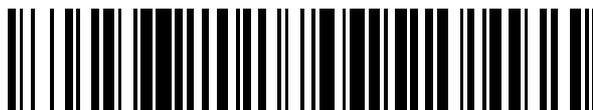


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 810**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10757544 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2477991**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos azabicíclicos**

30 Prioridad:

**17.09.2009 US 243477 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.07.2015**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)**

**50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**AMBHAIKAR, NARENDRA BHALCHANDRA;  
BEAR, BRIAN RICHARD;  
FANNING, LEV T. D.;  
HUGHES, ROBERT y  
LITTLER, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 540 810 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).

**Proceso para preparar compuestos azabíclicos****Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADASCAMPO TECNICO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos azabíclicos que son útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticos y sales de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los 7-azabíclico[2.2.1]heptanos son intermediarios útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticos y sales de los mismos. Por ejemplo, ver las patentes U.S. Nº 6.117.889 y 6.060.473, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

20 El Canadian Journal of Chemistry, 48, 2065 (1970) describe la síntesis de 7-azabíclico[2.2.1]heptano usando varias estrategias sintéticas representadas en los Esquemas 1 y 2. El Esquema 1 describe un grupo protector de tosilo en el hidroxilo donde el anillo bíclico está formado como la sal HCl de la función amina. La función amina estaba antes en el Esquema sintético protegida por un grupo carbobenzoxi. En el Esquema 2 el anillo bíclico está forma con el grupo protector de mesilo en el hidroxilo y la sal HCl de la amina. La amina libre se obtiene en un procedimiento de dos pasos a partir de la amina protegida por acetilo.

25 RESUMEN DE LA INVENCION

Los que se divulga en la presente es un proceso para preparar compuestos azabíclicos que son intermediarios útiles para preparar compuestos farmacéuticos y sales de los mismos.

30 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIONDefiniciones

35 Los compuestos y procesos divulgados en la presente incluyen los descritos de manera general anteriormente, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies divulgadas en la presente. Como se usan en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique lo contrario.

El término "modular" como se usa en la presente significa aumentar o disminuir una cantidad medible.

40 Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 7º Ed. Adicionalmente, los principios generales que química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, los contenidos completos de los cuales se incorporan en la presente por referencia.

45 Como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como se ilustran de manera general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies particulares de la presente invención. se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado.

50 A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferiblemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40º C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

65 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también se pretende que incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastoméricas y geométricas (o

conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones en R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de enlace doble (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención.

5 A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención.

10 Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también se pretende que incluyan compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono <sup>13</sup>C- o <sup>14</sup>C-enriquecido están dentro del ámbito de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Dichos compuestos, particularmente los compuestos que contienen átomos de deuterio, pueden mostrar propiedades metabólicas modificadas.

15 En un aspecto, la invención incluye un proceso para preparar el Compuesto 7,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende poner en contacto trans-4-aminociclohexanol con anhídrido Boc para producir un compuesto de fórmula A



poner en contacto un compuesto de fórmula A con cloruro de metanosulfonilo para producir un compuesto de fórmula B



poner en contacto un compuesto de fórmula B con ácido trifluoroacético para producir un compuesto de fórmula C

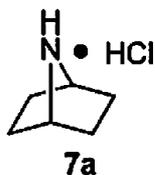


60 y poner en contacto un compuesto de fórmula C con hidróxido para producir un compuesto de fórmula 7.

65

En algunas realizaciones, la invención incluye un método para producir un compuesto de fórmula 7a,

5



10 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 8 con ácido clorhídrico.

En una realización, el trans-4-aminociclohexanol se pone en contacto con anhídrido Boc en presencia de un solvente y opcionalmente en presencia de una base.

15 En otra realización, el solvente comprende agua, diclorometano, THF, 2-metiltetrahidrofurano, etanol, metanol, isopropanol, DMF, DMSO o combinaciones de los mismos.

En una realización, el solvente es una mezcla.

20 En una realización adicional, el solvente es una mezcla que comprende agua y diclorometano.

En una realización, hay presente una base y la base comprende bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o combinaciones de los mismos.

25 En otra realización, se pone en contacto un compuesto de fórmula A con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un solvente y opcionalmente en presencia de una base.

En una realización, el solvente comprende tetrahidrofurano.

30 En otra realización, hay presente una base y la base comprende una base amina terciaria.

En una realización adicional, la base es trietilamina.

35 En una realización, el compuesto de fórmula B se pone en contacto con ácido trifluoroacético en presencia de un solvente.

En una realización adicional, el solvente es diclorometano.

40 En otra realización, el compuesto de fórmula B se pone en contacto con ácido trifluoroacético bajo condiciones aseptadas.

En una realización, el compuesto de fórmula C se pone en contacto con hidróxido en presencia de un solvente.

45 En una realización adicional, el hidróxido está presente como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y el solvente comprende agua.

En una realización, el proceso comprende además la destilación de la mezcla de la reacción y la recuperación de un compuesto de fórmula 7 en una forma pura.

50

En una realización, el proceso comprende además recristalizar el Compuesto 7a a partir de acetonitrilo.

En otra realización, el proceso comprende además recristalizar el Compuesto 7a a partir de una mezcla de metanol y 2-metiltetrahidrofurano.

55

En una realización, la proporción de metanol a 2-metiltetrahidrofurano es de alrededor de 1:1.

### **Formulaciones**

60 Las composiciones farmacéuticamente aceptables que pueden incluir el compuesto azabíclico de la presente invención o productos farmacéuticos sintetizados del mismo pueden comprender adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que como se usa en la presente, incluye cualquiera y todos los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, dispersión o auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como sea adecuado para la forma de dosificación deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta

65

Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Salvo en la medida que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como por la producción de cualquier efecto biológico no deseable o interactúe de otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso está dentro del ámbito de la invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Los compuestos de la invención pueden formularse en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación" como se usa en la presente se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a ser tratado. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico tratante dentro del ámbito del juicio médico sensato. El nivel de dosis efectiva específico para cualquier paciente particular u organismo dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a ser tratado y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleadas; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasas de excreción del compuestos específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El término "paciente", como se usa en la presente, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos, gotas o parche), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la severidad de la infección a ser tratada. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg y preferiblemente de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, de ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones oleaginosas y acuosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butadienol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor

de bacteria, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

5 Para prolongar el efecto de un compuesto, es a menudo deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad al agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólida. Dependiendo de la proporción del compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

15 Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

20 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes como el glicerol, d) agentes disgregantes como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como arcilla de caolín y bentonita, e i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

35 También se pueden empear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes como la lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cáscaras como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser también de una composición que libera el ingrediente(s) activo solamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes como la lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha señalado anteriormente. Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos puede prepararse con recubrimientos y cáscaras como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólida el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden también comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales que no sean diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos u otros auxiliares de formación de comprimidos como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el ingrediente(s) activo solamente, o preferiblemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

60 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario como se requiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos están dentro del ámbito de la invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispersando el

65

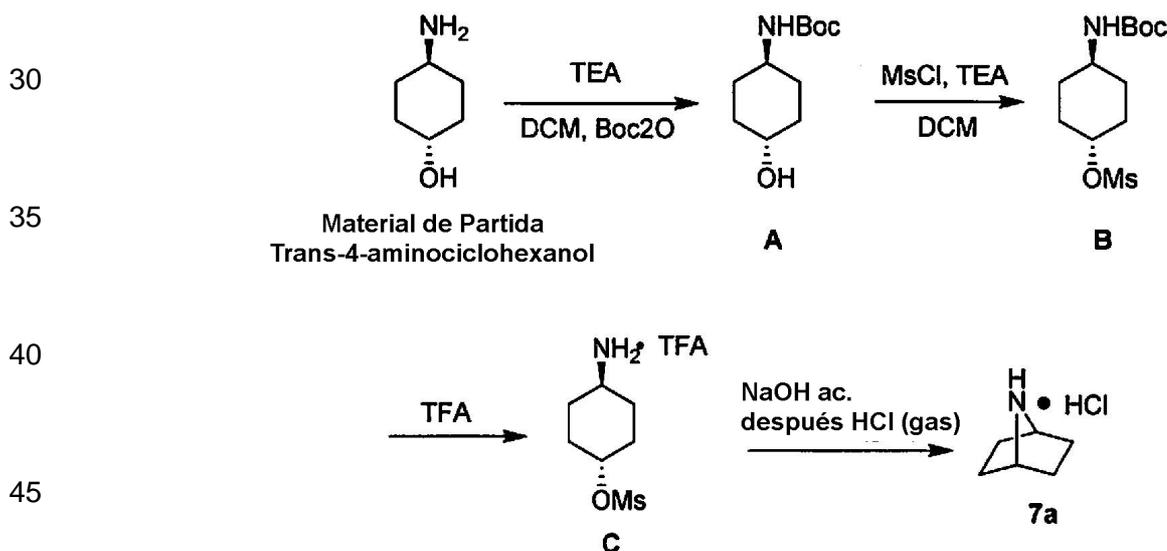
compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa se puede controlar o proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

5 También se apreciará que se pueden emplear los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse concurrentemente con, antes de, o posteriormente a, uno o más otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrán en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse concurrentemente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo control de cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o evitar una enfermedad particular, o condición, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o condición, a ser tratada".

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones no será más de la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas ahora variará de alrededor del 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda el agente como el único agente terapéuticamente activo.

### Preparación de Compuestos Azabicíclicos

#### Esquema 1: Preparación de clorhidrato de 7-azabiciclo[2.2.1] heptano (7a)



50 **Preparación de trans-4(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanol (A), método 1.** Se añadió carbonato sódico (920.2 g, 8.682 mol, 2 eq) a un recipiente de reacción seguido por la adición de agua (3.000 L, 6 vol) y agitación. Se añadió diclorometano (DCM, 4.000 L, 4 vol) seguido por trans-4-aminociclohexanol (500.0 g, 4.341 mol) para generar una mezcla de la reacción bifásica que fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente. Se añadió rápidamente gota a gota al recipiente una solución de Boc<sub>2</sub>O (947.4 g, 997.3 mL, 4.341 mol, 1 eq) en DCM (2 vol), y la mezcla de la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró después y la torta de filtración se lavó con agua (2 x 8 vol). El producto se secó por succión hasta que era una torta compacta. La torta se secó después en un horno de vacío a 35° C durante 24 h dando 830 g de trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanol (A) como un sólido cristalino.

60 **Preparación de trans-4(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanol (A), método 2.** Se equiparon dos matraces de fondo redondo de tres bocas de 50 L se equiparon cada uno con un agitador mecánico y termopar. Los matraces se colocaron en una bañera de enfriamiento, y después cada matraz se cargó con agua (8.87 L) y trans-4-aminociclohexanol (1479 g). Después de alrededor de 10 a 30 minutos, el trans-4-aminociclohexanol se había disuelto, y se añadió carbonato potásico (1774.6 g) a cada matraz. Después de alrededor de 10 a 20 minutos, el carbonato potásico se había disuelto, y se cargo DCM (2.96 L) en cada matraz. Se añadió después anhídrido Boc (3082.6 g) en DCM (1479 mL) a cada matraz a una tasa tal que se mantuviese la temperatura a de 20 a 30° C. Se

5 uso un baño de hielo/agua para controlar el exotermo y para acelerar la adición, que tomo aproximadamente de 1 a 2 horas. Se permitió que una suspensión formada durante la adición, y las mezclas de la reacción se calentasen a temperatura ambiente y se agitaron durante la noche, hasta que la reacción estuvo completa en base a la desaparición del anhídrido Boc. Se cargó después heptano (6 L) en cada matraz, y las mezclas se enfriaron a aproximadamente de 0 a 5° C. Se recogieron los sólidos de cada matraz por filtración usando el mismo filtro. Los sólidos combinados se lavaron con heptano (6 L) seguido por agua (8 L). Los sólidos se cargaron en una vasija de tamaño apropiado equipada con un agitador mecánico. Se añadieron agua (12 L) y heptano (6 L), y la suspensión resultante se agitó mecánicamente durante de 30 a 60 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron después en un filtro con agua (8 L) y heptano (8 L), se secaron con aire en un filtro durante tres días, y después se secaron al vacío a de 30 a 35° C a un peso constante para proporcionar el producto como un sólido blanco.

15 **Preparación de trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilmetanosulfonato (B) método 1.** Se equipó un matraz de 12 L con un flujo de nitrógeno y un agitador mecánico. Se introdujo trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanol (750 g, 3.484 mol), seguido por tetrahidrofurano (THF, 6.000 L, 8 vol), y se agitó la mezcla. Se añadió trietilamina (370.2 g, 509.9 mL, 3.658 mol, 1.05 eq) y la mezcla se enfrió a 0° C. Se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de metansulfonilo (419.0 g, 283.1 mL, 3.658 mol, 1.05 eq), manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 5° C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0° C durante 3 h, y después se calentó gradualmente a temperatura ambiente (17° C) y se agitó durante la noche (alrededor de 15 h). La mezcla se extinguió con agua (6 vol) y se agitó durante 15 min. Se añadió acetato de etilo (EtOAc, 9.000 L, 12 vol) y se continuó la agitación durante 15 min. La agitación se paró y se permitió que la mezcla se mantuviese durante 10 min, y se eliminó la fase acuosa. Se añadió 1 N HCl (6 vol, 4.5 L) y se continuó la agitación durante 15 min. Se paró la agitación y se eliminó la fase acuosa. Se añadió un 10% p/v de NaHCO<sub>3</sub> (4.5 L, 6 vol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se paró la agitación y se eliminó la fase acuosa. Se añadió agua (6 vol, 4.5 L) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se eliminó la capa acuosa, y la capa orgánica se filtró por pulido y se concentró a 4 vol. Se añadió heptano (5.5 vol, 4 L) y la mezcla se concentró de nuevo hasta la sequedad resultando en 988 g de trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilmetanosulfonato.

30 **Preparación de trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilmetanosulfonato (B), método 2.** Se colocó un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno, termopar y tubo de secado en una bañera de enfriamiento. Se añadieron al matraz Trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanol (2599 g, 10.07 mol, 1.0 eq), tetrahidrofurano (THF) (20.8 L) y trietilamina (1466 g, 14.49 mol, 1.2 eq). La mezcla se enfrió con una baño de agua con hielo y se agitó. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1466 g, 12.80 mol, 1.06 eq) por el embudo de adición durante 1 hora. Una vez que la adición se hubo completado, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se agitó hasta que el TLC indicó que el material de partida se hubo consumido (alrededor de 30 minutos). La mezcla de la reacción se extinguió después con una solución acuosa de ácido clorhídrico (223 mL de HCl en 6.7 L de agua) y EtOAc (10.4 L). La mezcla se agitó durante aproximadamente de 10 a 20 minutos a temperatura ambiente y después se transfirió a un embudo de separación. Se separaron las capas y se descartó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 4.5 L), solución de bicarbonato sódico saturado acuosa (1 x 4.5 L), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro con agitación durante 5 a 10 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 600 mL). Los lavados combinados y el filtrado se concentraron bajo presión reducida a 40° C, dejando un sólido blanco. El sólido se recogió en heptano (3 L) y se enfrió en una bañera de enfriamiento de hielo/metanol. Se añadió más heptano (5 L) y la mezcla se agito a de 0 a 5° C durante no menos de 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano frio (0 a 5° C, 2 x 1.3 L), y se secaron al vacío a 40° C a un peso constante para proporcionar el compuesto del título.

Nota: Se puede usar un reactor con camisa en lugar de un matraz de fondo redondo con una bañera de enfriamiento y baño de hielo.

50 **Preparación de trans-4-aminociclohexilmetanosulfonato (C), método 1.** Se introdujo Trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilmetanosulfonato (985 g, 3.357 mol) en un matraz de 12 L de 3 bocas equipado con un agitador bajo una atmósfera de nitrógeno y respiradero abierto. Se añadió DCM (1.970 L, 2 vol) a temperatura ambiente, y se comenzó el agitación. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (TFA) (2.844 kg, 1.922 L, 24.94 mol, 2 vol) a la mezcla en dos lotes de 1 L cada uno. Después de la primera adición, la mezcla se agitó durante 30 min seguido por una segunda adición. La mezcla se agitó durante la noche (15 h) a temperatura ambiente resultando en una solución clara. Se añadió después 2-metil tetrahidrofurano (4 vol) a la mezcla de la reacción, que se agitó durante 1 h. La mezcla fue después filtrada cuidadosamente en una campana de humos y se secó por succión para generar 1100 g de sal de TFA de trans-4-aminociclohexilmetanosulfonato con exceso de TFA.

60 **Preparación de trans-4-aminociclohexilmetanosulfonato (C), método 2.** Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 L con un agitador mecánico, embudo de adición, y termopar y se colocó en una bañera de enfriamiento. Al matraz se le añadió trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexilmetanosulfonato (3474 g, 1.0 eq) y DCM (5.9 L) al matraz. La suspensión resultante se agitó durante 5 a 10 minutos a temperatura ambiente, y se añadió después ácido trifluoroacético (TFA, 5.9 L) por el embudo de adición lentamente durante 2,5 horas para controlar el exotermo resultante y la tasa de evolución del gas. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante la noche y después se enfrió a de 15° C a 20° C usando un baño de agua con hielo. Se añadió después 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF, 11.8 L) por el embudo de adición a una tasa para mantener la temperatura interna por debajo de 25° C (aproximadamente 1.5 horas). La adición de los primeros 4-5 L de 2-MeTHF fue exotérmica. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron después con 2-MeTHS (2 x 2.2 L) y después se secaron al vacío a temperatura ambiente a un peso constante para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

**Preparación de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (7a) método 1.** La sal de TFA del trans-4-aminociclohexilmetanosulfonato (200 g, 650.9 mmol) se introdujo en un matraz de 3 bocas seguido por la adición de agua (2.200 L, 11 vol). Se añadió lentamente NaOH (78.11 g, 1.953 mol, 3 eq), manteniendo la temperatura de la mezcla de la reacción por debajo de 25° C y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió después DCM (1.4 L, 7 vol) y se agitó la mezcla, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa fue después extraída una segunda vez con DCM (1.4 L, 7 vol), y las capas de DCM se combinaron. Se añadió después HCl (108.5 mL, 12M, 1.3020 mol, 2 eq), la mezcla se agitó durante 30 min y después se concentró en un evaporador rotatorio hasta la sequedad. Se añadió acetonitrilo (10 vol) y se concentró la mezcla. Esto se repitió tres veces hasta que toda el agua de traza se eliminó azeotrópicamente, para proporcionar clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. El producto bruto se recrystalizó a partir de acetonitrilo (10 vol) para proporcionar clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano 7a como un sólido cristalino incoloro. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sup>6</sup>) ppm 8.02-8.04 (d); 7.23-7.31 (m); 4.59 (s); 3.31 (s); 2.51-3.3 (m); 1.63-1.75 (m); 1.45-1.62 (m).

Como nota, en lugar de añadir DCM para la extracción, el producto bruto puede ser también destilado a alrededor de 95° C a alrededor de 97° C y recrystalizado adicionalmente.

**Preparación de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (7a) método 2.** Se equipó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 L con un agitador mecánico, embudo de adición y termopar y se colocó en una manta de calentamiento. Se añadieron trifluoroacetato de trans-4-aminociclohexilmetanosulfonato (3000 g, 1 eq) y agua (30 L) al matraz. La mezcla se agitó, se añadió un 50% de NaOH (2343 g, 29.29 mol, 3 eq) por un embudo de adición a una tasa tal para mantener la temperatura por debajo de 25° C debido a que la adición era ligeramente exotérmica. En el momento de la finalización de la adición de NaOH, la mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se recuperó por destilación fraccional a temperatura de reflujo, (aproximadamente 100° C) con una temperatura de cabeza de 95° C a 98° C. El pH de cada fracción se ajustó a 2 añadiendo HCl, y se concentró bajo presión reducida a 55° C para dejar una pasta espesa. Se añadió acetonitrilo (ACN 1.5 L) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a de 0° C a 5° C durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con ACN (2 x 600 mL) frío (0 a 5° C), y se secaron al vacío a 50° C a un peso constante.

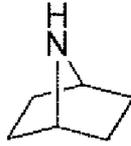
Se equipó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 22 L con un agitador mecánico, termopar y condensador y se colocó en una manta de calentamiento. Se añadieron los sólidos recogidos (2382 g), metanol (4.7 L) y 2-MeTHF (4.7 L) al matraz. La suspensión resultante se agitó y calentó a reflujo (aproximadamente 65° C). El matraz de la reacción se transfirió a una bañera de enfriamiento, y se agitó la mezcla. Se añadió después 2-MeTHF (4.7 L) por el embudo de adición durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió a de 0° a 5° C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 2-MeTHF (2 x 600 mL) frío (0 a 5° C), y después se secaron al vacío a 55° C a un peso constante.

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 12 L equipado con un agitador mecánico, termopar, entrada de nitrógeno y condensador se colocó en una manta de calentamiento. Se añadieron el producto bruto (2079 g) y ACN (6.2 L) al matraz. La suspensión resultante se agitó y calentó a reflujo (aproximadamente 82° C) durante 30 minutos. El matraz se transfirió a una bañera de enfriamiento y la suspensión se enfrió lentamente a de 0 a 5° C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con ACN (3 x 600 mL) frío (0 a 5° C), y se secaron al vacío a 55° C a un peso constante permitiendo proporcionar el producto del título.

**Reivindicaciones**

1. (Modificada) Un proceso para preparar el Compuesto 7.

5

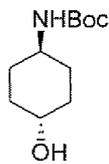


10

**7**

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende poner en contacto trans-4-aminociclohexanol con anhídrido Boc para producir un compuesto de fórmula A

20

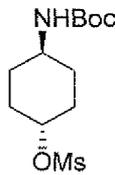


25

**A** ;

poner en contacto un compuesto de fórmula A con cloruro de metanosulfonilo para producir un compuesto de fórmula B

30



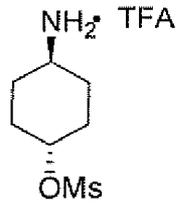
35

**B** ;

40

poner en contacto un compuesto de fórmula B con ácido trifluoroacético para producir un compuesto de fórmula C

45



50

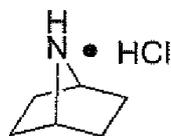
**C** ;

y poner en contacto un compuesto de fórmula C con hidróxido para producir un compuesto de fórmula 7.

55

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además un proceso para producir un compuesto de fórmula 7a

60



65

**7a**

que comprende poner en contacto el compuesto 7 con HCl.

- 5 3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el trans-4-aminociclohexanol se pone en contacto con anhídrido Boc en presencia de un solvente y opcionalmente en presencia de una base.
- 10 4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el solvente comprende agua, diclorometano, THF, 2-metiltetrahidrofurano, etanol, metanol, isopropanol, DMF, DMSO o combinaciones de los mismos.
- 15 5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el solvente es una mezcla.
- 20 6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el solvente es una mezcla que comprende agua y diclorometano.
- 25 7. El proceso de la reivindicación 3, en donde hay presente una base y la base comprende bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o combinaciones de los mismos.
- 30 8. **(Modificada)** El proceso de la reivindicación 1, en donde se pone en contacto un compuesto de fórmula A con **cloruro de metanosulfonilo** en presencia de un solvente y opcionalmente en presencia de una base.
- 35 9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el solvente comprende tetrahidrofurano.
- 40 10. El proceso de la reivindicación 8, en donde hay presente una base y la base comprende una base amina terciaria.
- 45 11. El proceso de la reivindicación 10, en donde la base es trietilamina.
- 50 12. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula B se pone en contacto con ácido trifluoroacético en presencia de un solvente.
- 55 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el solvente es diclorometano.
- 60 14. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula B se pone en contacto con ácido trifluoroacético bajo condiciones aseptadas.
- 65 15. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula C se pone en contacto con hidróxido en presencia de un solvente.
16. El proceso de la reivindicación 15, en donde el hidróxido está presente como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y el solvente comprende agua.
17. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además la destilación de la mezcla de la reacción y la recuperación de un compuesto de fórmula 7 en una forma pura.
18. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además recristalizar el Compuesto 7a a partir de acetonitrilo.
19. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además recristalizar el Compuesto 7a a partir de una mezcla de metanol y 2-metil-tetrahidrofurano.
20. El proceso de la reivindicación 19, en donde la proporción de metanol a 2-metiltetrahidrofurano es de alrededor de 1:1.