

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 404**

51 Int. Cl.:

**C07D 451/06** (2006.01)

**C07D 451/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008** **E 08715995 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2121679**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres de azoniaspironortropina**

30 Prioridad:

**23.02.2007 EP 07102978**

**26.02.2007 EP 07103074**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2015**

73 Titular/es:

**K.H.S. PHARMA HOLDING GMBH (100.0%)**  
**RHEINSTRASSE 49**  
**55218 INGELHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**KREBS, ANDREAS;**  
**SCHÄFER, BERND y**  
**KOCHNER, ARNO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 536 404 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

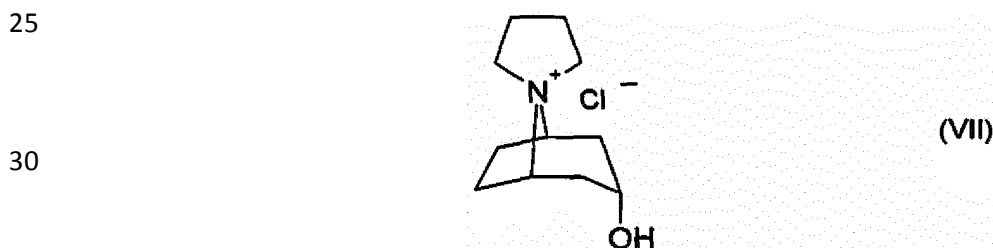
Procedimiento para la preparación de ésteres de azoniaspironortropina

## 5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de una fase para la preparación de ésteres de azoniaspironortropina, en particular haluro de trospio, como por ejemplo cloruro de trospio, por la reacción de endo-nortropina o de un derivado de la misma con un compuesto dihalógeno orgánico, como 1,4-dihalógeno butano, y un ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico, como ácido bencílico, en presencia de una base y un reactivo de activación seleccionado del grupo 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol. Además, se describe un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos protegidos de nortropan-3-ona como 8-bencilnortropan-3-ona o sus hidrohaluros, en particular hidroccloruros, como hidroccloruro de N-benciltropanona, por la reacción de una amina como la bencilamina y un dialdehído protegido con una solución base acuosa de ácido de 1,3-acetonadicarboxílico. Los compuestos preparados de nortropan-3-ona se pueden convertir en compuestos de endo-nortropina, que a su vez en el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden utilizar como sustancias de partida para la preparación de ésteres de azoniaspironortropina.

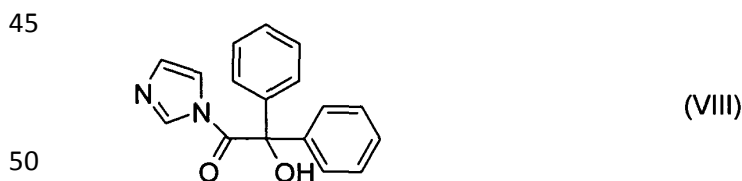
## 20 Estado de la técnica

El cloruro de trospio es un espasmolítico muy potente. Para la preparación de esa sustancia activa se han descrito hasta el momento una serie de procedimientos en los que se prepara cloruro de trospio a partir de compuestos de azoniaspiro de la Fórmula VII.



35 En la patente alemana DE 1194422 y H. Bertoldt, R. Pfleger, W. Schulz, Arzneimittelforschung (1967) 719, los compuestos de azoniaspiro de la Fórmula VII se convierten con cloruro de ácido clorodifenilacético. El proceso es muy engorroso porque la sustancia activa se obtiene solo mediante sustitución del cloro en el clorodifeniléster. Además, otra gran desventaja es la baja solubilidad del compuesto VII en casi todos los disolventes atópicos.

40 Según se describe en la patente alemana DE 3546218, el compuesto de la Fórmula VII se hace reaccionar con imidazolidina ácido bencílico de la Fórmula VIII.



55 La desventaja de este proceso es que ambos compuestos tienen que aislarse en forma pura, antes de hacerlos reaccionar entre sí. La concentración del compuesto VII al inicio de la reacción es inferior a 1% en peso.

60 La 8-bencilnortropan-3-ona es una fase previa conocida para la preparación de cloruro de trospio. Hasta el momento se han descrito una serie de procedimientos para preparar esta sustancia activa, que en todos los casos utilizan como sustancias de partida bencilamina, 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y ácido acetoadicarboxílico, a partir de las cuales en una primera fase se obtiene hidroccloruro de N-benciltropanona mediante una reacción conocida como reacción Robinson-Schöpf.

En el documento WO 2005/080389 se describe la preparación de 8-bencilnortropan-3-ona mediante la adición de ácido acetoadicarboxílico en solución acuosa a la solución de ácido clorhídrico con exceso de bencilamina y 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y la adición posterior de hidrogenofosfato de sodio. Después de adicionar el hidrogenofosfato de sodio se ajusta el pH a un valor de aproximadamente 4,5 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 40%. En las condiciones mencionadas, la reacción tarda 2 días para obtener el producto puro con un rendimiento de 33%.

En el documento WO 2005/101989 se describe la adición rápida de ácido acetoadicarboxílico sólido y bencilamina a una solución ácido clorhídrico de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano. Otra sustancia que se adiciona es el acetato de sodio. La reacción se inicia primero a temperatura ambiente y luego se completa a 50 °C. En este caso, el producto se obtiene con un rendimiento de 32%.

A. Agócs y otros describen en Tetrahedron 2001, 57, 235-239 la reacción de un aldehído funcionalizado asimétrico con bencilamina y ácido acetoadicarboxílico. Para ello, la bencilamina y el ácido acetoadicarboxílico se agregan al aldehído en agua con ácido acético y acetato de sodio en una porción.

G. P. Pollini y otros describen en Synlett 2005, 164-166 la reacción de metilamina con un aldehído y ácido acetoadicarboxílico. Aquí, el aldehído se agrega a una solución acuosa de ácido acetoadicarboxílico y metilamina, que se pulveriza con el empleo de ácido cítrico.

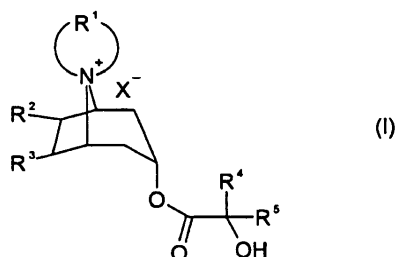
#### Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de ésteres de azoniaspironortropina, por ejemplo, cloruro de trospio, a partir de la endo-nortropina o sus derivados los cuales se diluyen fácilmente en los disolventes atóxicos, que haga que los compuestos mencionados sean accesibles con el menor número posible de fases, el máximo rendimiento total posible y con una pureza aceptable para medicamentos y productos farmacéuticos.

Además, se proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de endo-nortropina, una de las sustancias de partida de la síntesis de cloruro de trospio, o sus derivados a través de compuestos protegidos de nortropan-3-ona como productos intermedios. En la preparación de los compuestos protegidos de nortropan-3-ona, durante la reacción mediante decarboxilación de las funcionalidades de ácido carboxílico introducidas a través del ácido 1,3-acetoadicarboxílico utilizado, se producen dos moles de dióxido de carbono por mol. La liberación de cantidades superiores de un subproducto gaseoso a escala técnica representa un reto desde el punto de vista del equipamiento y de la seguridad técnica. Para ello, se desea una liberación de gas lo más controlada posible. Además, se tienen que encontrar condiciones en las que la preparación de los compuestos protegidos de nortropan-3-ona como el hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona mediante la reacción Robinson-Schöpf se pueda llevar a cabo con el mayor rendimiento posible y con una cantidad lo menor posible de subproductos o impurezas fácilmente separables.

#### Descripción de la invención, así como de las modalidades preferidas

En un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para producir compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina de la Fórmula I



donde

X es un átomo de halógeno,

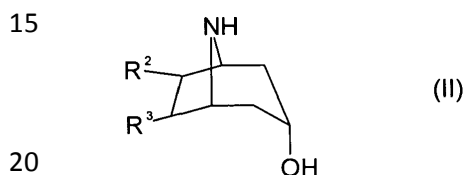
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquileo opcionalmente sustituido, un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido y el grupo -R-Z-R-, donde cada R es independientemente un enlace covalente, un grupo

alquilenos opcionalmente sustituido o un grupo alquilenos opcionalmente sustituido, donde ambos grupos R no pueden ser a la vez un enlace covalente, y Z es un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

5  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, y

10  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

por la reacción de un compuesto de la Fórmula II



donde

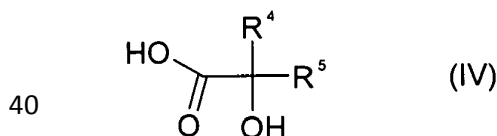
25  $R^2$  y  $R^3$  respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I, con un compuesto de la Fórmula III



donde

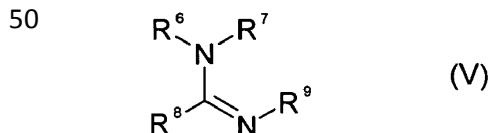
X y  $R^1$  respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I, y  $X^1$  es un átomo de halógeno,

35 y con un compuesto de la Fórmula IV



45 donde

$R^4$  y  $R^5$  respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I, en presencia de una base de la Fórmula V

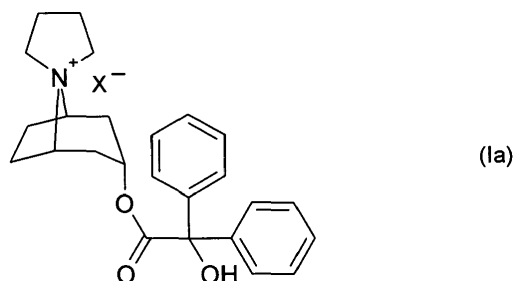


donde

60  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, donde  $R^7$  y  $R^9$  juntos también pueden formar un puente de hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, y  $R^8$  es hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido o el radical  $-NR^{10}R^{11}$ , donde los radicales  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o un

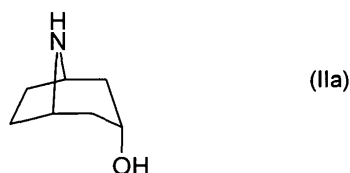
radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, donde los radicales  $R^6$  y  $R^8$  juntos también pueden formar un puente de hidrocarburo opcionalmente sustituido, y en presencia de al menos un reactivo de activación seleccionado del grupo de los reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol.

5 En una modalidad preferida, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de haluro de trospio de la Fórmula Ia



20 donde

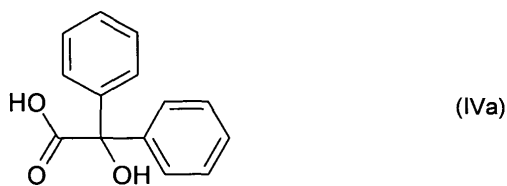
X significa cloro, bromo o yodo, por la reacción de la endo-nortropina de la Fórmula IIa



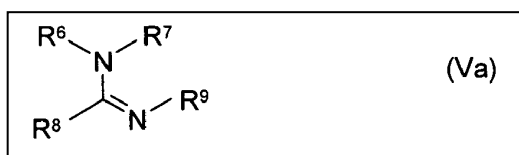
35 con 1,4-dihalógeno butano de la Fórmula IIIa



40 donde X tiene el mismo significado que en la Fórmula Ia y con ácido bencílico de la Fórmula IVa



55 en presencia de una base de la Fórmula Va



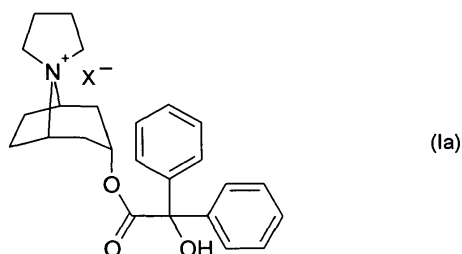
en la que los radicales

$R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes e independientemente son hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, donde  $R^7$  y  $R^9$  juntos también pueden formar un puente de hidrocarburo saturado o insaturado con 3 a 6 átomos de carbono, y

$R^8$  representa hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono o el radical  $-NR^{10}R^{11}$ , donde los radicales  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, y donde los radicales  $R^6$  y  $R^8$  pueden formar juntos un puente de hidrocarburo con 3 a 6 átomos de carbono,

y en presencia de al menos un reactivo de activación seleccionado del grupo de los reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol.

Con el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina como el haluro de trospio de la Fórmula Ia



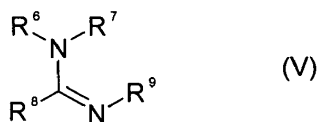
donde X es preferentemente un átomo de cloro, bromo o yodo, más preferentemente un átomo de cloro o bromo y en particular preferentemente un átomo de cloro. De este modo, un producto preferido del procedimiento de acuerdo con la invención es el cloruro de trospio.

Como compuestos de partida para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención sirven los compuestos de endo-nortropina de la Fórmula II, preferentemente endo-nortropina (8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol), así como ácidos  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos de la Fórmula IV, preferentemente ácido bencílico (ácido hidroxidifenilacético), y compuestos de dihalógeno orgánicos de la Fórmula III, preferentemente 1,4-dihalógeno butano de la Fórmula IIIa



donde X tiene respectivamente el mismo significado que en el producto del procedimiento de la Fórmula I y es preferentemente un átomo de cloro, bromo o yodo, más preferentemente un átomo de cloro o bromo y en particular preferentemente un átomo de cloro.

De acuerdo con la invención la reacción se realiza en presencia de una base de la Fórmula V



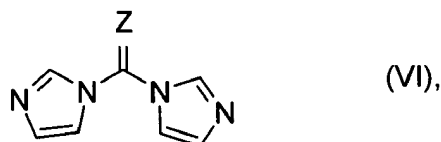
$R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes y son preferentemente independientemente hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, donde  $R^7$  y  $R^9$  juntos también pueden formar un puente de hidrocarburo saturado o insaturado con 3 a 6 átomos de carbono, y

$R^8$  es preferentemente hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono o el radical  $-NR^{10}R^{11}$ , donde los radicales  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o un radical

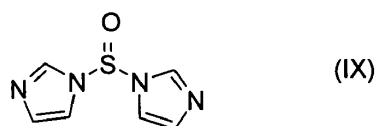
hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, y donde los radicales  $R^6$  y  $R^8$  pueden formar juntos un puente de hidrocarburo con 3 a 6 átomos de carbono.

Entre las posibles amidinas, guanidinas o imidazoles de la Fórmula V hay que mencionar como bases preferidas de acuerdo con la invención: imidazol, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en particular preferentemente imidazol.

La reacción de acuerdo con la invención se realiza además en presencia, es decir, con el empleo de un reactivo de activación seleccionado del grupo de reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol. De este modo, los reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol y 1,1'-tiocarbonildiimidazol se describen mediante la Fórmula VI



donde en el caso de 1,1'-carbonildiimidazol Z significa oxígeno y en el caso de 1,1'-tiocarbonildiimidazol Z significa azufre. El tionildiimidazol tiene la Fórmula IX.



En una modalidad preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o 1,1'-tiocarbonildiimidazol, en particular, preferentemente, en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol.

En las modalidades preferidas de la invención X y  $X^1$  son independiente un átomo de cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de cloro o bromo y en particular preferentemente átomo de cloro. En una modalidad X y  $X^1$  son el mismo átomo de halógeno. El anillo



en el compuesto de la Fórmula I tiene preferentemente al menos 4, más preferentemente al menos 5 átomos anulares y preferentemente hasta 10, más preferentemente hasta 8, aún más preferentemente hasta 6 átomos anulares.  $R^1$  es preferentemente un grupo alquileo opcionalmente sustituido o un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, más preferentemente un grupo alquileo con 3 a 9 átomos de carbono, preferentemente con 3 a 7 átomos de carbono y más preferentemente con 4 o 5 átomos de carbono. Preferentemente,  $R^1$  es un grupo 1,4-butileno.  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, más preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y en particular preferentemente hidrógeno.  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente preferentemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido. Más preferentemente  $R^4$  y  $R^5$  son grupos arilo opcionalmente sustituidos y en particular preferentemente grupos fenilo.

Las sustancias de partida y los reactivos mencionados se pueden emplear con la calidad habitual en el mercado y con purezas de 90 a 100% en peso y, por lo general, no requieren ninguna purificación especial. El tionildiimidazol se prepara utilizando los métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo, a partir de tionilcloruro e imidazol (Takahashi, Shimizu, Ogata, Heterocycles (1985) 1483).

La reacción de acuerdo con la invención se realiza ventajosamente en un disolvente orgánico o una mezcla de

- diferentes disolventes orgánicos. En particular son adecuados los disolventes orgánicos apróticos polares como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida y N-metilpirrolidona o mezclas de estos. Los disolventes mencionados pueden contener agua en pequeñas cantidades y no tienen que emplearse en una forma secada previamente especial. De acuerdo con una modalidad preferida, la reacción se realiza de acuerdo con la invención en dimetilformamida como disolvente. Los disolventes mencionados, preferentemente DMF, se utilizan preferentemente en una cantidad tal que las mezclas de reacción resultantes tengan una concentración de compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II tal como, por ejemplo, endo-nortropina de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso, de preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso (con respecto a la mezcla de reacción).
- La relación de las sustancias de partida a emplear de acuerdo con la invención puede variar considerablemente. Teniendo en cuenta los aspectos económicos, el compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II, por ejemplo, endo-nortropina, y el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, el ácido bencílico, se emplea en una relación molar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, preferentemente en una relación molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. La relación molar del compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II empleado, por ejemplo, endo-nortropina, con relación al compuesto de dihalógeno orgánico de la Fórmula III, por ejemplo, 1,4-dihalógeno butano, se selecciona preferentemente en un intervalo de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.
- La secuencia para la adición de las sustancias de partida y los reactivos mencionados a la mezcla de reacción por lo general no es crítica. Usualmente, el compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II, por ejemplo, endo-nortropina, con el compuesto de dihalógeno orgánico de la Fórmula III, por ejemplo, 1,4-dihalógeno butano, se ponen en contacto en presencia de una base, se calientan aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas a temperaturas de aproximadamente 60 a 100 °C y luego esa mezcla reacciona a aproximadamente 10 a 100 °C con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, ácido bencílico, y el reactivo de activación seleccionado de la Fórmula VI (1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol) o IX (Tionildiimidazol).
- Alternativamente, se puede adicionar también una mezcla compuesta por el reactivo de activación de la Fórmula VI o IX y el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, ácido bencílico, (es decir, el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico activado) al resto de los componentes, que se trataron de la manera antes descrita. Alternativamente, la mezcla de reacción tratada de la manera antes descrita y formada por el compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II, por ejemplo, endo-nortropina, el compuesto de dihalógeno orgánico de la Fórmula III, por ejemplo, 1,4-dihalógeno butano, y la base de la Fórmula V puede reaccionar con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, ácido bencílico y por último adicionar el reactivo de activación de la Fórmula VI y/o IX a 10 - 100 °C.
- De manera sorprendente también es posible reaccionar el compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II, por ejemplo, endo-nortropina, con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, ácido bencílico, y el reactivo de activación de la Fórmula VI o IX a aproximadamente 10 a aproximadamente 100 °C, a continuación adicionar el compuesto orgánico de dihalógeno de la Fórmula III, por ejemplo, 1,4-dihalógeno butano, y la base de la Fórmula V y calentarla aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C.
- Como parte de una modalidad preferida de acuerdo con la invención, el procedimiento se realiza en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol o tionildiimidazol sin la adición separada de una base de la Fórmula V. Como base de la Fórmula V se puede usar en esos casos el imidazol liberado in situ mediante la reacción de 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol o tionildiimidazol con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV empleado, por ejemplo, ácido bencílico, con lo que se ahorra la adición separada de imidazol o de otra base. En ese caso, el compuesto de endo-nortropina de la Fórmula II, por ejemplo, endo-nortropina, con el ácido  $\alpha$ -hidroxicarboxílico de la Fórmula IV, por ejemplo, ácido bencílico, y el reactivo de activación seleccionado de la Fórmula VI o IX reaccionan a aproximadamente 10 a aproximadamente 40 °C, se adiciona el compuesto orgánico de dihalógeno de la Fórmula III, por ejemplo, 1,4-dihalógeno butano, y se calienta aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 °C.
- Las sustancias de partida y los reactivos mencionados también se pueden introducir a la vez en un recipiente de reacción adecuado, por ejemplo, un reactor de flujo o tanque, en sentido de flujo continuo. En cualquier caso, resulta ventajoso proporcionar una mezcla eficaz de los reactivos mencionados, por ejemplo, mediante el empleo de un agitador adecuado.
- Para la realización exitosa del procedimiento de preparación de acuerdo con la invención, no se requiere necesariamente el empleo de un catalizador, sin embargo con este se puede influenciar ventajosamente. En particular, el empleo de catalizadores nucleófilos ha demostrado ser ventajoso. En este sentido, un catalizador preferido de acuerdo con la invención es 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP). Una modalidad preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza, por lo tanto, porque se realiza en presencia de 4-(N,N-dimetilamino)piridina como catalizador.

La reacción de acuerdo con la invención se puede realizar a presión normal. Si se desea, también se puede llevar a cabo a una presión de hasta 200 bar.

5 Puede ser aconsejable llevar a cabo la reacción bajo una atmósfera de gas protector inerte, donde como gas protector se puede utilizar nitrógeno, dióxido de carbono o argón.

10 EL tiempo de reacción depende normalmente de la temperatura de reacción con la que los componentes empleados, es decir, las sustancias de partida y los reactivos reaccionan entre sí. La terminación de la reacción se puede constatar usando los procedimientos habituales, por ejemplo, electroforesis de la zona capilar, cromatografía de intercambio de iones, cromatografía de película delgada o cromatografía líquida de alto rendimiento.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención permite un acceso eficiente y sencillo, desde el punto de vista del procedimiento técnico, a los compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina de la Fórmula I tal como, por ejemplo, el haluro de trospio de la Fórmula Ia. Desde el punto de vista técnico y económico resulta especialmente ventajoso el hecho de que los productos del proceso de acuerdo con la invención se pueden obtener mediante una reacción de una sola fase, es decir, sin que sea necesario un aislamiento y purificación de las fases intermedias. De esa manera se ahorran los costosos medios de purificación y aislamiento y se alcanza un elevado rendimiento. En correspondencia, la realización del procedimiento en una fase, en la que no hay que aislar ningún producto intermedio, es una modalidad preferida del procedimiento de acuerdo con la invención.

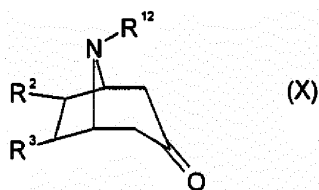
20 El procedimiento de acuerdo con la invención permite, por ejemplo, un acceso opcional al cloruro de trospio, bromuro de trospio o yoduro de trospio, al que posteriormente se le adiciona 1,4-halógeno butano de la Fórmula IIIa. Con el uso de 1,4-dibromo butano o 1,4-diiodo butano se obtiene el bromuro de trospio o yoduro de trospio correspondiente, que si se desea, se puede transformar en cloruro de trospio mediante el uso respectivamente del tratamiento con intercambio de iones adecuado de acuerdo con las enseñanzas de la patente alemana DE 119 44 22. Para preparar cloruro de trospio, otra ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención la representa la posibilidad de utilizar 1,4-dicloro butano que es más ventajoso desde el punto de vista de la seguridad técnica y de rentabilidad.

25 Después de la reacción exitosa, el compuesto de haluro de éster de azoniaspironortropina obtenido puede separarse de la mezcla de reacción como haluro de trospio, preferentemente cloruro de trospio, utilizando un procedimiento tradicional, como por ejemplo mediante extracción o cristalización, o purificación adicional. Para ello, las parejas de base/disolvente adecuadas son en particular aquellas en las que los hidrohaluros correspondientes no deseados permanecen disueltos a la temperatura de filtración, mientras el compuesto de haluro de éster de azoniaspironortropina, como por ejemplo, el haluro de trospio precipita. En una modalidad preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el compuesto de haluro de éster de azoniaspironortropina obtenido de la Fórmula I, por ejemplo, el haluro de trospio de la Fórmula Ia se trata con un disolvente, por ejemplo, con N,N-dimetilformamida, donde el compuesto de haluro de éster de azoniaspironortropina, por ejemplo, el haluro de trospio precipita y el hidrohaluro de la base de la Fórmula V empleada permanece disuelto.

30 De este modo, puede que sea necesario utilizar el disolvente seleccionado en una cantidad de manera que la base de la Fórmula V empleada, preferentemente imidazol o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, no precipite en forma de su hidrohaluro, sino que permanezca disuelta y que de esa manera se pueda separar fácilmente del compuesto de haluro de éster de azoniaspironortropina tal como haluro de trospio. Dependiendo del tipo de disolvente seleccionado para la purificación y de la cantidad empleada, es decir, en dependencia de las concentraciones resultantes del producto o del subproducto a separar, puede ser ventajoso elegir la temperatura de manera tal que el producto del procedimiento precipite y los subproductos no deseados permanezcan disueltos. Un ejemplo preferido en este caso es el hidrocloreto de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en DMF a aproximadamente 0 °C.

35 También se describe un procedimiento para la preparación de compuestos de nortropan-3-ona N-sustituídos. Esos compuestos se pueden convertir en compuestos de endo-nortropina de la Fórmula II, que sirven como sustancias de partida en el procedimiento de acuerdo con la invención para producir compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina de la Fórmula I. Por ejemplo, mediante una primera reacción se puede separar el grupo protector de la amina y en otra reacción el grupo cetona se puede transformar en un grupo hidroxilo. Preferentemente, la separación del grupo protector, que es preferentemente un grupo bencilo, tiene lugar mediante hidrogenólisis, por ejemplo con hidrógeno y un catalizador Pd/C en un disolvente acuoso ácido como la mezcla hidrocloreto de isopropanol/agua. La reducción del grupo cetona tiene lugar preferentemente por medio de hidrógeno en un catalizador de Raney-Nickel en un disolvente acuoso base como una mezcla de isopropanol/agua con hidróxido de sodio y a continuación un tratamiento con toluol. A continuación, el producto obtenido se aísla como base libre preferentemente mediante destilación azeotrópica de una mezcla de disolvente orgánico y un disolvente acuoso como toluol/agua y cristalización.

Por ende, se describe un procedimiento para la preparación de compuestos de nortropan-3-ona de la Fórmula X



donde

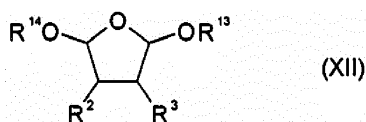
$R^2$  y  $R^3$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, y

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo y un grupo carboxiléster, por la reacción de un compuesto de la Fórmula XI H



donde

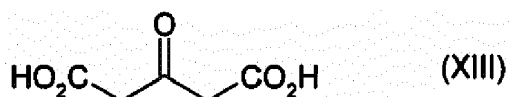
$R^{12}$  tiene el mismo significado que en la Fórmula X, con un compuesto de la Fórmula XII



donde

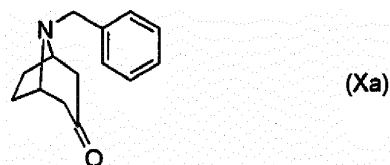
$R^2$  y  $R^3$  tienen respectivamente el mismo significado que en la Fórmula X, y

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido y un grupo arilo opcionalmente sustituido, y ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII

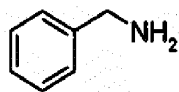


caracterizado porque el ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII se utiliza en la forma de una solución acuosa que tiene un pH mayor que 7.

En particular, se describe un procedimiento para la preparación de 8-bencilnortropan-3-ona (8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona) de la Fórmula Xa

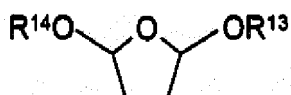


por la reacción de bencilamina de la Fórmula XIa



(XIa)

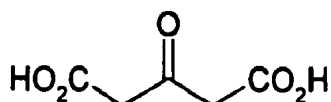
con un compuesto de la Fórmula XIIa



(XIIa)

donde los radicales

$R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes y son respectivamente hidrógeno o un grupo  $C_1$ - a  $C_6$ -alquilo no ramificado o ramificado, y ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII



(XIII)

caracterizado porque el ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII se emplea en forma de solución acuosa con un valor de pH mayor que 7.

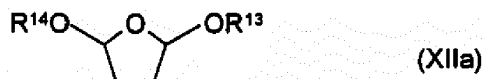
Preferentemente,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, más preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y en particular preferentemente hidrógeno.  $R^{12}$  es preferentemente un grupo protector, que se separa del nitrógeno mediante reducción o tratamiento con base o ácido, preferentemente mediante hidrogenólisis. Los ejemplos de esos grupos protectores son un grupo bencilo, un grupo terc butoxi-carbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo y un grupo acetilo. Preferentemente,  $R^{12}$  es un grupo bencilo. El compuesto de nortropan-3-ona de la Fórmula X es preferentemente 8-bencilnortropan-3-ona (8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona).

El ácido de 1,3-acetoncarbonylo se emplea en forma de solución acuosa con un valor de pH mayor que 7, es decir, en forma completa o parcialmente disuelto, preferentemente en forma completamente disuelto en agua o una mezcla de agua y disolventes orgánicos que se puedan mezclar al menos parcialmente con agua, como por ejemplo, metanol o etanol y una base soluble en agua.

Así, las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de calcio, preferentemente hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, en particular preferentemente hidróxido de sodio. Las bases mencionadas se pueden emplear en forma pura o mezcladas entre sí. La base seleccionada se emplea en una cantidad suficiente como para desprotonar los dos grupos de ácido carboxílico del ácido 1,3-acetonadicarboxílico empleado y además llevar el valor de pH de la solución acuosa del ácido 1,3-acetonadicarboxílico a un valor mayor que 7, es decir, a un valor de pH alcalino. Preferentemente, el ácido 1,3-acetonadicarboxílico se emplea en forma acua disuelto en hidróxido de sodio, solución de hidróxido de litio o solución de hidróxido de potasio, en particular preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, usualmente con una concentración de hidróxido de metal alcalino de aproximadamente 3 mol/l a aproximadamente 7 mol/l, de preferencia aproximadamente 4 mol/l a aproximadamente 6 mol/l. Las soluciones acuosas resultantes de ácido 1,3-acetonadicarboxílico o el carboxilato correspondiente tienen usualmente un valor de pH de aproximadamente 7 a 14, de preferencia aproximadamente 10 a 14.

El ácido 1,3-acetonadicarboxílico a reaccionar se encuentra en la solución acuosa con un valor de pH mayor que 7 en forma completamente desprotonada, es decir, en forma de sus dianiones de dicarboxilato. La concentración del ácido 1,3-acetonadicarboxílico a convertir o sus dianiones en las soluciones alcalinas mencionadas no es crítica y puede variar en un amplio intervalo, sin embargo, usualmente es de aproximadamente 1 a 5, de preferencia aproximadamente 2 a 3 mol/l.

Como otra sustancia de partida para la realización del procedimiento se usa una amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y un compuesto de la Fórmula XII, preferentemente un compuesto de la Fórmula XIIa



donde los radicales  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes, preferentemente iguales y significan respectivamente hidrógeno o un grupo  $C_1$ - a  $C_6$ -alquilo no ramificado o ramificado. Por grupos  $C_1$ - a  $C_6$ -alquilo de cadena recta o ramificada se entienden los radicales alquilo de cadena recta o ramificada con uno a 6 átomos de carbono, como por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, en particular preferentemente un grupo metilo o etilo y muy en particular preferentemente un grupo metilo. Un compuesto preferido de acuerdo con la invención particularmente de la Fórmula XII es por consiguiente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano de la Fórmula XIIb.



También se pueden emplear compuestos de la Fórmula XII, en particular compuestos de la Fórmula XIIa, en los que uno de los radicales  $R^{13}$  y  $R^{14}$  o ambos radicales significan hidrógeno.

Los compuestos mencionados de las Fórmulas XI y XII, en particular los compuestos de las Fórmulas XIa y XIIa, se pueden emplear respectivamente como tales o en forma de soluciones, preferentemente en forma de soluciones acuosas. Como posibles disolventes se deben mencionar también aquí el agua o mezcla de agua y disolventes diluibles al menos parcialmente en agua, como se describió anteriormente.

Preferentemente, la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se emplean en forma de una solución acuosa con un valor de pH menor que 7. Como disolvente para la preparación de esas soluciones se pueden usar soluciones acuosas de ácidos orgánicos o inorgánicos, en particular ácido clorhídrico acuoso (cloruro de hidrógeno) o ácido fosfórico o soluciones acuosas de ácidos carboxílicos como por ejemplo ácido acético.

Preferentemente, la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se emplean en forma de una solución acuosa que contiene cloruro de hidrógeno. En particular preferentemente, las sustancias de partida mencionadas se emplean en forma de una solución de ácido clorhídrico.

En el empleo de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, en forma de una solución acuosa con un valor de pH menor que 7, es decir, en forma de una solución ácida, la amina de la Fórmula XI como la bencilamina está presente usualmente en forma protonizada, por ejemplo en una solución clorhídrica acuosa en forma de cloruro de hidrógeno.

Las sustancias de partida mencionadas se pueden emplear, en correspondencia con la estequiometría de la reacción que le sirve de base, en una relación casi equimolar, donde uno o dos componentes de la reacción también se pueden emplear opcionalmente ligeramente en defecto o en exceso. Preferentemente, las sustancias de partida del ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII se emplean en una relación molar de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:0,6:1,2, de preferencia aproximadamente 1:0,7:1,1 con respecto a la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y al compuesto de la Fórmula XII, preferentemente al compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano.

Para llevar a cabo la reacción, el ácido 1,3-acetonadicarboxílico a emplear se pone en contacto en forma de una solución acuosa con un valor de pH mayor que 7 con las otras dos sustancias de partida, o sea, la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y se obtiene una mezcla de reacción.

El valor de pH de la mezcla de reacción así obtenida puede variar generalmente en un amplio intervalo. Usualmente, la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, es decir, con un valor de pH de la mezcla de reacción menor que 7, preferentemente con un valor de pH de la mezcla de reacción de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en particular preferentemente con un valor de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 y en particular preferentemente con un valor de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Con el uso de ácido 1,3-acetonadicarboxílico en forma de una solución acuosa con un valor de pH mayor que 7, esto ocurre, por ejemplo, mediante el empleo de una amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, en forma de una solución acuosa con un valor de pH menor que 7, es decir, en forma de una solución ácida.

Usualmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100 °C, de preferencia aproximadamente 10°C a 40 °C. La reacción se puede realizar bajo presión normal. Si se desea, también se puede trabajar a una presión de hasta 200 bar.

Se puede influir ventajosamente en la reacción mediante la selección adecuada de las condiciones de reacción. Para ello puede ser ventajoso, en particular, poner en contacto entre sí o mezclar de manera apropiada el reactivo o las sustancias de partida. La reacción se puede llevar a cabo de manera continua o discontinua, es decir, las sustancias de partida se ponen en contacto entre sí o se mezclan de una sola vez o se mezclan paulatinamente, o sea, distribuidas en un período de tiempo más prolongado.

Así, por ejemplo, la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico a emplear se puede colocar en un recipiente de reacción adecuado, por ejemplo en un tanque agitado, y el resto de los reactivos, la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano se puede adicionar o dosificar en forma disuelta durante un período de tiempo más prolongado. Alternativamente, la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano se pueden colocar en forma sólida o disuelta, en un recipiente de reacción adecuado y adicionar o dosificar la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico a emplear con un valor de pH mayor que 7. En otra modalidad del procedimiento, la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico con un valor de pH mayor que 7 y los otros reactivos se introducen en paralelo, preferentemente distribuidos en un período de tiempo más prolongado, en un recipiente de reacción adecuado. En cualquier caso, resulta ventajoso proporcionar una mezcla eficaz de los reactivos, por ejemplo, mediante el uso de un agitador adecuado.

Un procedimiento preferido se caracteriza porque una solución acuosa de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico con un valor de pH mayor que 7 se ponen en contacto entre sí de manera que la solución acuosa de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, se colocan en un recipiente de reacción y la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII se dosifica manteniendo la mezcla de reacción. Preferentemente, se emplea una solución acuosa de ácido clorhídrico de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano.

Otro procedimiento preferido se caracteriza porque una solución acuosa de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y la solución acuosa de ácido 1,3-acetonadicarboxílico de la Fórmula XIII se ponen en contacto entre sí de manera que se dosifican en un recipiente de reacción conservando una mezcla de reacción. Para ello, las sustancias de partida se ponen en contacto entre sí de manera continua o en porciones distribuidas en un período de tiempo más prolongado. Resulta especialmente ventajoso usar una solución acuosa de la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y del compuesto de la Fórmula XII, preferentemente del compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, con un valor de pH menor que 7. Preferentemente se emplea una solución acuosa de ácido clorhídrico de las sustancias de partida mencionadas.

Mediante la selección adecuada de las condiciones de reacción se logra organizar de manera bien manejable desde el punto de vista técnico la liberación de grandes cantidades de dióxido de carbono gaseoso que tiene lugar durante la reacción. Por ejemplo, si el ácido 1,3-acetonadicarboxílico a reaccionar se introduce de manera continua o en porciones distribuidas en un período de tiempo más prolongado en la cantidad total suministrada de los otros reactivos, se puede controlar la velocidad de liberación del subproducto gaseoso. Algo similar ocurre con la adición simultánea de las sustancias de partida, si las condiciones de reacción se eligen de manera que los reactivos a agregar simultáneamente reaccionen inmediatamente, al menos en su mayoría, y de esa manera se logra una liberación continua del subproducto gaseoso de dióxido de carbono. Ello ocurre en particular, en el caso de que las condiciones de reacción, en particular el

valor de pH de las soluciones acuosas empleadas, se elija de manera que la mezcla de reacción obtenida mediante la puesta en contacto de las sustancias de partida, tenga un valor de pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, en particular de preferencia aproximadamente 2 a aproximadamente 5 y en particular de preferencia aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

Ventajosamente, una solución de ácido 1,3-acetonadicarboxílico en hidróxido de sodio se puede dosificar en ácido clorhídrico de forma paralela a la amina de la Fórmula XI, preferentemente bencilamina, y el compuesto de la Fórmula XII, preferentemente el compuesto de la Fórmula XIIa, más preferentemente 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, de manera que se logre mantener constante un valor de pH de 3,5 durante la reacción. Inmediatamente después de que tenga lugar la adición de la solución ácida, se puede adicionar el resto de la solución de ácido de 1,3-acetonadicarboxílico.

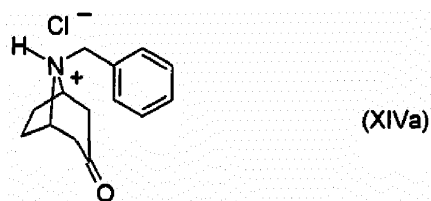
Usualmente, el tiempo de reacción depende generalmente de la cantidad de los componentes utilizados y la salida de gas máxima posible. La finalización de la reacción se puede determinar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía en capa fina o HPLC.

Después que la reacción tiene lugar exitosamente, se agrega ventajosamente a la solución de reacción una solución base, por ejemplo, de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, de manera que se obtenga una mezcla que contiene el producto del procedimiento de la Fórmula X, preferentemente de la Fórmula Xa, que tiene un valor de pH en el intervalo de aproximadamente 7 a 14, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 9 a aproximadamente 11.

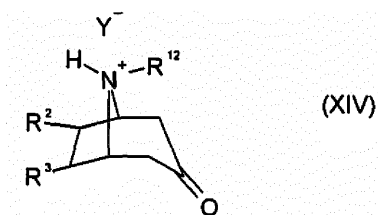
Para el aislamiento, el compuesto de nortropan-3-ona de la Fórmula X obtenido, por ejemplo la 8-bencilnortropan-3-ona, se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento común, por ejemplo, mediante extracción. Para la extracción son adecuados los hidrocarburos aromáticos, alifáticos saturados y insaturados, ramificados o no ramificados con aproximadamente 5 a aproximadamente 12 átomos de carbono, en particular toluol, pentano, hexano, heptano y acetato de etilo, muy en particular acetato de etilo. Además son adecuados los éteres alifáticos con aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos de carbono, por ejemplo, dietiléter o metil-terbutiléter y disolventes hipercríticos, como por ejemplo dióxido de carbono, propano o butano. La cantidad de disolvente agregado para la extracción, preferentemente del acetato de etilo agregado, de manera general no es crítica. Usualmente, la relación volumétrica del disolvente orgánico con respecto al agua es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1:1, de preferencia aproximadamente 0,25:1.

El producto puro obtenido mediante la extracción en fase orgánica puede ser secado por un especialista utilizando los procedimientos conocidos. Ventajosamente, se lleva a cabo un secado azeotrópico de la fase orgánica en presencia de un alcohol o un éster como cosolvente, preferentemente metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, en particular acetato de etilo. El compuesto de la Fórmula X obtenido en forma de amina libre se puede convertir a continuación mediante tratamiento con un ácido en su sal de adición ácida correspondiente.

Preferentemente, el compuesto de nortropan-3-ona obtenido de la Fórmula X, por ejemplo, 8-bencilnortropan-3-ona, se trata con un haluro de hidrógeno, preferentemente cloruro de hidrógeno, por ejemplo, en forma de una solución acuosa como ácido clorhídrico acuoso o una solución alcohólica del haluro de hidrógeno, preferentemente una solución isopropanólica como HCl isopropanólico, y se aísla en forma de un compuesto de hidrohaluro de nortropan-3-ona, por ejemplo, en forma de hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona de la Fórmula XIVa.



En consecuencia, se describe también un procedimiento para la preparación de compuestos de hidrohaluro de nortropan-3-ona de la Fórmula XIV



donde

$R^2$  y  $R^3$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido,

$R^{12}$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo y un grupo carboxiléster, y

Y es un átomo de halógeno,

mediante la preparación de un compuesto de nortropan-3-ona de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y posterior tratamiento del compuesto de nortropan-3-ona así preparado con un haluro de hidrógeno.

Se describe, en particular, un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona mediante la preparación de 8-bencilnortropan-3-ona de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y posterior tratamiento de la 8-bencilnortropan-3-ona así preparada con cloruro de hidrógeno.

Preferentemente,  $R^2$  y  $R^3$  independientemente son hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, más preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y en particular preferentemente hidrógeno.  $R^{12}$  es preferentemente un grupo protector, que se puede separar del nitrógeno mediante reducción o mediante tratamiento con base o ácido, preferentemente mediante hidrogenólisis. Los ejemplos de esos grupos protectores son un grupo bencilo, un grupo terbutoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo y un grupo acetilo. Preferentemente  $R^{12}$  es un grupo bencilo. El compuesto de nortropan-3-ona de la Fórmula X es preferentemente 8-bencilnortropan-3-ona.

Preferentemente, el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, en particular preferentemente cloruro de hidrógeno, y en correspondencia, el compuesto de hidrohaluro de nortropan-3-ona de la Fórmula XIV es preferentemente un compuesto de hidrocloreto de nortropan-3-ona, hidrobromuro de nortropan-3-ona o hidroyoduro de nortropan-3-ona, en particular preferentemente un compuesto de hidrocloreto de nortropan-3-ona.

Si se desea realizar una purificación adicional, el sólido de la Fórmula XIV, preferentemente de la Fórmula XIVa, se puede suspender y agitar en un alcohol, por ejemplo, en metanol. Posteriormente, la sustancia principal puede separarse mediante un procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante filtración de los subproductos que eventualmente puedan quedar disueltos en el metanol agregado. Después de un nuevo cambio de disolvente, preferentemente por un alcohol superior, preferentemente propanol, isopropanol o butanol, en particular preferentemente isopropanol, se puede aislar el compuesto de nortropan-3-ona, por ejemplo, 8-bencilnortropan-3-ona, en forma de sus hidrohaluros de la Fórmula XIV, preferentemente en forma del hidrocloreto de la Fórmula XIVa, con muy buen rendimiento y pureza.

Mediante este procedimiento, la preparación de compuestos de nortropan-3-ona de la Fórmula X, por ejemplo, 8-bencilnortropan-3-ona, o sus sales de adición ácidas, como por ejemplo el hidrocloreto tiene lugar en condiciones de procedimiento y de seguridad técnica ventajosas, que se destacan en particular por la liberación paulatina y controlada del dióxido de carbono gaseoso que se desprende como consecuencia de la reacción. Esto es de mayor significado en particular para conversiones a escala técnica.

El producto del procedimiento se obtiene con mayor rendimiento y mayor pureza, donde los subproductos que se forman se pueden separar fácilmente mediante un procedimiento sencillo y sin pérdida del producto principal. Los compuestos obtenidos de nortropan-3-ona de la Fórmula X, en particular la 8-bencilnortropan-3-ona, y en particular el hidrohaluro de la Fórmula XIV liberado de ella, preferentemente el hidrocloreto de la Fórmula XIVa, son muy adecuados como sustancia de partida o producto intermedio para preparar sustancias farmacéuticamente activas tales como los compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina de la Fórmula I, en particular haluro de trospio. Se debe ser especialmente exigente en cuanto a la pureza y el espectro de subproductos.

El término "grupo alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo univalente ramificada o no ramificada saturada con preferentemente 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos son los grupos tales como los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terbutilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

El término "grupo alquilenilo" se refiere a un radical bivalente de una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada saturada con preferentemente 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ejemplos de ese concepto son los grupos tales como grupo metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), grupo etileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), los isómeros de propileno (como  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ) y similares.

El término "grupo alquenilo" se refiere a un radical univalente de una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada saturado con preferentemente 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y con 1 a 6, preferentemente un enlace covalente. Preferentemente,

los grupos alquenilo comprenden los grupos etenilo o vinilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-propileno o alilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), isopropileno ( $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ), biciclo[2.2.1]hepteno y similares. Si el grupo alquenilo está enlazado a un átomo de nitrógeno, el enlace covalente no puede estar en la posición alfa con respecto al átomo de nitrógeno.

- 5 El término "grupo alquenileno" se refiere a un radical bivalente de una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada saturado con preferentemente 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y con 1 a 6, preferentemente un enlace covalente.
- 10 El término "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico con 3 a 20 átomos de carbono y un solo anillo cíclico o varios anillos condensados. Tales grupos cicloalquilo comprenden por ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares o estructuras con múltiples anillos tales como los grupos adamantanilo y biciclo[2.2.1]heptano o un grupo alquilo cíclico, en el que está condensado un grupo arilo, como un grupo indano y similares.
- 15 El término "grupo heterocíclico" se refiere a un grupo saturado o parcialmente insaturado con un solo anillo o varios anillos condensados, que tiene en el anillo 1 a 40 átomos de carbono y 1 a 10 heteroátomos, preferentemente 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de azufre, átomos de fósforo y/o átomos de hidrógeno.
- 20 El término "grupo arilo" se refiere a un grupo carboxílico aromático con 6 a 20 átomos de carbono y un solo anillo (como un grupo fenilo) o varios anillos (como un grupo bifenilo) o varios anillos condensados (anelido) (tales como los grupos naftilo, antrilo, tetrahidronaftilo, indano y similares). Los grupos arilo preferidos comprenden los grupos fenilo y naftilo.
- 25 El término "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo aromático (es decir, un grupo insaturado), que tiene dentro de la menos un anillo 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de átomo de oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 30 El término "grupo acilo" se refiere a un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , donde R se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 35 El término "grupo carboxiléster" se refiere a un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , donde R se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.
- El término "átomo halogenado" o "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 40 El término "radical hidrocarburo" se refiere a un grupo univalente de átomos de hidrógeno y hidrógeno. Los radicales de hidrocarburo pueden ser de cadena recta o ramificados, pueden contener estructuras anulares y pueden ser saturados o insaturados. Preferentemente, los radicales de hidrocarburo tienen 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales de hidrocarburo son los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo, y combinaciones de un puente de hidrocarburo y un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y arilo.
- 45 El término "puente de hidrocarburo" se refiere a un grupo bivalente de átomos de carbono y hidrógeno. Los puentes de hidrocarburo pueden ser de cadena recta o ramificados, pueden contener estructuras anulares y pueden ser saturados o insaturados. Preferentemente, los puentes de hidrocarburo tienen 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de puentes de hidrocarburo son los grupos alquilenilo, alquenileno, alquinileno, cicloalquilo bivalente y arilo bivalente y combinaciones de ellos.
- 50 "Opcionalmente" significa, que el hecho descrito a continuación o la circunstancia descrita a continuación pueden o no ocurrir y que la descripción comprende casos en los que el hecho o la circunstancia ocurren y casos en los que no ocurren.
- 55 El término "sustituido" en relación con un compuesto, un grupo o un radical, significa que en el compuesto, el grupo o el radical uno o varios átomos de hidrógeno son sustituidos respectivamente por un sustituto. Preferentemente, un compuesto sustituido, un grupo sustituido o un radical sustituido tienen 1, 2, 3, 4 o 5 sustitutos, más preferentemente 1, 2 o 3 sustitutos. Preferentemente, esos sustitutos son independientemente seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarboniloamino, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro,  $-\text{SO}-$ alquilo,  $-\text{SO}-$ arilo,  $-\text{SO}-$ heteroarilo,  $-\text{SO}_2-$ alquilo,  $-\text{SO}_2-$ arilo y  $-\text{SO}_2-$ heteroarilo. Si la definición no lo limita de otra manera, todos los sustitutos pueden ser de nuevo sustituidos
- 60

opcionalmente por 1, 2 o 3 sustitutos, seleccionados de los grupos alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno,  $\text{CF}_3$ -, amino, amino sustituido, ciano y  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ , donde R es un grupo alquilo, arilo o heteroarilo y n tiene el valor 0, 1 o 2. Preferentemente, un compuesto sustituido, un grupo sustituido o un radical sustituido tienen 1, 2 o 3 sustitutos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo y arilo.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin limitarla en ningún sentido:

### Ejemplo 1:

1,4-dicloro butano (52,4 g, 0,4 mol) y DMF (100 ml) se colocaron en un recipiente de reacción a 80 °C y se adicionó una solución de endo-nortropina (25,5 g, 0,2 mol), y DBU (88,8 g, 0,3 mol) en N,N-dimetilformamida (DMF, 150 ml) en un período de 1 hora y la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 hora a 80°C.

1,1'-carbonildiimidazol (48,6 g) y DMF (100 ml) se colocaron en un segundo recipiente de reacción y se agregó una solución de ácido bencílico (69,2 g, 0,3 mol) en DMF (150 ml) a una temperatura de 20 °C en un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 20°C.

N,N-dimetilaminopiridina (2,5 g, 0,02 mol) y la suspensión de ácido imidazol bencílico preparada como se describió anteriormente se agregó a 80°C en un período de 5 min a la mezcla de reacción de 1,4-dicloro butano y endo-nortropina y la mezcla resultante se continuó agitando durante 1 hora a 80°C.

La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se filtró y el residuo del filtro amarillo se lavó dos veces con 50 ml DMF cada vez y dos veces con 100 ml de acetona cada vez. La torta filtrada se secó con nitrógeno y se obtuvieron 82,6 g de cloruro de trospio puro en forma de un sólido incoloro.

77 g del producto puro se disolvieron en 535 ml de n-propanol y 5 ml de una solución 5 - 6 molar de HCl en isopropanol a una temperatura de 90 °C. Después de la filtración, la solución se enfrió a 0°C. La torta filtrada se lavó de nuevo dos veces con 100 ml de acetona y se secó a 50 °C y 30 mbar durante 12 horas. Se obtuvo cloruro de trospio (61,2 g, 78%) en forma de un sólido incoloro.

### Ejemplo 2:

1,4-dicloro butano (5,24 g, 40 mmol) y DMF (10 ml) se calentaron a 80 °C en nitrógeno y se suministró endo-nortropina (2,55 g, 20 mmol) en gotas y DBU (4,57 g, 30 mmol) disueltos en DMF (15 ml). Después de una hora se enfrió a 20 °C, se agregó ácido bencílico (6,92 g, 30 mmol) y CDI (4,86 g, 30 mmol), se agitó durante una hora, se agregó DMAP (250 mg, 2 mmol) y se calentó durante una hora a 80 °C. Durante el enfriamiento a 0 °C el producto principal cristalizó, se filtró, se lavó con DMF (2 x 5 ml) y acetona (2 x 10 ml) y se secó en una corriente de nitrógeno. Se obtuvo cloruro de trospio puro (7,1 g, 82,2%ig, 68%) en forma de un sólido cristalino casi incoloro.

### Ejemplo 3:

Preparación de la solución 1: 365,3 g de ácido 1,3-acetonadicarboxílico se disolvieron con enfriamiento en baño de hielo en 1050 g de hidróxido de sodio 5 molar.

Preparación de la solución 2: En 1150 ml de agua completamente desalinizada se disolvieron 626,5 g de ácido clorhídrico al 32% y 187,5 g de bencilamina. A esa solución se agregaron 363,8 g de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano. Esa mezcla se agitó durante media hora a temperatura ambiente.

La solución 2 y la solución 1 se introdujeron en paralelo durante un período de tres horas en un reactor de volumen de 4 l con agitación. Para ello, la solución 2 se introdujo continuamente en el reactor y la solución 2 se dosificó de manera que el valor de pH de la mezcla de reacción originada fuera de 3,5 +/- 0,1 durante todo el tiempo de la adición. Después de tres horas de adición, el resto se adicionó a la solución 1 en un período de 10 minutos. A continuación, las suspensiones de reacción obtenidas se agitaron durante dos horas.

Durante esa adición, se observó la liberación continua de dióxido de carbono con un retraso de aproximadamente 10 minutos. En total durante la reacción se liberaron aproximadamente 20 litros de dióxido de carbono.

Como resultado de ello, la solución basificó hasta un valor de pH de 10 mediante la adición de hidróxido de sodio. Para la extracción del producto principal como amina libre se adicionaron 300 ml de una solución de salmuera, y 500 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrajo con 250 ml de acetato de etilo. Las fases

orgánicas combinadas se mezclaron con 1000 ml de acetato de etilo, que posteriormente se volvieron a separar mediante destilación azeotrópica disminuyendo la presión (35°C, 120 mbar).

5 A continuación, la solución orgánica se trató con 650 ml de isopropanol y se enfrió a 0°C. Para aislar el producto se disminuyó el valor de pH mediante la adición de 330 g de solución 5-6 molar de HCl isopropanólica. Se obtuvo hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona en forma de un sólido, que se pudo aislar mediante filtración. El producto obtenido tiene un contenido de hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona de 75% en peso.

10 Para la purificación adicional, el sólido aislado aún mojado con el disolvente se suspendió en 3570 g de metanol. A continuación se eliminó la parte sólida mediante filtración utilizando un medio auxiliar de filtración y finalmente se llevó a cabo un cambio de disolvente de metanol a isopropanol y se aisló el hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona como un sólido. Se obtuvieron 302 g de hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona con un contenido de 99% en peso correspondiente a un rendimiento de 69%.

15 Ejemplo 4:

En un recipiente de fondo redondo de un volumen de 2 L se colocaron 460 g de agua, 250 g de ácido clorhídrico al 32%, 75,2 g de bencilamina y 145,2 g de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Como resultado de ello en un período de 45 minutos se agregaron 336 ml de una solución de 146 g de ácido 20 1,3-acetonadicarboxílico y 420 g de una hidróxido de sodio 5 molar y el valor de pH aumentó a 1.

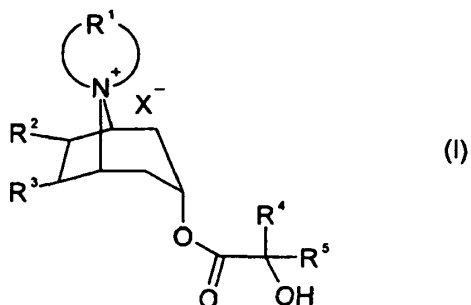
Distribuidos en tres horas se agregaron luego 130 ml de una mezcla de 146 g de ácido 1,3-acetonadicarboxílico y 420 g de una hidróxido de sodio 5 molar. El valor de pH aumentó a 4,8. Durante ese aumento del valor de pH se produjo la liberación del dióxido de carbono. A continuación, esa mezcla se agitó durante otras dos horas a temperatura ambiente. 25 Se obtuvo así un valor de pH de 6,1. Posteriormente, la solución se basificó mediante la adición de hidróxido de sodio a un valor de pH de 10. Para la extracción del producto principal como amina libre se agregaron 120 ml de salmuera, y 200 ml de acetato de etilo.

Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. A continuación, 30 el acetato de etilo se eliminó a presión normal y se sustituyó por metanol. Se ajustó a un valor de pH de menos de 3 mediante la adición de 80 g de ácido clorhídrico al 32%. la agitación continuó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente y se separó la impureza mediante filtración. El filtrado se aclaró con otros 980 ml de metanol y se trató con 100 g de carbón activado. Después de una nueva filtración, el disolvente de metanol se reemplazó con isopropanol y el sólido resultante se aisló mediante filtración.

35 Finalmente, este se volvió a lavar dos veces con isopropanol. Se obtuvieron 126,2 g de hidrocloreto de 8-bencilnortropan-3-ona con un contenido de 96% en peso correspondiente a un rendimiento de 72%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar compuestos de haluro de éster de azoniaspironortropina de la Fórmula I

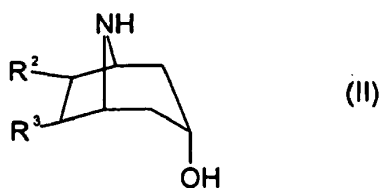


X es un átomo de halógeno

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en grupo alquileo opcionalmente sustituido, grupo alquenileno opcionalmente sustituido y el grupo -R-Z-R-, donde cada R es independientemente un enlace covalente, un grupo alquileo opcionalmente sustituido o un grupo alquenileno opcionalmente sustituido, donde ambos grupos R no pueden ser a la vez un enlace covalente, y Z es un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, grupo alquilo opcionalmente sustituido y grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alquilo opcionalmente sustituido, grupo alquenilo opcionalmente sustituido, grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y grupo heteroarilo opcionalmente sustituido,

mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula II



donde

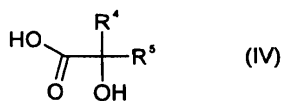
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I, con un compuesto de la Fórmula III



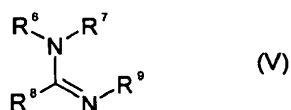
donde

X y R<sup>1</sup> respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I, y X<sup>1</sup> es un átomo de halógeno,

y con un compuesto de la Fórmula IV



donde  
 $R^4$  y  $R^5$  respectivamente tienen el mismo significado que en la Fórmula I,  
 en presencia de una base de la Fórmula V



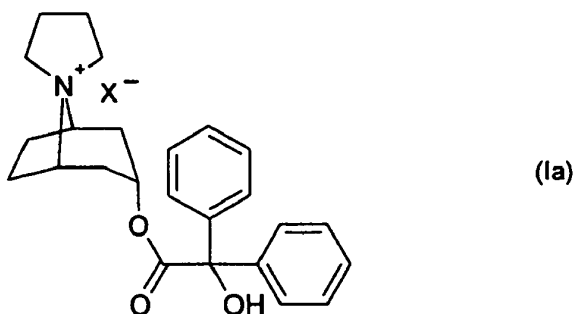
donde

$R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, donde  $R^7$  y  $R^9$  juntos pueden formar también un puente de hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, y

$R^8$  es hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido o el radical  $-NR^{10}R^{11}$ , donde los radicales  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado opcionalmente sustituido, donde los radicales  $R^6$  y  $R^8$  juntos también pueden formar un puente de hidrocarburo opcionalmente sustituido,

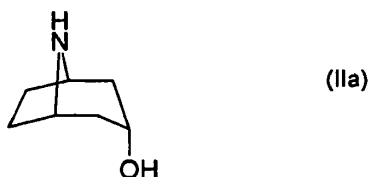
y en presencia de al menos un reactivo de activación seleccionado del grupo de los reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**  $R^1$  es un grupo 1,4-butileno.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque**  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**  $R^4$  y  $R^5$  son respectivamente un grupo fenilo.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** X y  $X^1$  son respectivamente un átomo de cloro.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de haluro de trospio de la Fórmula Ia



donde  
 X es cloro, bromo o yodo,

por la reacción de endo-nortropina de la Fórmula IIa



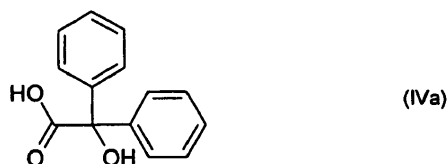
con 1,4-dihalobutano de la Fórmula IIIa



donde

X en cada caso tiene el mismo significado que en la Fórmula Ia y con ácido bencílico de la Fórmula IVa

20



en presencia de una base de la Fórmula Va



en la que los radicales

45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser iguales o diferentes e independientemente representan hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, donde R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden igualmente formar un puente de hidrocarburo saturado o insaturado con 3 a 6 átomos de carbono, y

50 R<sup>8</sup> es hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono o el radical -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, donde los radicales R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o un radical hidrocarburo saturado o insaturado con 1 a 4 átomos de carbono, y donde los radicales R<sup>6</sup> y R<sup>8</sup> pueden formar juntos un puente de hidrocarburo con 3 a 6 átomos de carbono,

55 y en presencia de al menos un reactivo de activación seleccionado del grupo de los reactivos de activación 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tionildiimidazol.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** como la base de la Fórmula V o Va se usa imidazol o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** como la base de la Fórmula V o Va se usa imidazol.
- 5 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** el imidazol utilizado se forma in situ como producto de reacción del reactivo de activación introducido con del compuesto de la Fórmula IV o IVa.
- 10 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** la reacción se realiza en N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-Metilpirrolidona o mezclas de los mismos como disolventes.
11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** el compuesto de la Fórmula II o IIa está presente en la mezcla de reacción en una concentración en el intervalo de 5 a 30% en peso.
- 15 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** el procedimiento se realiza en forma de un procedimiento de una sola fase y no se aísla ningún producto intermedio.
13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en presencia de 4-(N,N-dimetilamino)piridina como catalizador.
- 20 14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** el compuesto obtenido de la Fórmula I o Ia se trata con un disolvente, en el cual el compuesto de la Fórmula I o Ia precipita y el hidrohaluro de la base de la Fórmula V o Va introducido se mantiene disuelto.
- 25 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado porque** se usa la N,N-dimetilformamida como disolvente.