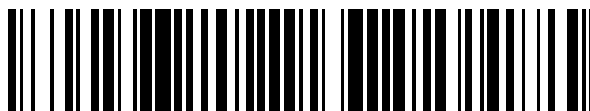


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 715**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/107** (2006.01)

**C07D 491/113** (2006.01)

**C07C 221/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2011 PCT/EP2011/006142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12076165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2011 E 11802280 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2649044**

54 Título: **Procedimiento para sintetizar derivados de aminociclohexanona sustituidos**

30 Prioridad:

**08.12.2010 EP 10015428**

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

**08.02.2018**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)  
Zieglerstrasse 6  
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**PRÜHS, STEFAN;  
GRIEBEL, CARSTEN y  
MUELLER, MARITA**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 653 715 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 sintetizar derivados de aminociclohexanona sustituidos

La invención se refiere a un procedimiento para sintetizar derivados de  
5 aminociclohexanona sustituidos.

Los derivados de aminociclohexanona sustituidos son conocidos del documento  
WO 2004/043967 como intermedios importantes de la síntesis de derivados  
espirocíclicos de ciclohexano. También se sabe que algunos derivados  
espirocíclicos de ciclohexano tienen afinidad por el receptor opioide  $\mu$  y el receptor  
10 ORL 1 y son adecuados como principios activos en medicamentos, en particular  
para el tratamiento del dolor de trastornos del sistema nervioso central.

Los procedimientos de producción descritos en el documento WO 2004/043967  
para la síntesis de los intermedios de aminociclohexanona sustituidos  
correspondientes requieren el uso de sales de cianuro.

15 Otros procedimientos de producción que incluyen el uso de sales de cianuro se  
conocen de los documentos WO 2008/101660, WO 2008/009416, Lednicer, J. Med.  
Chem. 1981, 24, 341-346 y Lednicer, J. Med. Chem. 1979, 22, 1157-1158.

Otros procedimientos de producción incluyen el uso de sales de azida (WO  
2006/010095, WO 2006/010094, WO 2005/070407).

20 Otro procedimiento de producción conocido incluye ocho etapas de síntesis y  
requiere también el uso de sales de azida en el entorno de una reacción de Curtius  
(Lednicer et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 424-430).

Sin embargo, el uso de sales de cianuro o sales de azida es desventajoso, entre  
otras cosas porque la producción a escala comercial se ve obstaculizada por  
25 razones de seguridad laboral y protección del medio ambiente.

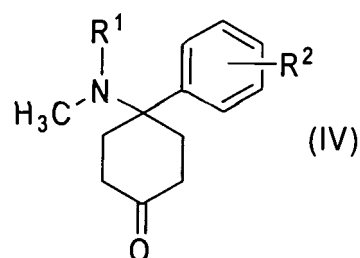
Existe la necesidad de un procedimiento para la producción de derivados de  
aminociclohexanona sustituidos que proporcione ventajas en relación con los  
procedimientos convencionales y que, en particular, no requiera el uso de sales de  
cianuro ni de sales de azida.

30 Así, el objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para  
producir derivados de aminociclohexanona sustituidos. El procedimiento debería

llevarse a cabo a una escala de gramos y kilogramos cuando sea posible, debería prescindir del uso de sales de cianuro y debería poder llevarse a cabo en la menor cantidad de etapas de síntesis posible, de forma económica y con buenos rendimientos.

- 5 Este objetivo se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

Se ha descubierto sorprendentemente que la síntesis de derivados de aminociclohexanona sustituidos de fórmula general (IV)

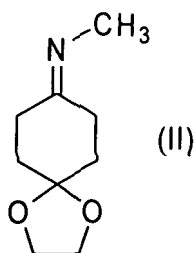


donde

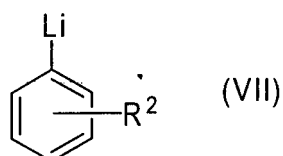
- 10 R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>, y  
R<sup>2</sup> significa -H, -Cl o -F;

es posible mediante un procedimiento que comprende el siguiente paso

- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

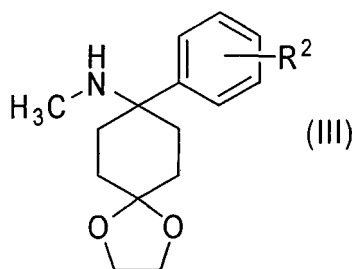


- 15 con un compuesto organo-litio de fórmula general (VII)



donde R<sup>2</sup> significa -H, -Cl o -F;

para obtener un compuesto de fórmula general (III)



y convertir el compuesto de fórmula general (III) en el compuesto de fórmula general (IV) por metilación de la función amino cuando R<sup>1</sup> en el compuesto (IV) signifique CH<sub>3</sub> y disociación de la función cetál.

- 5 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula general (IV) pueden sintetizarse en unas pocas etapas de síntesis y con buenos rendimientos generales sin el uso de sales de cianuro ni de sales de azida.

Se ha descubierto sorprendentemente que pueden añadirse compuestos organo-litio directamente a las iminas de fórmula (II) y que así puede evitarse la etapa intermedia de aminonitrilo descrita en el documento WO 2004/043967.

10

El compuesto organo-litio se selecciona del grupo consistente en fenil-litio, 4-fluorofenil-litio y 4-bromofenil-litio; se prefiere particularmente fenil-litio, es decir R<sup>2</sup> es preferiblemente H.

En una forma de realización preferida, se utiliza un exceso molar del compuesto de fórmula (II).

15

En otra forma de realización preferida, se utiliza un exceso molar del compuesto de órgano-litio de fórmula general (VII).

En una forma de realización preferida más, se utilizan cantidades equimolares del compuesto de fórmula (II) y del compuesto de órgano-litio de fórmula general (VII).

- 20 Preferiblemente se utiliza al menos 1,0 equivalente del compuesto de organo-litio de fórmula general (VII), más preferiblemente al menos 1,025 equivalentes, aun más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes, en cada caso en base a la cantidad de sustancia del compuesto de fórmula (II).

El compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar preferiblemente con el compuesto organo-litio de fórmula general (VII), preferiblemente fenil-litio, en disolventes inertes, preferiblemente en dibutil éter, dietil éter, tetrahidrofurano o tolueno.

25

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto organo-litio de fórmula general (VII) a una temperatura de 200°C como máximo, más preferiblemente de 100°C como máximo, aún más preferiblemente de 60°C como máximo, con máxima preferencia a temperaturas entre 0°C y 35°C, en particular a temperatura ambiente.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto organo-litio de fórmula general (VII) bajo agitación.

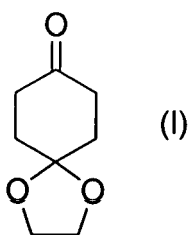
En una forma de realización preferida, se proporciona el compuesto de fórmula (II), preferiblemente en un disolvente, y se añade el compuesto organo-litio de fórmula general (VII).

En otra forma de realización preferida, se proporciona el compuesto organo-litio de fórmula general (VII), preferiblemente en un disolvente, y se añade el compuesto de fórmula (II).

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (III) se hace reaccionar además sin purificación previa. En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (III) se aísla primero antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante el paso siguiente

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



con metilamina.

Así, el paso (a) se lleva a cabo cronológicamente antes que el paso (b). En una forma de realización preferida, el paso (b) se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (a), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (II) de antemano si es necesario.

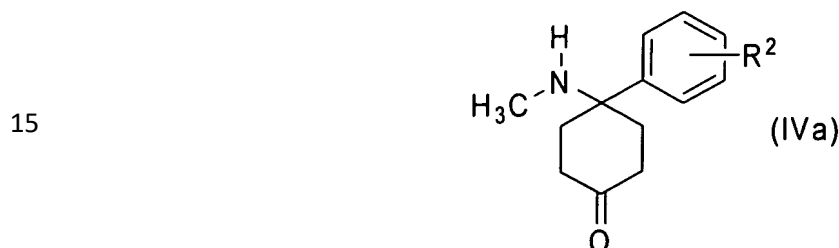
La reacción tiene lugar preferiblemente en metanol, etanol o THF. La reacción tiene lugar preferiblemente en etanol, preferiblemente a temperatura ambiente.

Preferiblemente se utiliza al menos 1,0 equivalente de metilamina, más preferiblemente al menos 1,5 equivalentes, aun más preferiblemente al menos 2,0 equivalentes, en cada caso en base a la cantidad de sustancia del compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación previa. En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (II) se aísla primero antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

En una forma de realización preferida, el procedimiento según la invención comprende el siguiente paso

(c<sub>1</sub>) disociar la función cetal del compuesto de fórmula general (III) para obtener el compuesto de fórmula general (IVa),



es decir el compuesto de fórmula general (IV) donde R<sup>1</sup> significa -H.

Así, el paso (c<sub>1</sub>) se lleva a cabo con preferencia cronológicamente después del paso (b). En una forma de realización preferida, el paso (c<sub>1</sub>) se lleva a cabo con preferencia cronológicamente inmediatamente después del paso (b), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (III) de antemano si es necesario.

La función cetal se disocia mediante procedimientos conocidos. La función cetal se disocia preferiblemente de manera catalizada por ácido en presencia de un exceso molar de agua.

La función cetal puede disociarse con la adición de un disolvente orgánico en presencia de un 20 a un 100 mol% de agua. En especial, la función cetal se disocia en agua como disolvente.

En este caso, otros procedimientos conocidos en la bibliografía, tales como el procedimiento ya conocido de Lednicer et al., J. Med. Chem. 1980, 23 424-430, pueden prescindir por completo del uso de metanol, que es tóxico, como disolvente.

5 La función cetal se disocia preferiblemente a un pH de 3 como máximo, más preferiblemente de 2,5 como máximo, con la máxima preferencia en un intervalo de 0 a 2 y en particular de 0,5 a 1,5.

Como catalizadores son adecuados ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; ácidos orgánicos tales como los ácidos paratoluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, 10 fórmico, acético u oxálico; intercambiadores de iones ácidos; sales de lantánidos; o enzimas. Como catalizador se utiliza preferiblemente un ácido inorgánico u orgánico.

Con la máxima preferencia, la función cetal se disocia en presencia de ácido clorhídrico, preferiblemente a temperaturas de 20°C a 100°C, más preferiblemente 15 a temperaturas de 40°C a 80°C.

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (IVa) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación previa. En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (IVa) se aísla primero antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

20 En una forma de realización preferida, el procedimiento según la invención comprende el siguiente paso:

(c<sub>2</sub>) convertir el compuesto de fórmula general (III) o (IVa) en el clorhidrato.

Así, el paso (c<sub>2</sub>) se lleva a cabo con preferencia cronológicamente después del paso (b) o (c<sub>1</sub>). En una forma de realización preferida, el paso (c<sub>2</sub>) se lleva a cabo 25 cronológicamente inmediatamente después del paso (b), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (III) de antemano si es necesario. En otra forma de realización preferida, el paso (c<sub>2</sub>) se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (c<sub>1</sub>), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (IVa) de antemano si es necesario.

30 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (III) se convierte en el clorhidrato. En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (IVa) se convierte en el clorhidrato.

El compuesto de fórmula general (III) o (IVa) se convierte en el clorhidrato preferiblemente empleando cloruro de hidrógeno gas en presencia de un disolvente. Como disolventes son adecuados en particular acetona, 2-butanona o isopropanol.

- 5 En una forma de realización preferida, el clorhidrato del compuesto de fórmula general (III) o (IVa) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación previa. Preferiblemente, no obstante, el compuesto de fórmula general (III) o (IVa) se aísla primero antes de hacerlo reaccionar adicionalmente.

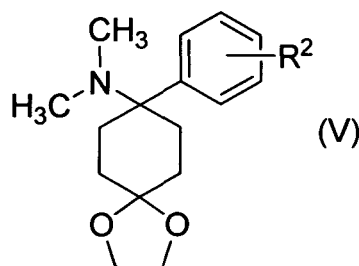
10 El compuesto de fórmula general (III) o (IVa) puede liberarse del clorhidrato como base libre añadiendo una disolución de hidróxido de sodio (paso (c<sub>2</sub>')). Así, preferentemente el paso (c<sub>2</sub>') se lleva a cabo cronológicamente después del paso (c<sub>2</sub>). En una forma de realización preferida, el paso (c<sub>2</sub>') se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (c<sub>2</sub>), purificándose no obstante el clorhidrato del compuesto de fórmula general (III) o (IVa) de antemano si es necesario.

De manera particularmente preferente, la base libre se libera en presencia de 2-metiltetrahidrofurano (2-MTHF).

20 En una forma de realización preferida, el procedimiento según la invención comprende la secuencia del paso (c<sub>2</sub>) seguido de (c<sub>2</sub>') como paso de purificación. Para este fin, el compuesto de fórmula general (III) o (IVa) se convierte primero en el clorhidrato por medio del paso (c<sub>2</sub>), se aísla y a continuación se convierte de nuevo en la forma de base libre en el paso (c<sub>2</sub>').

En una forma de realización preferida, el procedimiento según la invención comprende el siguiente paso

- 25 (d) metilar la función amino del compuesto de fórmula general (III) para obtener el compuesto de fórmula general (V)





Así, el paso (d) se lleva a cabo con preferencia cronológicamente después del paso (b), como opción cronológicamente después de la secuencia de pasos (b), (c<sub>2</sub>) y (c<sub>2</sub>'). En una forma de realización preferida, el paso (d) se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (b), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (III) de antemano si es necesario. En otra forma de realización preferida, el paso (d) se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (c<sub>2</sub>'), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (III) de antemano si es necesario.

La función amino se metila (n-metilación) preferiblemente por aminación reductora.

En una forma de realización particularmente preferida, la aminación reductora se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (III) con formaldehído en presencia de ácido fórmico (reacción de Eschweiler-Clarke).

A diferencia de los procedimientos conocidos en la bibliografía, en los que se utilizan hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio (por ejemplo Lednicer et al., J. Med. Chem. 1980, 23 424-430), el uso de ácido fórmico como agente reductor tiene la ventaja de que no es inflamable, puede manejarse más fácilmente, en particular a escala industrial, y no deja ningún residuo metálico en el producto.

La n-metilación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un exceso molar de formaldehído, preferiblemente en forma de una solución de formaldehído, y un exceso molar de ácido fórmico.

Preferiblemente se utilizan al menos 1,5 equivalentes de ácido fórmico, más preferiblemente al menos 2,0 equivalentes, con la máxima preferencia al menos 2,5 equivalentes, y en particular preferiblemente al menos 3,0 equivalentes, en base a la cantidad de sustancia del compuesto de fórmula general (III).

Preferiblemente se utiliza al menos 1,0 equivalente de formaldehído, más preferiblemente al menos 1,05 equivalentes, en particular preferiblemente al menos 1,1 equivalentes, en base a la cantidad de sustancia del compuesto de fórmula general (III).

Preferiblemente se utilizan como máximo 2,0 equivalentes de formaldehído, más preferiblemente como máximo 1,5 equivalentes, en particular preferiblemente como máximo 1,25 equivalentes, en base a la cantidad de sustancia del compuesto de fórmula general (III).

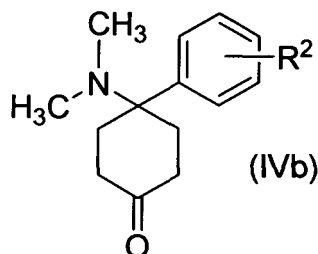
En otra forma de realización preferida, la aminación reductora tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (III) con formaldehído y reacción subsiguiente del ion iminio, formado *in situ*, con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

- 5 En otra forma de realización preferida, la aminación reductora tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (III) con formaldehído y reacción subsiguiente del ion iminio, formado *in situ*, con ayuda de un hidruro complejo, tal como borohidruro de sodio.

La n-metilación puede tener lugar también añadiendo reactivos de metilación, tales como ioduro de metilo, sulfato de dimetilo o carbonato de dimetilo.

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (V) se hace reaccionar adicionalmente sin purificación previa. En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (V) se aísla primero antes de hacerlo reaccionar adicionalmente. El procedimiento comprende el siguiente paso

- 15 (e) disociar la función cetal del compuesto de fórmula general (V) para obtener el compuesto de fórmula general (IVb)



es decir el compuesto de fórmula general (IV) donde  $R^1$  significa  $-CH_3$ .

- 20 Así, el paso (e) se lleva a cabo con preferencia cronológicamente después del paso (d). En una forma de realización preferida, el paso (e) se lleva a cabo cronológicamente inmediatamente después del paso (d), purificándose no obstante el compuesto de fórmula general (V) de antemano si es necesario.

La función cetal se disocia preferiblemente de manera similar a las condiciones preferentes del paso (c<sub>1</sub>).

- 25 Con la máxima preferencia, la función cetal se disocia en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas de 40°C a 80°C.

La base libre del compuesto de fórmula general (IVb) preferiblemente se obtiene, una vez dissociada la función cetal, en una solución ácida añadiendo una disolución acuosa de hidróxido de sodio. La solución se lleva preferiblemente a un pH  $\geq 8$ , más preferiblemente  $\geq 10$ , con la máxima preferencia  $\geq 12$ . La base libre se libera  
5 preferiblemente en presencia de 2-metiltetrahidrofurano o tetrahidrofurano.

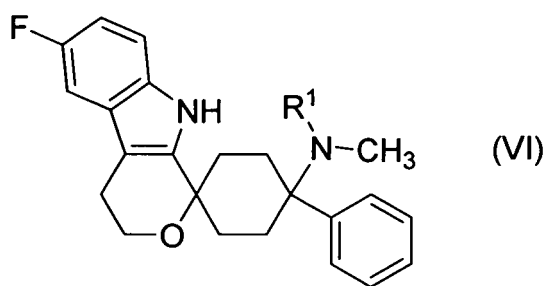
El compuesto de fórmula general (IVb) puede purificarse por recristalización a partir de isopropanol/agua.

El procedimiento según la invención tiene la ventaja de que es posible sintetizar los compuestos de fórmula general (IV) sin el uso de sales de cianuro ni sales de azida,  
10 en pocas etapas de síntesis y con buenos rendimientos generales.

Puede prescindirse por completo de costosos pasos de purificación y que requieren mucho tiempo, tales como los procedimientos cromatográficos, en particular a escala industrial. En su lugar, el procedimiento según la invención implementa uno o más pasos de cristalización para purificar los productos intermedios y/o finales.

15 En comparación con el procedimiento ya conocido de Lednicer et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 424-430, el rendimiento general es más del doble. Además, es posible prescindir del uso de metanol, que es tóxico, como disolvente.

También se ha descubierto sorprendentemente que la síntesis de los derivados espirocíclicos de ciclohexano de fórmula general (VI)

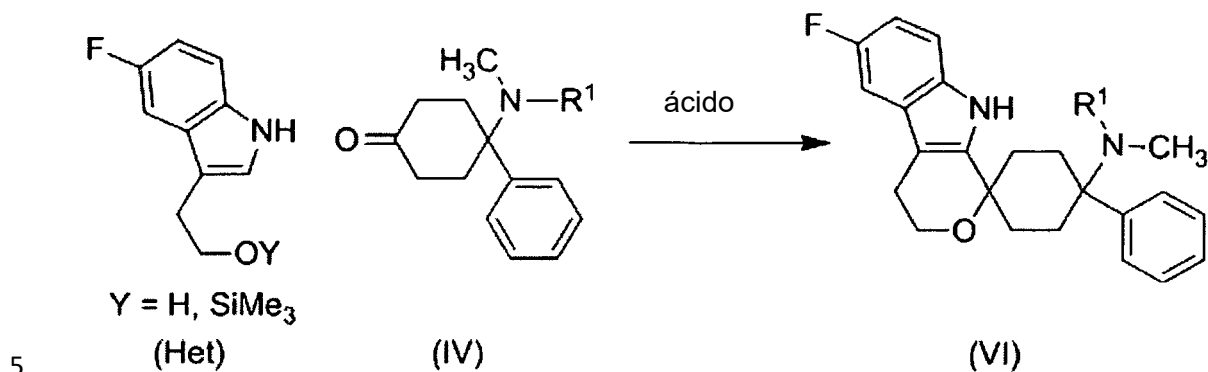


20

donde R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>,

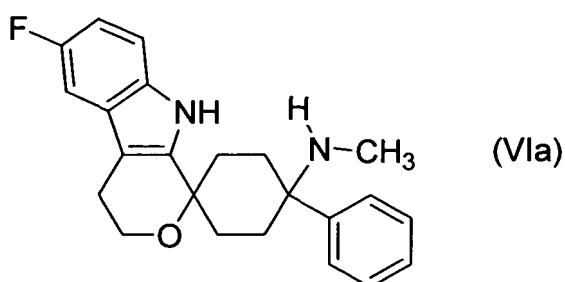
o de una sal fisiológicamente aceptable, es posible mediante un procedimiento que comprende el procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula general (IV) y una reacción de Oxa-Pictet-Spengler catalizada por ácido del compuesto de  
25 fórmula general (IV) con un compuesto heteroaromático, para formar el compuesto de fórmula general (VI).

Los compuestos de fórmula general (VI) pueden obtenerse de manera similar al procedimiento conocido del documento WO 2004/043967, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (IV) con compuestos heteroaromáticos de fórmula general (Het) con la adición de ácido o sus trimetilsilil ésteres:

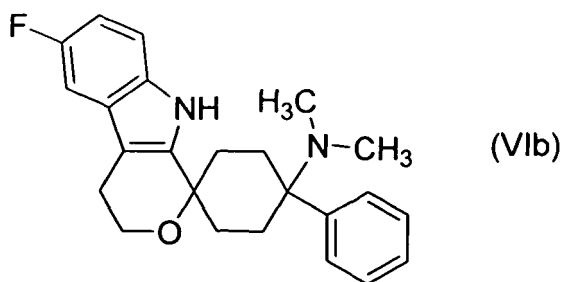


Así, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para sintetizar los compuestos de fórmula general (VI) o sales fisiológicamente aceptables de los mismos que comprende los pasos (a), (b), (c<sub>1</sub>), (c<sub>2</sub>), (c<sub>2</sub>'), (d) y/o (e).

- 10 Se describe un procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula (VIa), es decir un compuesto de fórmula general (VI) donde R<sup>1</sup> significa -H, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo



- 15 El procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula (VIa) comprende preferiblemente los pasos (a), (b), (c<sub>1</sub>) y opcionalmente (c<sub>2</sub>) y opcionalmente (c<sub>2</sub>'). Se describe un procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula (VIb), es decir un compuesto de fórmula general (VI) donde (VI) R<sup>1</sup> significa -CH<sub>3</sub>, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo



El procedimiento para sintetizar el compuesto de fórmula general (VIb) comprende preferiblemente los pasos (a), (b), (d) y (e) y preferiblemente también los pasos (c<sub>2</sub>) y (c<sub>2</sub>').

- 5 Para los fines de la descripción, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención se proporcionan como sales con aniones o ácidos del compuesto respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular para su uso en humanos y/o mamíferos.

Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de algunos ácidos son sales de los  
 10 ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico, sacarínico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-aminobenzoico, 3-aminobenzoico o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido  
 15 hipúrico y/o ácido aspártico. Son particularmente preferentes el clorhidrato, citrato y hemicitrato.

La Figura 1 muestra variantes preferidas del procedimiento según la invención. Se sintetizan los compuestos de fórmula general (IVa), es decir compuestos de fórmula general (IV) donde R<sup>1</sup> significa H, preferiblemente mediante la secuencia  
 20 cronológica de pasos (a), (b) y (c<sub>1</sub>). En una forma de realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente el paso (c<sub>2</sub>) y opcionalmente (c<sub>2</sub>').

Se sintetizan los compuestos de fórmula general (IVb), es decir compuestos de fórmula general (IV) donde R<sup>1</sup> significa CH<sub>3</sub>, preferiblemente mediante la secuencia cronológica de pasos (a), (b), (d) y (e). Dicho procedimiento comprende  
 25 adicionalmente los pasos (c<sub>2</sub>) y (c<sub>2</sub>'). En este caso, el procedimiento comprende la secuencia cronológica de pasos (a), (b), (c<sub>2</sub>), (c<sub>2</sub>'), (d) y (e), y el clorhidrato del compuesto de fórmula general (III) obtenido mientras tanto en el paso (c<sub>2</sub>) preferiblemente se aísla.

**Ejemplo 1: 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona**

a) N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)metanoamina

*Síntesis de la imina*

Se mezcló ciclohexanodiona monoetilen cetal (50 g, 0,32 mol) con una solución de metilamina (8M en etanol, 100 ml, 0,80 mol) y a continuación con etanol (100 ml). El lote se agitó durante 2-24 h a temperatura ambiente. El etanol se extrajo por destilación a 40-45°C a presión reducida. Rendimiento: 98-100%

b) N-metil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina

*Adición de fenil-litio a la imina formada en a)*

Se disolvió N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)metanoamina (43 g, 0,25 mol) en dibutil éter (75 ml) y se añadió a temperatura ambiente (15-32°C) a una solución de fenil-litio en dibutil éter (1,8M, 149 ml, 0,27 mol). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (60 ml). Se concentró la fase orgánica a 75°C. El producto bruto remanente se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

*c) Conversión en el clorhidrato*

El residuo (N-metil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina) se absorbió en 1,5 veces la cantidad de isopropanol y se gaseó con cloruro de hidrógeno. Se agitó durante un tiempo de hasta 16 h a 5-25°C. El clorhidrato precipitado se separó por filtración, se lavó con isopropanol y se secó a temperatura elevada bajo vacío. Rendimiento: aproximadamente un 25% (sobre pasos b) y c))

d) N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina

*Reacción de Eschweiler-Clarke*

Se absorbió clorhidrato de N-metil-8-fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina (15 g, 59 mmol) en agua (37 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (57 ml). La base libre se liberó añadiendo NaOH acuoso (32%, hasta pH > 12). La fase orgánica se concentró a 45°C a presión reducida (< 10 mbar). El residuo se absorbió en isopropanol (8 ml) y se añadió gota a gota a ácido fórmico (7 ml, 0,19 mol) a una temperatura de hasta 65°C. A 65°C, se añadió rápidamente una solución de formaldehído (5,8 g, 0,1 mol) y el lote se agitó durante la noche (aproximadamente 16 h) a 65°C. El lote se

concentró a 80°C y aproximadamente 20 mbar. El producto bruto remanente se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

e) 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona

*Disociación de la función cetal*

- 5 El residuo (N,N-dimetil-8-fenil-1,4-dioxaspiro-[4,5]decan-8-amina) se absorbió en HCl acuoso a pH 1. Se agitó durante 1 hora a 65°C. El lote se enfrió y se llevó a un pH de 4 con una disolución de NaOH. A continuación se añadió 2-MTHF (52 ml). La mezcla se alcalizó con NaOH a 15-25°C hasta pH  $\geq$  12. La fase orgánica se concentró a 45°C y a presión reducida ( $<$  10 mbar). El residuo se disolvió a 65°C
- 10 en dos veces la cantidad de isopropanol/H<sub>2</sub>O 60/40. El lote se agitó durante la noche a -10°C. El precipitado se separó por aspiración, a continuación se lavó con isopropanol/H<sub>2</sub>O frío y se secó durante la noche en un armario de secado (45°C,  $<$  100 mbar). Rendimiento: aproximadamente un 70% (sobre pasos d) y e))

**Ejemplo 2: 4-(metilamino)-4-fenilciclohexanona**

- 15 *Adición de fenil-litio a la imina formada de acuerdo con el ejemplo 1a)*

Se disolvió N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)metanoamina (43 g, 0,25 mol) en dibutil éter (75 ml) y se añadió a temperatura ambiente (15-32°C) a una solución de fenil-litio en dibutil éter (1,8M, 149 ml, 0,27 mol). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

- 20 *Procesamiento y disociación simultánea de la función cetal*

A continuación se añadieron gota a gota 300 ml de ácido clorhídrico al 8% y se agitó durante 1 hora a 65°C. Se separó la fase orgánica. El lote se enfrió y se alcalinizó con una disolución de NaOH a 15-25°C hasta pH  $\geq$  12. Se extrajo con 3x100 ml de 2-metiltetrahidrofurano y las fases orgánicas purificadas se

25 concentraron a 45°C a presión reducida ( $<$  10 mbar).

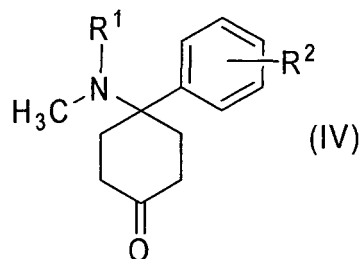
*Conversión en el clorhidrato*

El residuo se absorbió en 1,5 veces la cantidad de isopropanol y se gaseó con cloruro de hidrógeno. Se agitó durante un tiempo de hasta 16 h a 5-25°C. El clorhidrato precipitado se separó por filtración, se lavó con isopropanol y se secó a

30 temperatura elevada bajo vacío. Rendimiento: 23-30 g (20-25% en base a N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iliden)metanoamina).

### Reivindicaciones

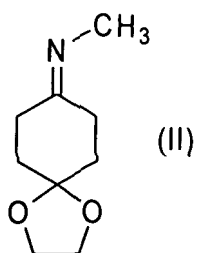
1. Procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula general (IV)



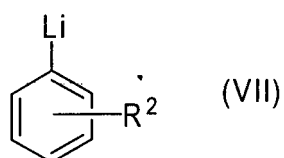
donde R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>, y R<sup>2</sup> significa -H, -Cl o -F;

- 5 que comprende el siguiente paso

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

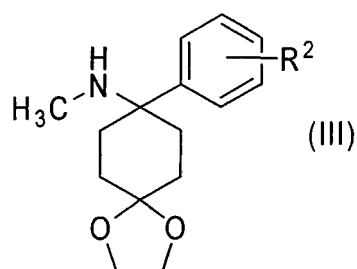


con un compuesto organo-litio de fórmula general (VII)



- 10 donde R<sup>2</sup> significa -H, -Cl o -F;

para formar un compuesto de fórmula general (III)

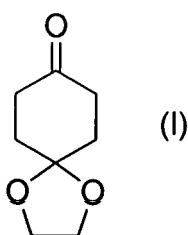




y convertir el compuesto de fórmula general (III) en el compuesto de fórmula general (IV) por metilación de la función amino cuando  $R^1$  en el compuesto (IV) signifique  $CH_3$  y disociación de la función cetal.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R^2$  significa -H.
- 5 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende el siguiente paso

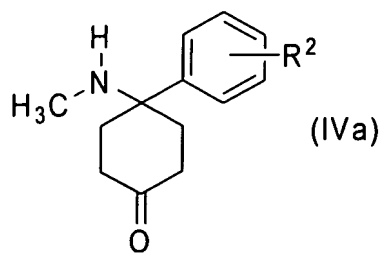
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I)



con metilamina para obtener el compuesto de fórmula (II).

- 10 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el siguiente paso

(c<sub>1</sub>) disociar la función cetal del compuesto de fórmula general (III) para obtener el compuesto de fórmula general (IVa),



- 15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el siguiente paso

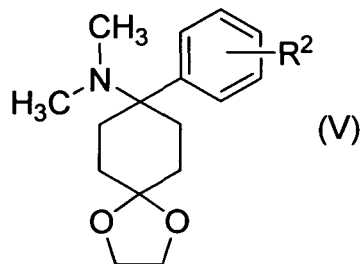
(c<sub>2</sub>) convertir el compuesto de fórmula general (III) o (IVa) en el clorhidrato.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el siguiente paso

- 20 (c<sub>2</sub>') convertir el clorhidrato del compuesto de fórmula general (III) o (IVa) en la base libre.

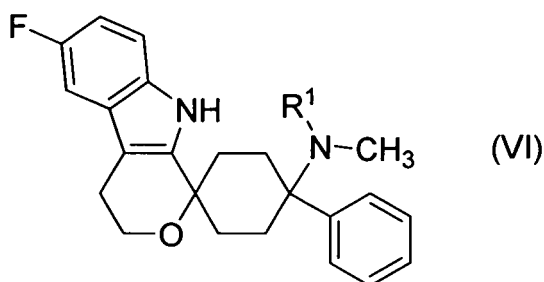
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el siguiente paso

(d) metilar la función amino del compuesto de fórmula general (III) para obtener el compuesto de fórmula general (V)



5

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el paso (d) tiene lugar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (III) con una solución de formaldehído y ácido fórmico.
9. Procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula general (VI)



10

en la que R<sup>1</sup> significa -H o -CH<sub>3</sub>,

o de una sal fisiológicamente aceptable, que comprende el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y una reacción de Oxa-Pictet-Spengler catalizada por ácido del compuesto de fórmula general (IV) con un compuesto heteroaromático, para obtener el compuesto de fórmula general (VI).

15

Figura 1

