,53 (c, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 5H).

Síntesis 6: 1-[(α -Isobutanoiloxietoxil)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de bencilo (10)

[0086] En un reactor de 10 L provisto de agitador mecánico, camisas de refrigeración y en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido isobutírico (1,35 L, 14,6 mol) a través de un embudo de adición, seguido de N-metilmorfolina (1,6 L, 14,6 mol). La solución resultante se enfrió hasta 16 °C y se añadió lentamente y con agitación una solución que contenía el compuesto (9) (1237 g en bruto, 2,93 mol) disuelto en ácido isobutírico (1,35 L, 14,6 mol). Tras completar la adición, la solución turbia resultante se agitó durante un total de 33 h, tras lo cual, el ^1H -RMN indicó que quedaba menos del 2% del material de partida (9). La mezcla de reacción en bruto se dividió en dos lotes iguales, cada uno de los cuales se diluyó con dietiléter (6 L), se lavó con agua (6 x 2 L) en un extractor centrífugo para eliminar el exceso de ácido isobutírico y después se lavó con bicarbonato de potasio (4 x 2 L) y salmuera (2 x 2 L) antes de secarlo sobre sulfato de sodio anhidro. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un aceite naranja oscuro (916 g). El aceite en bruto (400 g) se cargó en una columna cromatográfica de gel de sílice Biotage™ de 800 g y se eluyó con acetato de etilo al 5% en hexano (6 L) y después con acetato de etilo al 7% en hexano (12 L). El producto deseado se eluye en las fracciones al 7%. La purificación cromatográfica se repitió con el producto en bruto restante para dar el compuesto (10) en forma de aceite incoloro y espeso (822 g). ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,5 (d, 6H), 1,24 - 1,53 (m, 13 H), 1,45 (d, 3H), 2,33 (s, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,35 (t, 1H), 6,77 (c, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 5H). MS (ESI) m/z 442,48 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Síntesis 7: Ácido 1-[(α -Isobutanoiloxietoxil)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (11)

[0087] El compuesto (10) (113 g) se disolvió en acetato de etilo (700 mL) y se añadieron 10 g de Pd-C al 10%. La mezcla de reacción se sometió a 50 psi de hidrógeno gaseoso en un reactor Parr durante 40 min. El filtrado a través de un embudo de vidrio sinterizado y un cartucho de filtrado de membrana hidrófoba (Millipore Opticap) eliminó el catalizador. El sobrenadante se concentró para dar el producto (11) en forma de sólido blanco y cristalino (78 g, rendimiento cuantitativo). Se formaron cristales en el congelador y después a temperatura ambiente a lo largo de varios días. ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): 1,15 (d, 6H), 1,40 - 1,55 (m, 10H), 1,45 (d, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,75 (c, 1H). MS (ESI) m/z 330,29 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0088] Una parte del producto (25 g) se recrystalizó mediante disolución en acetato de etilo : heptano al 1: 10 (125 mL) a 60 °C, seguida de un enfriamiento lento hasta 4 °C. El producto blanco y cristalino (21 g) se aisló mediante filtrado. Punto de fusión: 63-64 °C. Endoterma por calorimetría diferencial de barrido: 63 °C.

Síntesis 8: 1-[(α -Isobutanoiloxietoxil)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de sodio (12)

[0089] El compuesto (11) (540 g, 1,64 mol) se disolvió en acetona (850 mL) y agua (500 mL) en un vaso de 4 L, provisto de agitador suspendido, pHmetro y embudo de adición. Se añadió lentamente carbonato de sodio acuoso (1,0 M) en alícuotas de 50 mL. Tras la adición de 0,49 eq. de base (803 mL de solución de carbonato de sodio), el pH era de 7,3. Se eliminó la acetona al vacío a 25 °C y se volvió a comprobar que el pH era de ~ 6,5. El resto de la solución acuosa se dividió en tres matraces de 3L, se congeló con un sistema de rotación (*shell freezing*) y se liofilizó durante dos días. La sal de sodio (12) resultante se raspó de los matraces en forma de sólido higroscópico y se introdujo inmediatamente en botellas, que se taparon de inmediato y se trasladaron a una cámara de secado con una humedad relativa (HR) del 14%. El resto del producto oleoso que quedaba en los matraces se disolvió en dietiléter y se concentró al vacío a 25 °C y, a continuación, se secó a un alto vacío hasta que se produjo una espuma seca.

Síntesis 9: Clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanoacetato de alilo (13)

[0090] Un matraz seco de 500 mL, de fondo redondo y tres bocas se equipó con una barra agitadora magnética y un embudo de adición de 100 mL con compensación de presión y se sometió a una corriente de nitrógeno gaseoso. El matraz se cargó con gabapentina (17,1 g, 0,1 mol) y alcohol alílico (100 mL, 1,46 mol) y toda la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua y hielo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (22,5 mL, 36 g, 0,3 mol) a la solución agitada a lo largo de un periodo de 30 min, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h a temperatura

ambiente. La mezcla se diluyó después con dietiléter (200 mL) y se enfrió hasta 0 °C manteniendo la agitación. Tras varios minutos, se formaron cristales blancos y se recogieron mediante filtrado. El compuesto en bruto se recrystalizó a partir de una mezcla de etanol y dietiléter (50 mL: 150 mL) para dar el producto (**13**) en forma de sólido blanco (22 g, rendimiento del 88%). P. f.: 138-142 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,36 - 1,54 (m, 10H), 2,57 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 5,22 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,90 - 6,00 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 212,0 (M+H⁺).

Síntesis 10: 1-[(α-Cloroetoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de alilo (14**)**

[0091] Se añadió lentamente clorofornato de 1-cloroetilo (13 mL, 16,9 g, 0,119 mol) a una solución de compuesto (**13**) (30 g, 0,121 mol) en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente N-metilmorfolina (26,39 mL, 24,28 g, 0,24 mol) a lo largo de un periodo de una hora, manteniendo una temperatura de menos de 10 °C. La solución turbia resultante se agitó durante 30 min y la mezcla de reacción se diluyó después con dietiléter (250 mL), se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta dar el producto deseado (**14**) en forma de líquido amarillo viscoso (38 g, rendimiento del 99%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1,35 - 1,58 (m, 10H), 1,78 (d, 3H), 2,32 (s, 2H), 3,22 (d, 2H), 4,57 (d, 2H), 5,25 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,52 (sa, 1H), 5,90 - 5,94 (m, 1H), 6,54 (c, 1H).

Síntesis 11: 1-[(α-Isobutanoiloxietoxil)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de alilo (15**)**

[0092] Se añadió una solución de compuesto (**14**) (38 g, 0,12 mol) en ácido isobutírico (55 mL, 52,5 g, 0,6 mol) a una mezcla de ácido isobutírico (55 mL, 52,5 g, 0,6 mol) en N-metilmorfolina (65 mL, 60 g, 0,59 mol) a 0 °C a lo largo de un periodo de 30 min. La solución turbia resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter (500 mL) y se lavó con agua (3 x 200 mL), seguida de bicarbonato de potasio al 10% (4 x 200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta producir el compuesto deseado (**15**) en forma de líquido viscoso y transparente (37 g, rendimiento del 84%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 1,15 (d, 6H), 1,35 - 1,58 (m, 10H), 2,31 (s, 2H), 2,51 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 5,24 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,35 (sa, 1H), 5,84 - 5,94 (m, 1H), 6,78 (c, 1H). MS (ESI) *m/z* 392,24 (M+H⁺).

Síntesis 12: Ácido 1-[(α-Isobutanoiloxietoxil)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (11**)**

[0093] **Procedimiento A:** En atmósfera de nitrógeno, se añadió el compuesto (**15**) (10 g, 27 mmol) junto con Pd-C al 10% (1 g) a una suspensión agitada de formato amónico (3,4 g, 54 mmol) en etanol (34 mL). Tras una hora, se filtró la mezcla de reacción y el catalizador se lavó con etanol (2 x 10 mL). Los filtrados se combinaron y se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en dietiléter (150 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un líquido viscoso que cristalizó al dejarlo reposar. El producto se recrystalizó usando acetato de etilo : heptano al 1 : 10 (100 mL) para dar el producto (**11**) en forma de sólido blanco y cristalino (7,9 g, 88%), p. f.: 63-64 °C.

[0094] **Procedimiento B:** En atmósfera de nitrógeno, se añadió a una solución agitada del compuesto (**15**) (1 g, 2,7 mmol) en acetonitrilo (10 mL) tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (10 mg, 0,008 mmol), seguido de morfolina (0,28 mL, 0,28 g, 3,2 mmol). Tras una hora, el disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se disolvió en dietiléter (50 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl 2N (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo : hexano al 30%. El producto (**11**) se aisló en forma de sólido blanco y cristalino (0,75 g, 84%), p. f.: 63-64 °C.

[0095] **Procedimiento C:** En atmósfera de nitrógeno, se añadió a una solución agitada del compuesto (**15**) (1 g, 2,7 mmol) en dioxano (9 mL) formato de amonio (341 mg, 2,7 mmol) y acetato de paladio (II) (12 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora y después se concentró al vacío. El residuo oleoso resultante se disolvió en dietiléter (50 mL), se lavó con HCl 2N (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo : hexano al 30% para dar el producto deseado (**11**) en forma de aceite incoloro, que se solidificó al dejarlo en reposo a temperatura ambiente durante 12 h (0,70 g, rendimiento del 78%), p. f.: 62-64 °C.

Síntesis 13: Ácido 1-[(α-cloroetoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (16**) pasando por 1-[(α-cloroetoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacetato de trimetilsililo (**17**)**

[0096] En un matraz de 5 litros, fondo redondo y tres bocas que contenía diclorometano (1,6 L) se añadió

gabapentina (120,4 g, 0,704 mol), seguida de trietilamina (294 mL, 2,11 mol). Se añadió lentamente clorotrimetilsilano (178 mL, 1,40 mol) mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de 15 °C y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. A continuación se añadió lentamente cloroformato de 1-cloroetilo mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. Tras completar la adición, se añadió más trietilamina (88 mL, 0,63 mol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El éster silílico resultante (**17**) se convirtió en el ácido correspondiente (**16**) a través de un proceso de acidificación mediante el lavado de la mezcla de reacción con agua (2 x 1 L), seguida de HCl 1N (2 x 2 L) y después salmuera (2 x 500 mL). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y de eliminar el disolvente al vacío, el producto en bruto (190 g) se obtuvo en forma de un aceite naranja y se usó en el ejemplo 14 sin purificarlo más. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,41-1,57 (m, 10H), 1,78 (d, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (d, 2H), 5,42 (sa, 1H), 6,55 (c, 1H).

Síntesis 14: Ácido 1-[[α-isobutanoiloxietoxil]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético (11**)**

[0097] En un matraz de 3 litros de fondo redondo y tres bocas, se añadió ácido isobutírico (2,54 g, 2,9 mol) seguido de trietilamina (395 mL, 2,84 mol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de (**16**) en bruto del ejemplo anterior (190 g, 0,69 mol) en diclorometano (80 mL), de manera controlada, para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. La solución amarillo pálida resultante se agitó durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con un volumen de diclorometano y se lavó con agua (6 x 500 mL), bicarbonato de potasio acuoso (3 x 500 mL) y salmuera (2 x 500 mL). Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro, la eliminación del disolvente al vacío dio el producto en bruto en forma de un aceite rojo oscuro (87 g). Una parte (35 g) de este producto se cargó en una columna de cromatografía rápida en gel de sílice de fase normal Biotage™ de 800 g y se eluyó con dietiléter en hexano (6 L) al 40%, que, tras eliminar el disolvente al vacío, dio el producto (**11**) en forma de aceite incoloro. Esta secuencia se repitió con una segunda porción de producto crudo de 35 g, que proporcionó otros 13,5 g de (**11**). Una muestra del producto (25 g) se recristalizó mediante disolución en heptano (325 mL) a 70 °C, seguida de un enfriamiento lento hasta temperatura ambiente. El producto blanco y cristalino (**11**) (23 g) se aisló mediante filtrado. Punto de fusión: 63-64 °C.

REIVINDICACIONES

1. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino que posee un punto de fusión de 63-64°C o una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido.
5
2. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un punto de fusión de 63-64°C.
3. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la
10 reivindicación 1, que presenta una endoterma de 63°C, medida por calorimetría diferencial de barrido.
4. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 2, que **se puede obtener mediante** la recristalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético usando acetato de etilo : heptano en proporción de 1 :
15 10.
5. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 3, que **se puede obtener mediante** la recristalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético usando acetato de etilo : heptano en proporción de 1 :
20 10.
6. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 2, que **se puede obtener mediante** la recristalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético por disolución en acetato de etilo : heptano en
25 proporción de 1 : 10, a 60 °C, seguida de un enfriamiento lento hasta 4 °C.
7. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 3, que **se puede obtener mediante** la recristalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético por disolución en acetato de etilo : heptano en
30 proporción de 1 : 10, a 60 °C, seguida de un enfriamiento lento hasta 4 °C.
8. Ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético cristalino de acuerdo con la reivindicación 2, que **se puede obtener mediante** la recristalización de ácido 1-[[α -isobutanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclohexanoacético por disolución en heptano a 70°C, seguida de un
35 enfriamiento lento hasta temperatura ambiente.