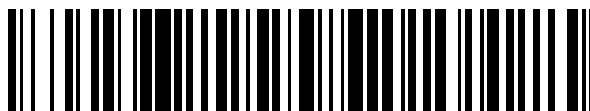


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 869**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14718835 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2970251**

54 Título: **Método para preparar inhibidores de la glucosilceramida sintasa**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361791913 P

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

21.10.2019

73 Titular/es:

**GENZYME CORPORATION (100.0%)
50 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**SIEGEL, CRAIG;
GIMI, RAYOMAND;
REARDON, MICHAEL y
ZHAO, JIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 727 869 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

Método para preparar inhibidores de la glucosilceramida sintasa

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere a un método para preparar inhibidores de la glucosilceramida sintasa (GCS) útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como las enfermedades de almacenamiento lisosomal, ya sea solo o en combinación con terapia de reemplazo enzimático, y para el tratamiento del cáncer.

10 La glucosilceramida sintasa (GCS) es una enzima esencial que cataliza la etapa de glucosilación inicial en la biosíntesis de glucoesfingolípidos base de glucosilceramida (GSL), concretamente a través de la transferencia fundamental de glucosa desde la UDP-glucosa (UDP-Glc) a la ceramida para formar la glucosilceramida. La GCS es una proteína integral transmembránica de tipo III localizada en la región cis/medial de Golgi. Se cree que los glucoesfingolípidos (GSL) son integrales para la dinámica de muchos sucesos de la membrana celular, incluyendo interacciones celulares, señalización y tráfico. Se ha mostrado que la síntesis de estructuras de GSL (véase, Yamashita et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(16), 9142-9147) es esencial para el desarrollo embrionario y para la diferenciación de algunos tejidos. La ceramida desempeña un papel central en el metabolismo de los esfingolípidos, y se ha mostrado la disminución de la actividad de GCS tiene efectos marcados sobre el patrón de los esfingolípidos, con disminución de la expresión de los glucoesfingolípidos. Los esfingolípidos (SL) desempeñan un papel biomodulador en las afecciones cardiovasculares fisiológicas así como en las patológicas. En particular, los esfingolípidos y sus enzimas reguladoras parecen intervenir en las respuestas adaptativas a la hipoxia crónica en el corazón de rata neonatal (véase, El Alwanit et al., Prostaglandins & Other Lipid Mediators 2005, 78(1-4), 249-263).

20 Se han propuesto inhibidores de GCS para el tratamiento de diversas enfermedades (véase, por ejemplo, el documento WO2005068426). Tales tratamientos incluyen el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glucolípidos (por ejemplo, Tay Sachs, Sandhoffs, GM2 Activator deficiency, GM1 gangliosidosis and Fabry diseases), enfermedades asociadas con la acumulación de glucolípidos (por ejemplo, enfermedad de Gaucher; Miglustat (Zavesca), un inhibidor de GCS, ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Gaucher de tipo 1, véase, Treiber et al., Xenobiotica 2007, 37(3), 298-314), enfermedades que provocan hipertrofia o hiperplasia renal, tal como la nefropatía diabética; enfermedades que provocan hiperglucemia o hiperinsulemia; cánceres en los cuales hay una síntesis anormal de glucolípidos, enfermedades infecciosas causadas por organismos que utilizan los glucolípidos de la superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las cuales la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las cuales la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las cuales se produce un exceso de síntesis de glucolípidos (por ejemplo, aterosclerosis, nefropatía policística, e hipertrofia renal), enfermedades neuronales, lesión neuronal, enfermedades inflamatorias o trastornos asociados con el reclutamiento de macrófagos y su activación (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia), y diabetes mellitus y obesidad (véase, el documento WO 2006053043).

35 En particular, se ha mostrado que la sobreexpresión de GCS está implicada en la multirresistencia a fármacos, e interrumpe la apoptosis inducida por ceramidas. Por ejemplo, Turzanski et al., (Experimental Hematology 2005, 33 (1), 62-72) han mostrado que la ceramida induce la apoptosis en células de leucemia mieloide aguda (AML), y que la glucoproteína P (p-gp) confiere resistencia a la apoptosis inducida por ceramida, con modulación de la ruta de la ceramida-glucosilceramida, lo que contribuye notablemente a esta resistencia en células TF-1. Así pues, los inhibidores de GCS pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos al inducir la apoptosis en células enfermas.

45 En los documentos WO 2012/175119 A1; WO 2012/129084 A2; GB 725 228 A; WO 97/30998 A1, y en Mazurov et al. (Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15:2073-2077), se describen métodos para preparar compuestos que contienen quinuclidina. Ninguno de estos documentos describe un método según la presente invención en el que se use un componente de isocianato en la mezcla de reactivos.

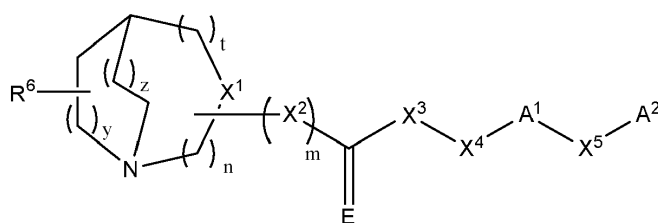
En los documentos WO 2012/063933 A1 y EP 0747355 A1 se describen métodos para preparar compuestos de carbamato vía la reacción de un alcohol con un compuesto carbonílico (incluyendo el uso de 1-imidazolilo como grupo saliente), o partiendo de derivados de urea.

50 En los documentos DE 4326510 A1, DE 1768808 A1 y en Geffken (Liebigs Ann. Chem., 1982, p. 211-218) se describe la síntesis de isocianatos a partir de intermedios de dioxazonas. En Middleton (J. Org. Chem., 1983, 48:3845-3847) se describen los riesgos de usar 1,3,4-dioxazol-2-onas como intermedios sintéticos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona métodos y compuestos como se exponen en las reivindicaciones anejas.

La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la fórmula

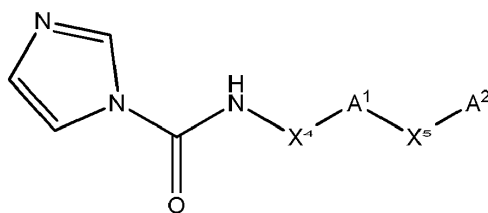


I

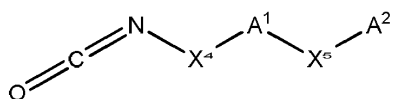
en la que:

- n es 1, 2 o 3;
- m es 1;
- 5 t es 0, 1 o 2;
- y es 1 o 2;
- z es 0, 1 o 2;
- E es O;
- X¹ es CR¹;
- 10 X² es O;
- X³ es -NH;
- X⁴ es CR⁴R⁵, CH₂ CR⁴R⁵ o CH₂-alquil (C₁-C₆)-CR⁴R⁵;
- X⁵ es un enlace directo, O, S, SO₂, CR⁴R⁵; alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆);
- R¹ es H, CN, alquilcarbonilo (C₁-C₆), o alquilo (C₁-C₆);
- 15 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), o, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de espiro cicloalquilo (C₃-C₁₀) o un anillo de espiro cicloalcoxi (C₃-C₁₀);
- R⁶ es -H, halógeno, -CN, arilo (C₆-C₁₂), arilo (C₆-C₁₂), alquilo (C₁-C₆); alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo o alquilo (C₁-C₆);
- 20 A¹ es alquilo (C₂-C₆); cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o benzoheterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alqueno (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, CN, -OH, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alcoxycarbonilo (C₁-C₆), y alquilcarbonilo (C₁-C₆);
- 25 A² es H, cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o benzoheterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alqueno (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), O(cicloalquilo de C₃-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), nitro, CN, OH, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆);
- 30 con la condición de que la suma de n + t + y + z no sea mayor que 6;

que comprende hacer reaccionar los compuestos de Fórmula II y Fórmula IV

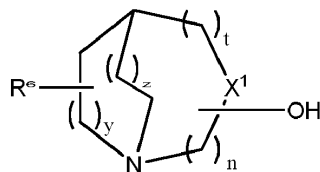


II



IV

con un compuesto de Fórmula III



III

en las que n, t, y, z, X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

5 En realizaciones, n es 1; t es 0; y es 1; y z es 1.

En realizaciones, X⁴ es CR⁴R⁵.

En realizaciones, R⁴ y R⁵ son cada uno metilo.

En realizaciones, A¹ es heteroarilo (C₂-C₉).

10 En realizaciones, A¹ es tiofeno, tiazol, isotiazol, furano, oxazol, isoxazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopirazol, benzoimidazol, benzofurano, benzooxazol o benzoisoxazol.

En realizaciones, A¹ es tiazol.

En realizaciones, R⁶ es H.

En realizaciones, X⁵ es un enlace directo.

15 En realizaciones, A² es arilo (C₆-C₁₂).

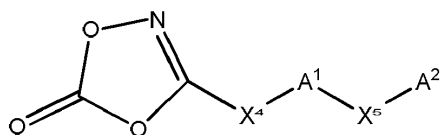
En realizaciones, A² es fenilo.

En realizaciones, el grupo fenilo está sustituido con halo.

En realizaciones, el grupo halo es fluoro.

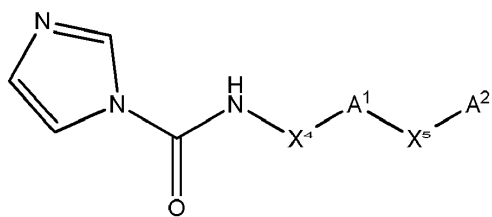
En realizaciones, R¹ es hidrógeno.

20 El método de la invención incluye además hacer reaccionar, mientras se calienta a reflujo, el compuesto de Fórmula V

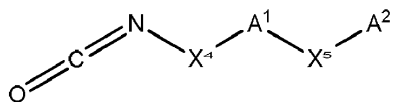


V

con imidazol para formar los compuestos de Fórmula II y Fórmula IV



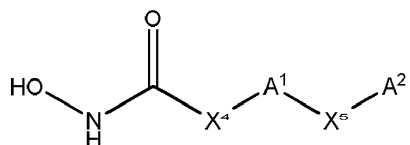
II ;



IV

en las que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

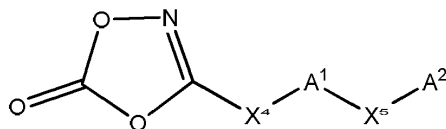
En realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VI



5

VI

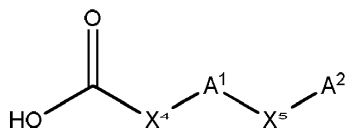
con N,N'-carbonildiimidazol para formar el compuesto de Fórmula V



V

en la que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

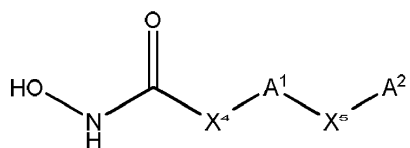
En realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII



10

VII

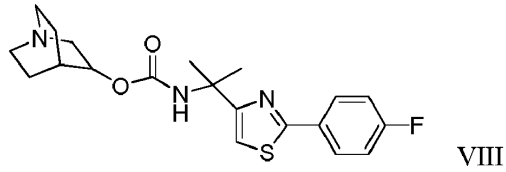
con N,N'-carbonildiimidazol e hidroxilamina para formar el compuesto de Fórmula VI



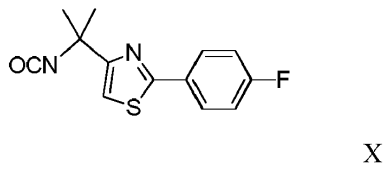
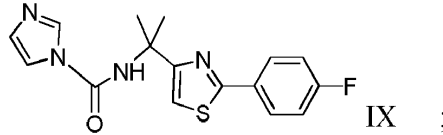
VI

en la que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

La presente invención también se refiere a un método para preparar el compuesto de Fórmula VIII



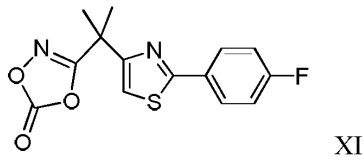
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX y Fórmula X



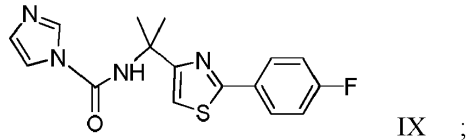
5

con quinuclidinol.

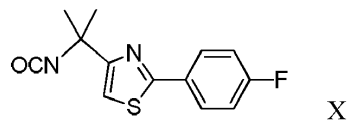
El método incluye hacer reaccionar, mientras se calienta a reflujo, el compuesto de Fórmula XI



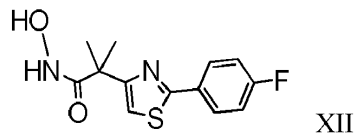
con imidazol para formar los compuestos de Fórmula IX y Fórmula X



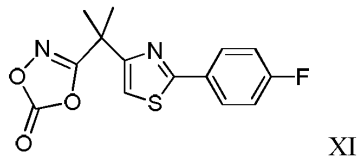
10



En realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XII

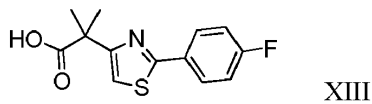


con N,N'-carbonildiimidazol para formar el compuesto de Fórmula XI

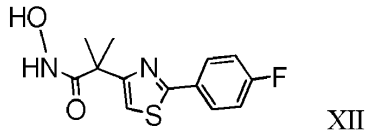


15

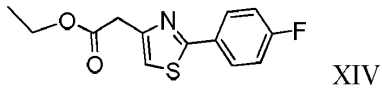
En realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIII



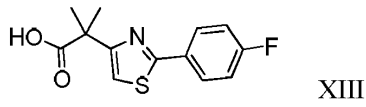
con N,N'-carbonildiimidazol e hidroxilamina para formar el compuesto de Fórmula XII



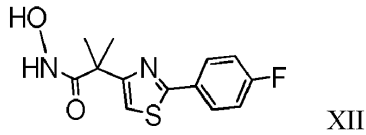
En realizaciones, el método incluye hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIV



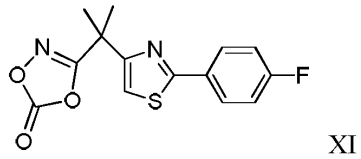
- 5 con terc-butóxido de potasio y yoduro de metilo, seguido de la reacción del éster de etilo así formado con hidróxido de litio para formar el compuesto de Fórmula XIII



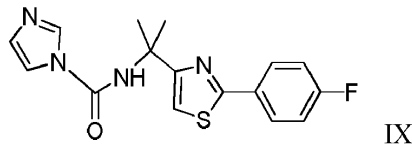
La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula XII



- 10 La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula XI



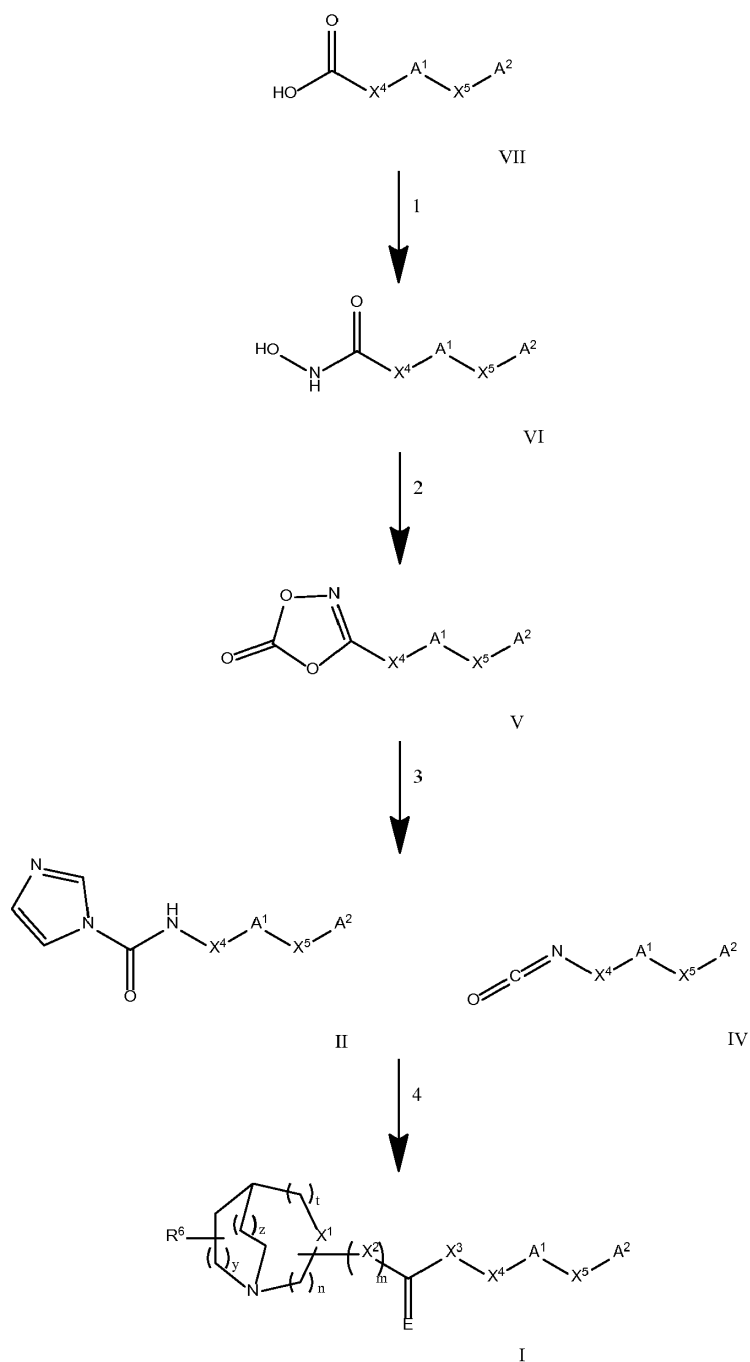
La presente invención se refiere además a un compuesto de Fórmula IX



Descripción detallada de la invención

15

Esquema 1



En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de ácido carboxílico de Fórmula VII se convierte en el compuesto de ácido hidroxámico correspondiente de Fórmula VI haciendo reaccionar VII con N,N'-carbonildiimidazol (es decir, CDI) en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano (THF). La disolución se agita a una temperatura entre 5
 10 alrededor de -5°C y alrededor de 25°C , preferiblemente alrededor de 20°C , durante un período de tiempo entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 30 minutos, preferiblemente alrededor de 10 a 15 minutos. La mezcla de la disolución resultante se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante un período de tiempo adicional entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 2 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora. Entonces se añade hidroxilamina a la mezcla de la disolución a una temperatura entre alrededor de -5°C y alrededor de 10°C , preferiblemente alrededor de 3°C . La mezcla de reacción resultante se agita en una atmósfera inerte (es decir, nitrógeno) durante un período de tiempo entre alrededor de 5 min. y alrededor de 8 horas, preferiblemente alrededor de 10 min.

En la reacción 2 del Esquema 1, el compuesto de ácido hidroxámico de Fórmula VI se convierte en el compuesto correspondiente de Fórmula V mediante adición de N,N'-carbonildiimidazol a una disolución de VI en tolueno en una atmósfera inerte (es decir, nitrógeno), y se agita durante un período de tiempo entre alrededor de 30 minutos y 15
 alrededor de 4 horas, preferiblemente alrededor de 2,5 horas.

En la reacción 3 del Esquema 1, el compuesto de Fórmula V se convierte en los compuestos correspondientes de Fórmula II y Fórmula IV haciendo reaccionar V con imidazol en presencia de un disolvente aprótico, tal como tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo entre alrededor de 4 horas y alrededor de 28 horas, preferiblemente alrededor de 6 horas.

- 5 En la reacción 4 del Esquema 1, una mezcla de los compuestos de Fórmula II y Fórmula IV se convierte en el compuesto correspondiente de Fórmula I haciendo reaccionar II y IV con (S)-(+)-quinuclidinol en presencia de un disolvente aprótico, tal como tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante un período de tiempo entre alrededor de 12 horas y alrededor de 24 horas, preferiblemente alrededor de 18 horas.

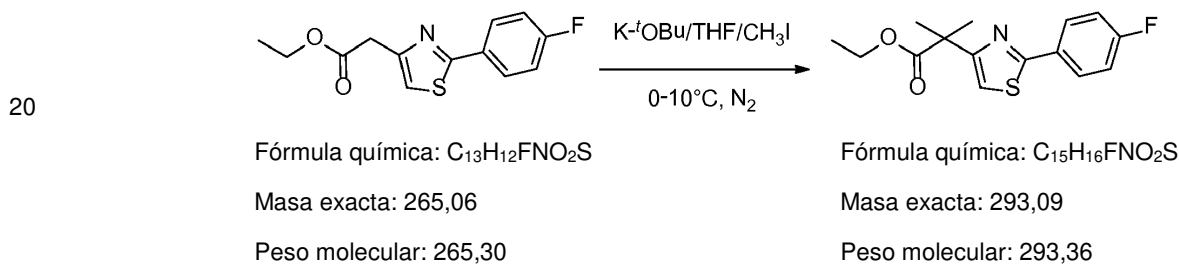
Preparación A

- 10 A 4-fluorofeniltioamida (50,35 g, 1 eq.) se añadió 8,6 volúmenes en peso de 200 de etanol absoluto (basado en tioamida) (430 ml) y 4-cloroacetato de etilo (68,2 g, 1,1 eq.). La mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se calentó a reflujo durante 5 h, y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La disolución se concentró hasta un aceite, y se añadieron TBME (10 volúmenes, 500 ml) y 6 volúmenes de NaHCO₃ saturado (300 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con 5 volúmenes (250 ml) de TBME. La capa orgánica combinada se lavó con agua, y entonces se concentró hasta un aceite y después se secó hasta un sólido. El producto cristalizó en 3 volúmenes en peso de hexanos calientes. Rendimiento 89%. Producto 98,7% puro mediante HPLC (% de área).

Ejemplo 1

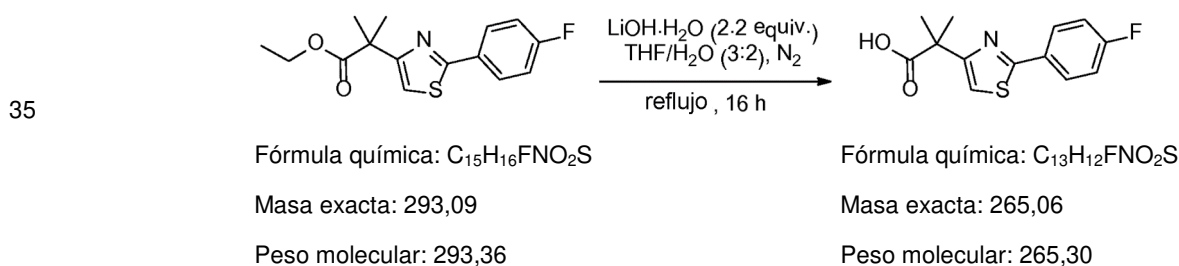
(S)-(2-(2-(4-Fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato de quinuclidin-3-ilo

Etapa 1: Desmetilación con yoduro de metilo



- 25 Procedimiento: En un reactor de 100 l se añadió tetrahidrofurano (THF, 28,4 kg) y terc-butóxido de potasio (MW 112,21, 2,28 kg g, 4,0 equiv.). Esta mezcla se enfrió hasta 0-2°C (temperatura interna). El éster de partida (MW 265,3, 2,0 kg, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (4 l) y se transfirió al reactor a lo largo de un período de 10-60 min., manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a 3-9°C durante 15-60 min. Se añadió al reactor una disolución de yoduro de metilo (MW 141,94, 1,88 l, 4,0 equiv.) en THF (4,8 l) a lo largo de 30-120 min., manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Se añadió una disolución de NaCl (2,0 kg) en agua (14 l) a lo largo de 10 min., y la mezcla se agitó durante al menos 10 min. más. La reacción se acidificó por adición de HCl 1 M (~ 1,44 l). Las capas se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer con THF (6,2 kg). Las capas orgánicas combinadas se destilaron a vacío hasta ~ 16 l. Esta disolución del producto de la etapa 1 en THF se usó en la siguiente reacción.

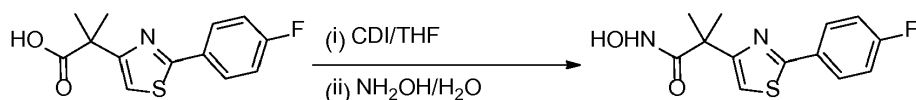
Etapa 2: Hidrólisis del éster etílico con monohidrato de LiOH



- 40 Procedimiento: Al éster en THF se añadió una disolución de LiOH.H₂O (MW 41,96, 0,695 kg, 2,2 equiv.) en agua (9,3 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 8-16 horas. Después de que se juzgó que las reacciones estaban terminadas mediante HPLC, se añadió agua (12 l), y la mezcla se destiló a vacío hasta ~ 16 l. Se añadió TBME (5,9 kg) y, tras agitar, las capas se separaron. La capa acuosa que contiene el producto se lavó una segunda vez con TBME (5,9 kg). Se añadió TBME a la capa acuosa, y la mezcla se acidificó (pH ≤ 3) mediante adición de HCl 5 M (~ 3,67 kg). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo una segunda vez con TBME (4,5 kg). Se añadió heptano (15 kg) a las capas orgánicas combinadas, y la mezcla se destiló a vacío hasta ~ 16 l. Tras calentar y enfriar

hasta 5-25°C y agitar durante al menos 3 h, el producto se filtró, se lavó con heptano, y se secó a vacío. Rendimiento 85,8% (2,15 kg), pureza mediante HPLC (% de área) 99,72%.

Reacción 1: Formación de ácido hidroxámico con NH₂OH



5	Fórmula química: C ₁₃ H ₁₂ FNO ₂ S Masa exacta: 265,0573 Peso molecular: 265,3033	Fórmula química: C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S Masa exacta: 280,07 Peso molecular: 280,32
---	--	--

Procedimiento: A un reactor de 100 l se añadió THF (14,2 kg) y N,N'-carbonildiimidazol (CDI; MW 162,15, 1,34 kg, 1,1 equiv.). El ácido procedente de la reacción 2 (2,0 kg, 1,0 equiv.) disuelto en THF (4 l) se añadió a lo largo de 15-20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5-3 h. La reacción se enfrió hasta 0-3°C. Se añadió hidroxilamina acuosa (50% acuosa; 1,7 l, 4,0 equiv.) a lo largo de 5-15 min., manteniendo la temperatura interna por debajo de 18°C. Después de que la adición estuvo terminada, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (12 kg) y una disolución de cloruro sódico (2,0 kg) en agua (12 l). La capa orgánica separada se destiló a vacío hasta ~ 16 l. Se añadió tolueno (13,8 kg), y la mezcla se destiló nuevamente a vacío hasta ~ 16 l. Se añadió heptano (11 kg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 16 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con heptano (11 kg), y se secó a vacío a temperatura ambiente. El rendimiento fue 1,58 kg (74,8%).

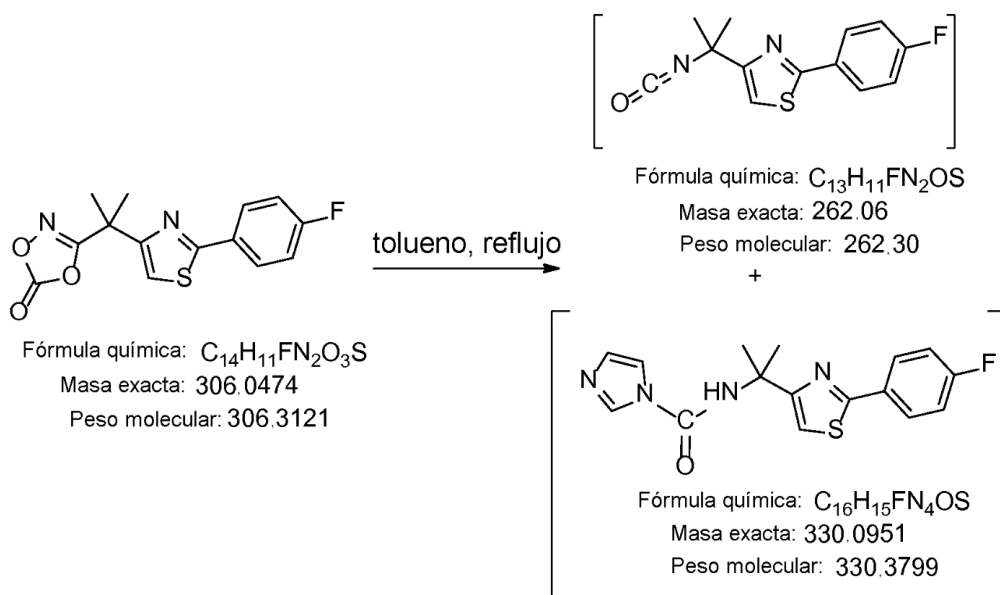
Reacción 2: Conversión de ácido hidroxámico en una dioxazolona



20	Fórmula química: C ₁₃ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S Masa exacta: 280,0682 Peso molecular: 280,3179	Fórmula química: C ₁₄ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S Masa exacta: 306,05 Peso molecular: 306,31
----	--	--

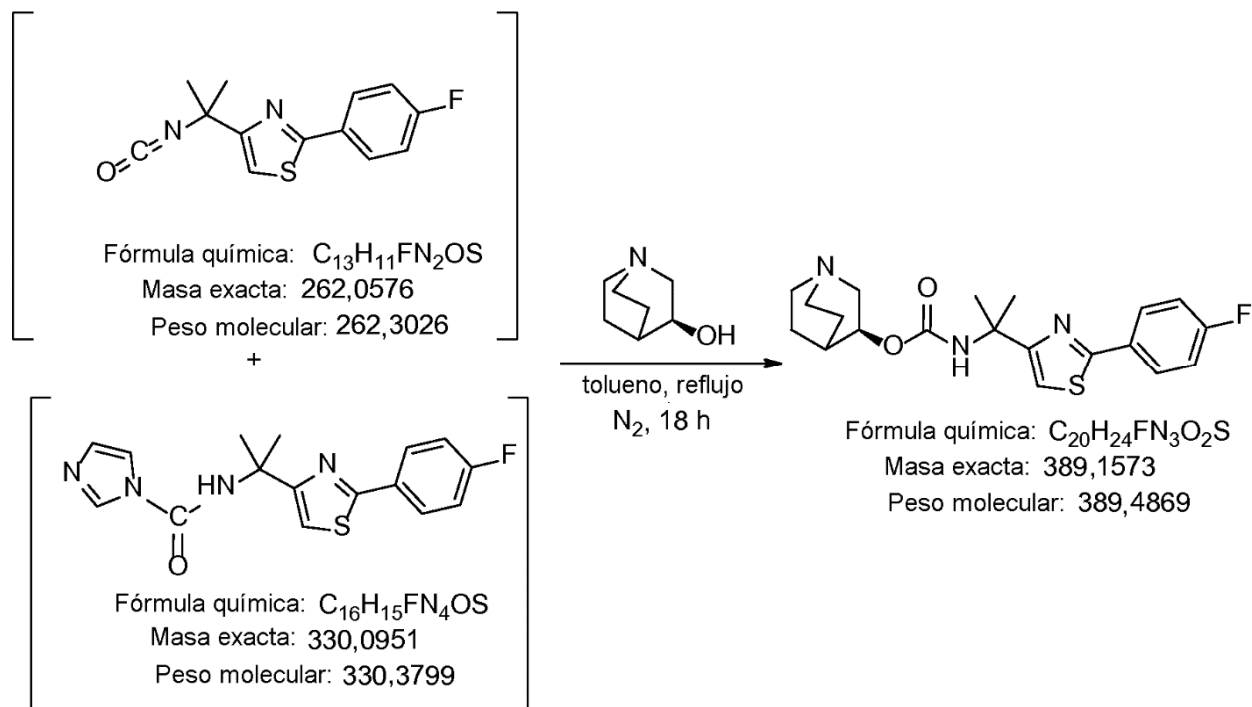
Procedimiento: Se transfirió tolueno (17,3 kg) y el ácido hidroxámico procedente de la reacción 1 (MW 280,32, 2,0 kg) a un reactor de 100 l. Tras agitar a temperatura ambiente durante al menos 15 min., se añadió carbonildiimidazol CDI (MW 162,15, 1,27 kg, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-4 h hasta que se juzgó que la reacción estaba terminada mediante HPLC.

Reacción 3: Conversión de la dioxazolona en una mezcla de la imidazolurea e isocianato



Procedimiento: La disolución de la dioxazolona (reacción 2) se calentó a 60°C durante 6-16 horas para completar la conversión en una mezcla del isocianato y la imidazolurea, según se juzga mediante análisis de HPLC.

Reacción 4: Conversión final en el carbamato

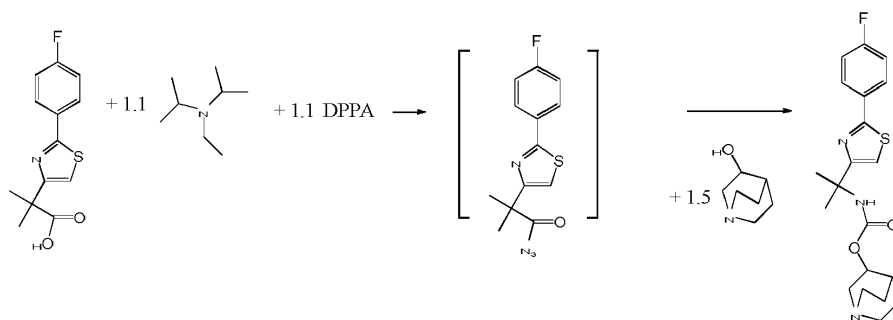


5 Procedimiento: Se añadió (S)-(+)-3-quinuclidinol (1,14 kg, 1,18 equiv.) a la mezcla de la disolución toluénica de isocianato e imidazolurea (reacción 3), y la disolución se calentó a 100-110°C durante 18-28 h. Se añadió tolueno (8,6 kg) a la reacción, y la mezcla se lavó dos veces con agua (20 kg). El producto se eliminó de la capa orgánica con dos extracciones de HCl 1M acuoso (19,7 kg). Se añadió acetato de isopropilo (34,8 kg) a las capas acuosas ácidas combinadas. La mezcla se enfrió hasta 5-10°C, y se añadió NaOH acuoso 10M (5,3 kg). Las capas se separaron, y la capa orgánica se destiló a vacío hasta ~ 16 l. Se añadió heptano (21,4 kg) a la disolución de acetato de isopropilo restante, y la disolución se destiló nuevamente hasta ~ 16 l. La suspensión resultante se agitó durante al menos 4 h. El producto se filtró, se lavó con heptano (13,7 kg), y se secó a vacío a temperatura ambiente. El rendimiento fue 2,3 kg (rendimiento 82,8%). Pureza mediante HPLC (% de área) 99,7%.

15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,20 - 6,99 (m, 3H), 5,53 (s, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 14,5, 8,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,19 (m, 5H), 2,0 - 1,76 (m, 11H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166,38, 165,02, 162,54, 162,8-155,0 (d, C-F), 130,06, 128,43, 128,34, 116,01, 115,79, 112,46, 71,18, 55,70, 54,13, 47,42, 46,52, 27,94, 25,41, 24,67, 19,58.

Ejemplo 2 (referencia)

(S)-2-(2-(4-Fluorofenil)thiazol-4-il)propan-2-il)carbamato de quinuclidin-3-ilo

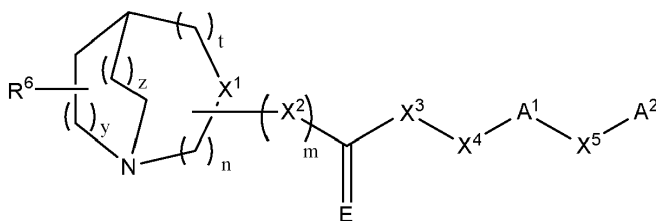


20 Se disolvió ácido 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropanoico (1 g) y diisopropiletilamina (0,57 ml) en tolueno, y se agitaron a 110°C en N_2 . Se añadió gota a gota DPPA (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 110°C para completar la conversión de la azida acetilica y el isocianato. Se añadió quinuclidin-3-ol (0,72 g), y se agitó durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con tolueno (50 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró hasta un aceite. El producto de 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)propan-2-il)carbamato de quinuclidin-3-ilo se purificó mediante cristalización en EtOAc (0,6 g).

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula,



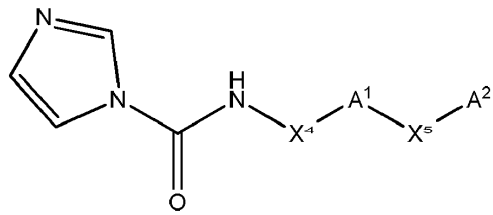
I

en la que:

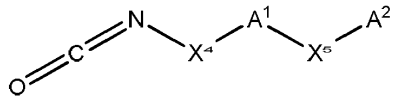
- 5 n es 1, 2 o 3;
 m es 1;
 t es 0, 1 o 2;
 y es 1 o 2;
 z es 0, 1 o 2;
- 10 E es O;
 X¹ es CR¹;
 X² es O;
 X³ es -NH;
 X⁴ es CR⁴R⁵, CH₂ CR⁴R⁵ o CH₂-alquil (C₁-C₆)-CR⁴R⁵;
- 15 X⁵ es un enlace directo, O, S, SO₂, CR⁴R⁵; alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquenoiloxi (C₁-C₆);
 R¹ es H, CN, alquilcarbonilo (C₁-C₆), o alquilo (C₁-C₆);
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), o, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de espiro cicloalquilo (C₃-C₁₀) o un anillo de espiro cicloalcoxi (C₃-C₁₀);
- 20 R⁶ es -H, halógeno, -CN, arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), alquiloxi (C₁-C₆); alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo o alquilo (C₁-C₆);
- 25 A¹ es alquino (C₂-C₆); cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o benzoheterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alqueno (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, CN, -OH, alquiloxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alcocarbonilo (C₁-C₆), y alquilcarbonilo (C₁-C₆);
- 30 A² es H, cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉) o benzoheterocicloalquilo (C₂-C₉) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alqueno (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), O(cicloalquilo de C₃-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), nitro, CN, OH, alquiloxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; cicloalquilo (C₃-C₆), alcocarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆);

con la condición de que la suma de n + t + y + z no sea mayor que 6;

que comprende hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula IV

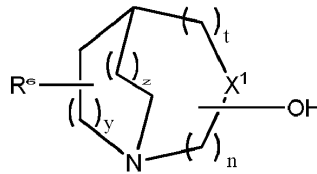


II



IV

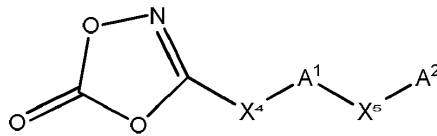
con un compuesto de Fórmula III



III

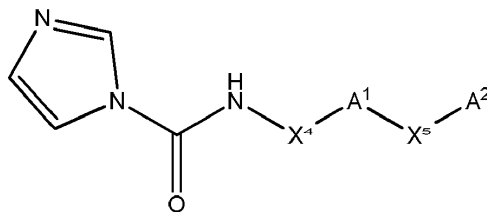
5 en las que n, t, y, z, X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

incluyendo el método hacer reaccionar, mientras se calienta a reflujo, el compuesto de Fórmula V

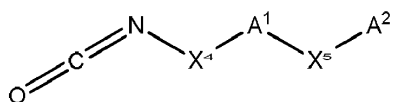


V

con imidazol para formar los compuestos de Fórmula II y Fórmula IV



II ;



IV

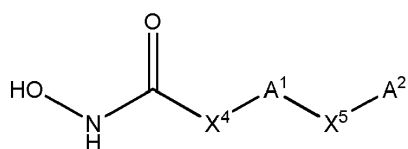
10

en las que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que n es 1; t es 0; y es 1; y z es 1.

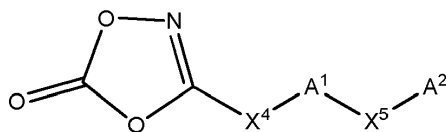
3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X⁴ es CR⁴R⁵, opcionalmente en el que R⁴ y R⁵ son cada uno metilo.

4. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A¹ es heteroarilo (C₂-C₉), opcionalmente en el que A¹ es tiofeno, tiazol, isotiazol, furano, oxazol, isoxazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopirazol, benzoimidazol, benzofurano, benzooxazol o benzoisoxazol, especialmente en el que A¹ es tiazol.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁶ es H.
6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X⁵ es un enlace directo.
7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A² es arilo (C₆-C₁₂), opcionalmente en el que A² es fenilo, especialmente en el que el grupo fenilo está sustituido con halo, por ejemplo en el que el grupo halo es fluoro.
10. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es hidrógeno.
9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que incluye además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VI



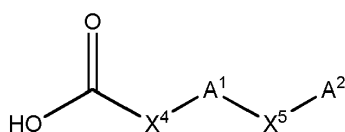
VI

con N,N'-carbonildiimidazol para formar el compuesto de Fórmula V



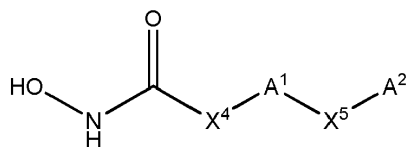
V

15. en el que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente, incluyendo el método opcionalmente además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII



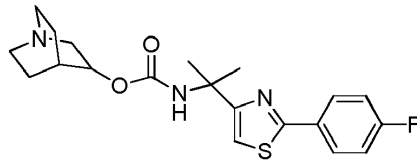
VII

con N,N'-carbonildiimidazol e hidroxilamina para formar el compuesto de Fórmula VI



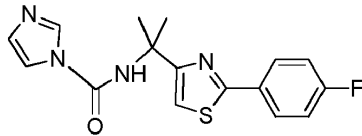
VI

20. en el que X⁴, A¹, X⁵ y A² son como se definen anteriormente.
10. Un método para preparar el compuesto de Fórmula VIII

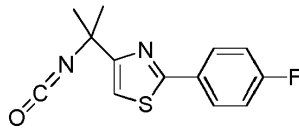


VIII

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX y un compuesto de Fórmula X

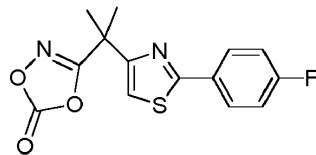


IX;



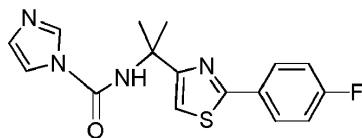
X

- 5 con quinuclidinol, incluyendo el método además hacer reaccionar, mientras se caliente a reflujo, el compuesto de Fórmula XI

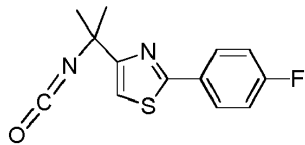


XI

con imidazol para formar los compuestos de Fórmula IX y Fórmula X



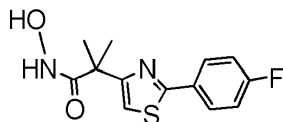
IX;



X.

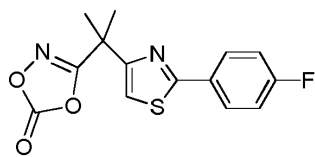
10

11. Un método según la reivindicación 10, que incluye además hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula XII



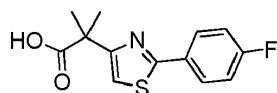
XII

con N,N'-carbonildiimidazol para formar el compuesto de Fórmula XI



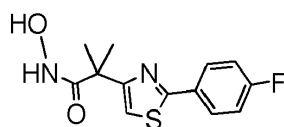
XI,

incluyendo el método opcionalmente además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIII



XIII

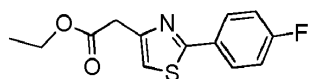
con N,N'-carbonildiimidazol e hidroxilamina para formar el compuesto de Fórmula XII



XII,

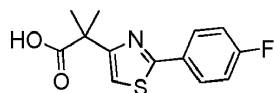
5

e incluyendo el método opcionalmente aún además hacer reaccionar el compuesto de Fórmula XIV



XIV

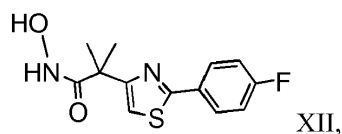
con terc-butóxido de potasio y yoduro de metilo, seguido de la reacción del éster de etilo así formado con hidróxido de litio para formar el compuesto de Fórmula XIII



XIII

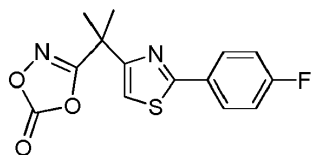
10

12. Un compuesto de Fórmula XII



XII,

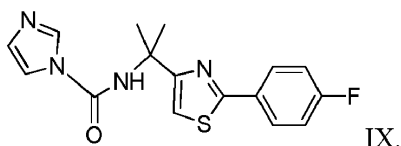
o un compuesto de Fórmula XI



XI,

15

o un compuesto de Fórmula IX



IX.