

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 900**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 305/06 (2006.01)

C07D 305/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015 PCT/EP2015/051066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15110446**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015 E 15700600 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 3097098**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiacepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-amina**

30 Prioridad:

24.01.2014 WO PCT/CN2014/071331

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

23.10.2020

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHEN, JUNLI;
REN, YI;
SHE, JIN;
WANG, LIN;
YU, JIANHUA y
ZHANG, GUOCAI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

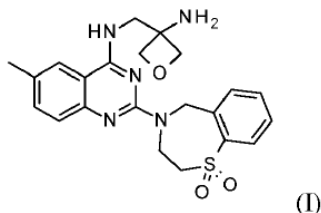
ES 2 788 900 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

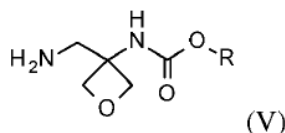
Procedimiento para la preparación de N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-amina

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



10 y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo, que es útil para la profilaxis y el tratamiento de la infección por el virus respiratorio sincicial (VRS) en mamíferos o seres humanos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (V):



15 en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxifenil C₁₋₆-C_xH_{2x}- o fenil-C_xH_{2x}-, siempre que el compuesto de fórmula (V) no sea 4-metoxibencil[3-(aminometil)oxetan-3-il]carbamato. El compuesto de fórmula (V) es un intermedio importante en la síntesis y fabricación del compuesto farmacéuticamente activo de fórmula (I) como se describe en la patente WO2013020993 A1.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 La patente WO2013020993 A1 divulgó enfoques sintéticos para obtener el compuesto de fórmula (I).

Sin embargo, de acuerdo con el enfoque sintético en la patente WO2013020993 A1, la desprotección de uno de los intermedios, 3-(aminometil)-N,N-dibencil-oxetan-3-amina, para sintetizar el compuesto de fórmula (I) por hidrogenación con paladio sobre carbono dará lugar a un problema residual de metales pesados, que no es adecuado para la química de procedimientos y la fabricación a gran escala. Además, otro intermedio, [(3-aminooxetan-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo, para sintetizar el compuesto de fórmula (I) experimenta inestabilidad como la amina primaria.

30

En la presente invención, se desarrolla un enfoque sintético sencillo y eficaz para sintetizar compuestos de fórmula (I). Este enfoque sintético se puede aplicar a escala técnica y permite obtener el producto con un buen rendimiento, una pureza deseada y una forma estable sin usar un catalizador de metal pesado.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Los grupos "alquilo C₁₋₆" particulares son *tert*-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

45 El término "C_xH_{2x}" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alquil C₁₋₆-O-, en el que el "alquilo C₁₋₆" es como se define anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, 2-butoxi, *tert*-butoxi y similares. Los grupos "alcoxi C₁₋₆" particulares son metoxi y etoxi y más en particular metoxi.

50

El término "alcoxifenilo C₁₋₆" significa un fenilo sustituido por un grupo alcoxi C₁₋₆ como se define anteriormente en la

posición orto, meta o para. El grupo "alcoxifenilo C₁₋₆" particular es 4-metoxifenilo.

El término "amino" se refiere a amino primario (-NH₂), secundario (-NH-) o terciario



5 El término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

10 El término "HA" se refiere a ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzoico, ácido salicílico y ácido 4-clorobenzoico y similares.

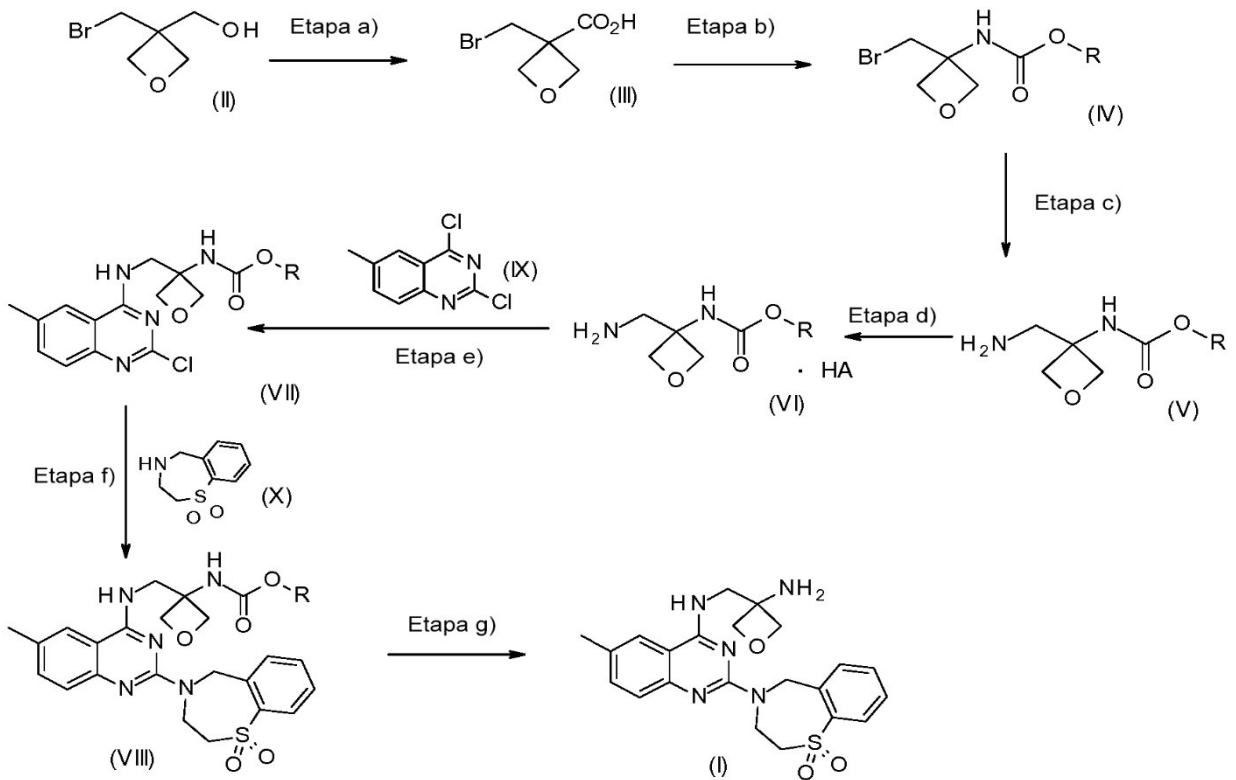
15 El término "sal de adición de ácido" se refiere a sales de adición de ácido convencionales que se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, las derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzoico, ácido salicílico y ácido 4-clorobenzoico y similares.

20 **Tabla 1 Abreviaturas**

Ac ₂ O:	anhídrido acético
AcOH:	ácido acético
CD ₃ Cl-d ₃ :	cloroformo deuterado
DCM:	Diclorometano
DMF:	Dimetilformamida
DMSO-d ₆ :	dimetilsulfóxido deuterado
DPPA:	difenilfosforilacida
EtOAc:	acetato de etilo
EtOH:	Etanol
HPLC:	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
h:	hora u horas
Hz:	Hercios
kg:	Kilogramo
l:	Litro
METANOL-d ₄ :	metanol deuterado
MHz:	Megahercios
min:	Minutos
mmol:	Milimoles
EM (ESI):	espectroscopia de masas (ionización por electropulverización)
MTBE:	éter metil- <i>terc</i> -butílico
NaOH:	hidróxido de sodio
NMM:	4-metilmorfolina
RMN:	resonancia magnética nuclear
obs.:	Observado
sat.	Saturado
TEA:	Trietilamina
TEMPO:	2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano

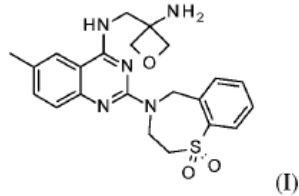
Los problemas en el documento WO2013020993 A1 se resuelven de acuerdo con la presente invención por un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) mostrado en el esquema 1:

Esquema 1



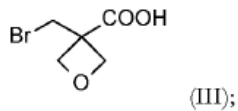
5 en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxilfenil C₁₋₆-C_xH_{2x}- o fenil-C_xH_{2x}-.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

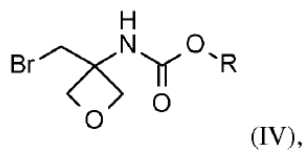


10 y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo,
que comprende las siguientes etapas:

15 etapa a) oxidación de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (III),

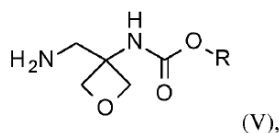


20 etapa b) conversión del grupo carboxi de un compuesto de fórmula (III) en carbamato para formar un compuesto de fórmula (IV)



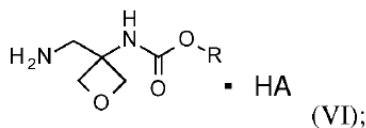
en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxifenil C₁₋₆-C_xH_{2x}- o fenil-C_xH_{2x}-;

5 etapa c) aminación de un compuesto de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V)



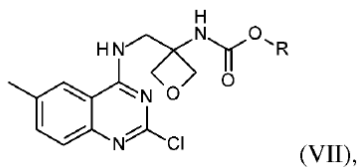
en la que R es como se define anteriormente;

10 etapa d) formación de la sal de un compuesto de fórmula (V) con un ácido para formar un compuesto de fórmula (VI)



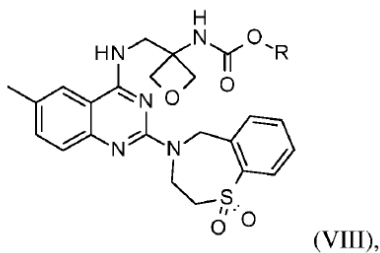
15 en la que R es como se define anteriormente;

etapa e) reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (VII)



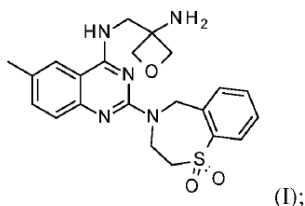
20 en la que R es como se define anteriormente;

25 etapa f) reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (X) para dar un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R es como se define anteriormente;

30 etapa g) comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (I)



y si fuera necesario, formar una sal de adición farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las etapas del procedimiento de síntesis (a), (b) y (c) dan como resultado un compuesto de fórmula (V) que es novedoso y es otro aspecto importante de la presente invención.

Una descripción detallada de la presente invención de las etapas del procedimiento es la siguiente:

- 10 La etapa a) comprende la preparación del ácido carboxílico de fórmula (III) por oxidación de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol de fórmula (II)

Esta reacción se realiza con un oxidante en un intervalo de temperaturas de reacción entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 15 °C y 25 °C. El orden de adición de los reactantes se puede imponer por conveniencia.

- 15 La reacción se puede llevar a cabo en diversos disolventes, en particular, el disolvente de reacción es agua, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo o acetato de isopropilo; o un codisolvente que es una mezcla de dos o más tipos de disolventes seleccionados de agua, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo y acetato de isopropilo. Un disolvente más particular es un codisolvente de agua y acetonitrilo.

- 20 El oxidante usado en esta reacción es hipoclorito de sodio, permanganato de potasio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí o clorocromato de piridinio; o un cooxidante que es una mezcla de dos o más tipos de oxidantes seleccionados de hipoclorito de sodio, permanganato de potasio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí y clorocromato de piridinio. El oxidante particular es un cooxidante de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí e hipoclorito de sodio. La reacción de oxidación se termina por lo general después de 1 a 24 horas, en particular de 4 a 6 horas.

La etapa b) comprende la conversión de ácido carboxílico de fórmula (III) en carbamato de fórmula (IV) a través de reordenamiento de Curtius.

- 30 La reacción se realiza con un reactivo ácido y una base en un disolvente orgánico y seguido de la adición de un alcohol en un intervalo de temperaturas de 0 °C y 100 °C, en particular 80 °C.

- 35 En esta etapa, se mezcla un compuesto de fórmula (III) con un reactivo ácido, en particular difenilfosforilácido, y una base en un disolvente orgánico para formar un intermedio activo 3-(bromometil)-3-isocianato-oxetano, que se puede convertir además en carbamatos de fórmula (IV) añadiendo diversos alcoholes.

La base usada en esta reacción es trietilamina, diisopropilamina o 4-metilmorfolina, más en particular 4-metilmorfolina.

- 40 La reacción se puede llevar a cabo en muchos disolventes orgánicos. En particular, el disolvente usado en la etapa b) es acetonitrilo, tolueno, clorobenceno, diclorometano. El disolvente más particular es tolueno.

La temperatura de reacción se encuentra en el intervalo de 0 °C y 100 °C, en particular 80 °C.

- 45 Típicamente, el alcohol usado en la etapa b) es *tert*-butanol, 2-metil-2-butanol, alcohol bencílico o 4-metoxifenilmetanol, en particular 4-metoxifenilmetanol.

La etapa c) comprende la aminación del compuesto de fórmula (IV) para formar un compuesto amino de fórmula (V).

- 50 La reacción se realiza con un agente de aminación, en un intervalo de temperaturas de reacción de 0 °C y 60 °C, en particular en el intervalo de 25 °C y 30 °C.

Para formar una amina primaria, el compuesto de fórmula (IV) y un reactivo de aminación, en particular amoníaco líquido, se cargan en una autoclave para dar el compuesto de fórmula (V).

- 55 La temperatura de reacción, por lo general, se encuentra en el intervalo de 0 °C y 60 °C, en particular en el intervalo de 25 °C y 30 °C.

La reacción en general termina después de 1 a 24 horas, en particular 8 horas.

5 La etapa d) comprende la formación de la sal de un compuesto de fórmula (V) con un ácido para formar un compuesto de fórmula (VI).

10 El ácido usado en esta reacción incluye diversos ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzoico, ácido salicílico y ácido 4-clorobenzoico y similares, más en particular ácido 4-clorobenzoico.

15 La etapa e) comprende la reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (VII).

La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico. En particular, la reacción se realiza en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o acetonitrilo, más en particular en tetrahidrofurano.

20 El intervalo de temperaturas de reacción particular está entre 10 °C y 30 °C.

La etapa f) comprende la reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (X) para dar un compuesto de fórmula (VIII). Esta reacción se realiza en un disolvente orgánico con un catalizador ácido en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 60 °C y 80 °C.

25 La reacción se realiza en un disolvente orgánico. En particular, la reacción se realiza en tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, metanol, etanol o isopropanol, más en particular en etanol.

El catalizador ácido usado en la reacción es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o cloruro de amonio, en particular es cloruro de amonio.

30 La etapa g) comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (I). La reacción se realiza en un disolvente orgánico con ácido en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 10 °C y 40 °C.

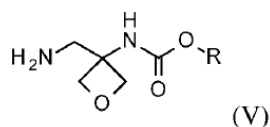
35 El disolvente orgánico usado en la reacción es diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano o dioxano, en particular diclorometano.

El ácido usado en la reacción es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, en particular es o ácido trifluoroacético.

40 La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos, que no se deben interpretar como limitantes de la invención en su alcance a los procedimientos específicos descritos en el presente documento.

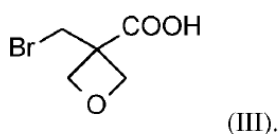
La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (V):

45



50 en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxifenil C₁₋₆-C_xH_{2x-} o fenil-C_xH_{2x-}, siempre que el compuesto de fórmula (V) no sea 4-metoxibencil[3-(aminoetil)oxetan-3-il]carbamato.

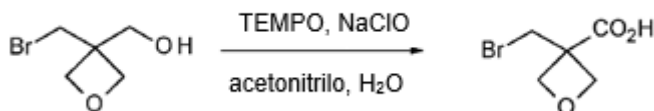
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (III):



55 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

Preparación de ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico:

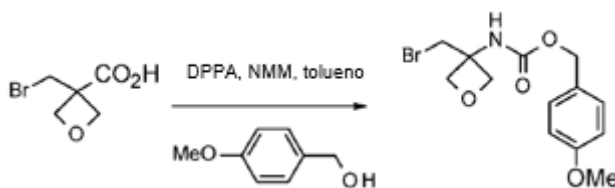


5
10
15

Se cargó en un matraz de 100 ml [3-(bromometil)oxetano-3-il]metanol (17,3 g, 9,6 mmol) seguido de 25 ml de agua y 5,3 ml de acetonitrilo y TEMPO (153 mg, 0,96 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 10 °C. Se añadieron 15,3 g de hipoclorito de sodio (14 %) durante 10 min con la temperatura interna mantenida entre 15 °C y 20 °C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se consumió el [3-(bromometil)oxetano-3-il]metanol como se vigiló por HPLC. Se ajustó la mezcla resultante a pH 8-9 y se extrajo con 20 ml de EtOAc dos veces. Se ajustó la capa acuosa a pH 1-2 con solución de H₂SO₄ acuoso 5 N y se extrajo con diclorometano. Después de la eliminación del diclorometano, se obtuvo el ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 194. RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm, 9,40 - 9,90 (s, 1 H), 5,00 - 5,02 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 4,56 - 4,57 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H)

Ejemplo 2

Preparación de N-[3-(bromometil)oxetano-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo



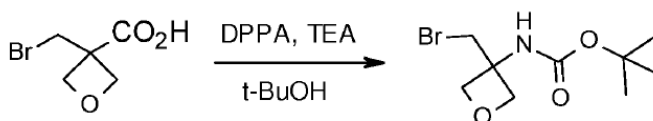
20
25

Se cargó en un reactor 1 ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico (1,2 kg, 6,15 mol) seguido de 6,4 kg de tolueno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 5 °C. A continuación, se le añadió lentamente NMM (0,72 kg, 7,12 mol) a esta mezcla de reacción. Después de la adición, se agitó la solución 10 min a temperatura ambiente.

30
35
40

Se cargó en el reactor 2 difenilfosforilacida (1,76 kg, 6,39 mol) seguido de 3,2 kg de tolueno. Se calentó la mezcla hasta 80 °C. Se añadió la solución del reactor 1 al reactor 2 gota a gota. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 80 °C. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió lentamente 4-metoxifenilmetanol (0,82 kg, 5,94 mol) en una solución de 1,58 kg de tolueno. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se mantuviera durante 75 min a 80 °C. Se vigiló la reacción usando HPLC. Después de completada la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se lavó con 6,0 kg de agua, 6,24 kg de solución acuosa de carbonato de sodio al 4 % y 3,0 kg de agua secuencialmente. Se concentró la fase orgánica hasta sequedad bajo presión reducida y se recrystalizó el residuo en n-heptano/etanol. Se separó la suspensión por medio de una centrifugadora y se lavó la torta húmeda con 1 kg de n-heptano. Se secó la torta húmeda en horno de vacío durante 24 horas para dar 1,46 kg del compuesto del título, rendimiento de un 72 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 330. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃Cl-d₃) δ ppm 7,30-7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,91-6,93 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,70-4,72 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,51-4,53 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 3

Preparación de N-[3-(bromometil)oxetano-3-il]carbamato de *terc*-butilo

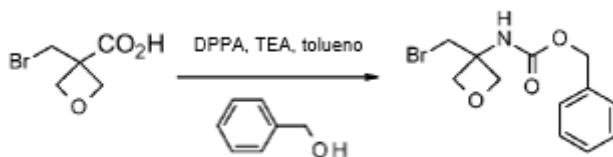
45
50

Se cargó en un matraz de 50 ml ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico (2,0 g, 10,3 mmol) seguido de 20 ml de *t*-butanol anhidro. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 5 °C. A continuación, se añadió TEA (1,1 g, 11,3 mmol). Después de la adición, se añadió DPPA (3,1 g, 10,8 mmol) en porciones. Se calentó a reflujo la mezcla durante la noche. A continuación, se concentró la fase orgánica hasta sequedad bajo presión reducida y se disolvió el residuo en 30 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con 10 ml de solución de Na₂CO₃ y 10 ml de salmuera. Después de la

eliminación de los disolventes, se obtuvo N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 4

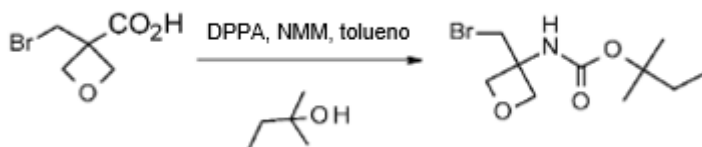
5 Preparación de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de bencilo



10 Se cargó en un matraz de 100 ml ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico (5,0 g, 25,6 mmol) seguido de 50 ml de tolueno anhidro. A continuación, se añadió TEA (2,87 g, 28,2 mmol). Después de la adición de TEA, se añadió DPPA (7,64 g, 26,9 mmol) en porciones. Se calentó la mezcla a 65 °C-70 °C durante 1 hora. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió alcohol bencílico (4,2 g, 38,4 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la mezcla de reacción con 15 30 ml de agua, 30 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 % y 30 ml de salmuera. Se concentró la fase orgánica para eliminar la mayoría de los disolventes bajo presión reducida y se añadieron 15 ml de heptano. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas y se separó por filtración. Se secó la torta húmeda en horno de vacío para dar 4,95 g de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de bencilo.

Ejemplo 5

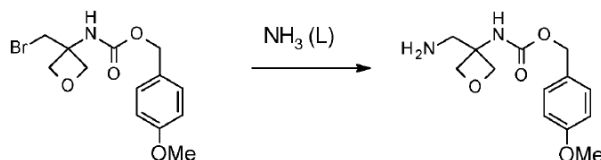
20 Preparación de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de 1,1-dimetilpropilo



25 Se cargó en un matraz de 250 ml ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico (20,4 g, 100 mmol) seguido de 120 ml de tolueno anhidro. Se añadió NMM (12,1 g, 120 mmol) durante 10 min. Después de la adición, se añadió DPPA (30,3 g, 110 mmol) en 80 ml de tolueno durante 30 min. Se calentó la mezcla a 80 °C-85 °C durante 40 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió alcohol *t*-amílico (44 g, 150 mmol) y se calentó a 80 °C durante 30 3 h. Se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se lavó con 100 ml de agua, 30 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 % y 30 ml de salmuera. Se concentró a vacío la fase orgánica y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida. Se suspendió el producto en heptano. Después de filtración y secado, se obtuvieron 12,3 g de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de 1,1-dimetilpropilo.

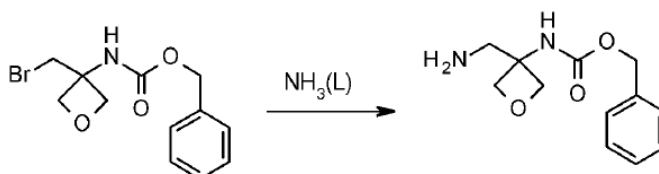
Ejemplo 6

35 Preparación de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo



40 Se cargaron en una autoclave de 10 l N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo (1,1 kg, 3,33 mol) y 5,5 l de amoníaco líquido. Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C -30 °C durante 8 horas. A continuación, se liberó el amoníaco cuidadosamente. Al residuo se le añadieron 5,5 l de 2-metiltetrahidrofurano. Se transfirió la mezcla a un embudo de separación. A continuación, a la mezcla se le añadieron 1,1 l de solución de NaOH 3 N. Se extrajo la fase acuosa con 4,4 l de 2-metiltetrahidrofurano. Se lavó la fase orgánica combinada con 45 1,1 l de solución acuosa de NaCl saturada dos veces. Después de la separación de fases, se concentró la fase orgánica a vacío hasta aproximadamente 1 l. Se usó el residuo bruto directamente sin purificación adicional.

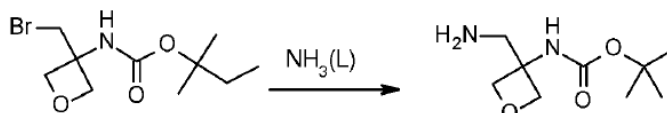
Ejemplo 7

Preparación de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo

5 Se prepara el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 6 usando N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de bencilo, que se prepara en el ejemplo 4, en lugar de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo.

Ejemplo 8

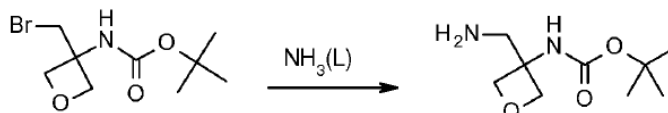
10 **Preparación de N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]carbamato de 1,1-dimetilpropilo**



15 Se prepara el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 6 usando N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de 1,1-dimetilpropilo, que se prepara en el ejemplo 5, en lugar de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo.

Ejemplo 9

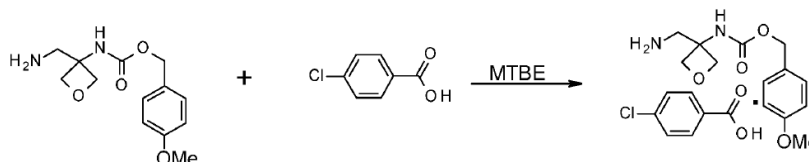
20 **Preparación de N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo**



25 Se prepara el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 6 usando N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de *terc*-butilo, que se prepara en el ejemplo 3, en lugar de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo.

Ejemplo 10

30 **Preparación de sal del ácido 4-clorobenzoico de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo**

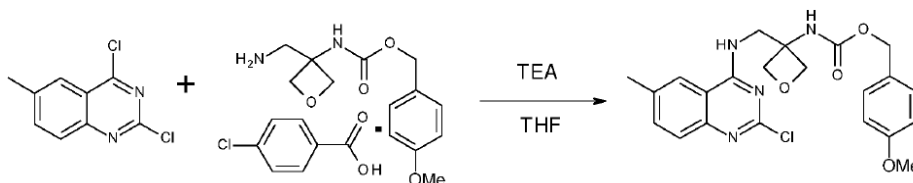


35 A continuación, al residuo del ejemplo 6 se le añadió ácido 4-clorobenzoico (420 g, 2,68 mol) y 2 l de MTBE. Se agitó la mezcla a 15 °C-25 °C durante 14 horas. Filtración a vacío para recoger el sólido y se lavó la torta húmeda con 1 l de MTBE. Se secó la torta húmeda en horno de vacío durante 24 horas para dar 0,81 kg de la sal deseada con un rendimiento de un 57,5 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,88-7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,42-7,45 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,29-7,31 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,90-6,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,94 (s, 2 H), 4,54-4,56 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,44-4,45 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,19 (s, 2H).

Ejemplo 11

45 **Preparación de N-[3-[(2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-**

metoxifenil)metilo



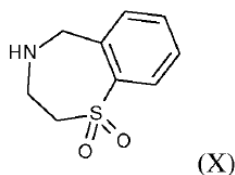
5 Se cargaron en un reactor recubierto de vidrio de 250 l sal del ácido 4-clorobenzoico de N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo, (8,1 kg, 19,2 mol) y 61,6 kg de tetrahidrofurano. A continuación, a la solución se le añadió TEA (5,9 kg, 58,3 mol). A continuación, se enfrió la mezcla hasta 10 °C-15 °C. A continuación, a la mezcla se le añadió 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina (3,99 kg, 18,7 mol) mientras se controlaba la temperatura de reacción a 10 °C-30 °C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 22 °C-27 °C durante 20 horas. Se usó HPLC para vigilar la reacción. Después de completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío por debajo de 40 °C hasta 24,3-32,4 l durante 3,5 horas mientras se mantenía la temperatura del baño a 15 °C-25 °C. A continuación, al residuo se le añadieron 80,2 kg de agua durante 100 min. Se agitó la mezcla a 15 °C-25 °C durante 3,5 horas. Se separó la suspensión usando una centrifugadora y se lavó con 48 kg de agua en cuatro porciones durante 50 min para dar 23,6 kg de N-[3-[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo húmedo.

Se cargaron en un reactor recubierto de vidrio de 250 l 23,6 kg de N-[3-[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo húmedo, 24,0 kg de MTBE y 7,0 kg de acetato de etilo. Se agitó la mezcla a 15 °C-25 °C durante 2,5 horas. Se separó la suspensión por medio de una centrifugadora y se lavó con 6,0 kg de MTBE. Se secó la torta húmeda en horno de vacío a 38 °C-42 °C con una purga de nitrógeno durante 3 horas y a continuación a 40 °C-52 °C durante 17 horas para dar 7,9 kg del compuesto del título con un rendimiento de un 92 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 443. RMN de 1H (400 Hz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67-8,69 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,26-7,29 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,88-6,90 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,62-4,64 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,51-4,53 (d, J=6,4 Hz, 2H), 4,07-4,09 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 12

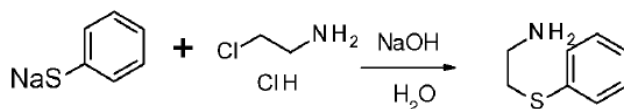
30 **Preparación de N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiacepín-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo.**

Preparación de la fórmula intermedia (X): 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepina-1,1-dióxido:



35

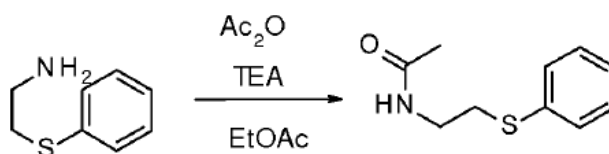
Etapas 1: Preparación de 2-fenilsulfaniletanamina:



40 Se cargaron en un reactor 56,1 kg de agua seguido de NaOH (7,0 kg, 175 mol). Se enciende el agitador mecánico hasta que todo el NaOH se disuelva para formar una solución. Se enfría la solución hasta 25 °C y a la solución se le añadió tiofenóxido de sodio (50,7 kg, solución acuosa) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (17,7 kg, 153 mol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 horas. Se usó HPLC para vigilar la reacción. Después de completada la reacción, se extrajo la mezcla de reacción con 61,1 kg de EtOAc dos veces. Se concentró la fase orgánica combinada hasta aproximadamente 92 l y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

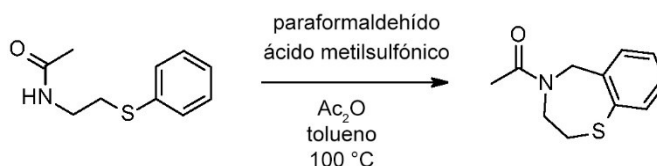
Etapa 2: Preparación de N-(2-fenilsulfaniletíl)acetamida:



5 Se calentó el residuo de la última etapa hasta 45 °C y a la solución se le añadió lentamente AcOH (14,0 kg, 233 mol) mientras se controlaba la temperatura de reacción por debajo de 60 °C. Se vigiló la reacción por HPLC. Después de completada la reacción, se enfrió la solución hasta 45 °C y se concentró a vacío para eliminar 55 l de EtOAc. A continuación, se enfrió la mezcla hasta por debajo de 25 °C y a la solución se le añadió lentamente 62,0 kg de n-heptano. Después de la adición, se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se mantuvo durante 1 hora. Se recogió el sólido por centrifugadora.

10 Se secó la torta húmeda en horno de vacío durante 22 horas para dar 22,2 kg de N-(2-fenilsulfaniletíl)acetamida con un rendimiento de un 74 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 196. RMN de 1H (400 Hz, DMSO-d₆) d ppm 8,07 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 5H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,99-3,03 (m, 2H), 1,80 (s, 3H).

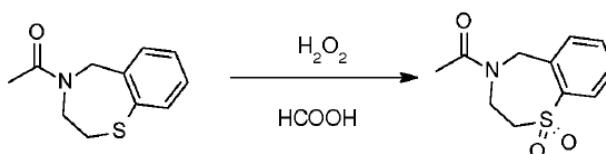
15 Etapa 3: Preparación de 1-(3,5-dihidro-2H-1,4-benzotiazepin-4-il)etanona:



20 Se cargaron en un reactor N-(2-fenilsulfaniletíl)acetamida (22,2 kg, 114 mol) y 124,7 kg de tolueno. A continuación, a la solución se le añadió paraformaldehído (2,1 kg, 70 mol), ácido metilsulfónico (10,9 kg, 113 mol) y Ac₂O (14,0 kg, 137 mol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 75 °C-80 °C y a continuación se cargó en el reactor paraformaldehído (4,9 kg, 163 mol) en porciones mientras se controlaba la temperatura de reacción por debajo de 80 °C. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C-105 °C y se mantuvo durante 1 hora.

25 Se vigiló la reacción por HPLC. Después de completada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 30 °C y al reactor se le añadieron 71,1 kg de agua. Separación de fases y se lavó la solución orgánica con 63,1 kg de solución acuosa de NaHCO₃ saturada seguido de 63,1 kg de solución de salmuera. A continuación, se concentró la fase orgánica a vacío para eliminar todo el disolvente orgánico y se usó el residuo directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 4: Preparación de 1-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona:

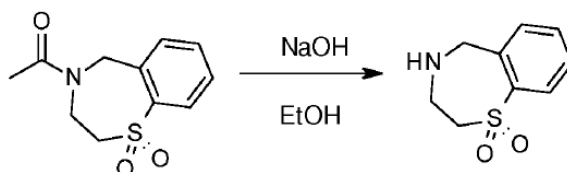


35 Al residuo que quedó de la última etapa se le añadieron 112,8 kg de ácido fórmico y 12,8 kg de agua. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron lentamente 80,4 kg de H₂O₂ (35 %), mientras se controlaba la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 10 °C. A continuación, se elevó la mezcla de reacción hasta 25 °C y se agitó durante 3 horas. Se vigiló la reacción usando HPLC. Después de completada la reacción, a la mezcla de reacción se le añadieron 177,3 kg de agua y 235,1 kg de DCM. Separación de fases y se extrajo la capa acuosa con 165,9 kg de DCM nuevamente. Se lavó la fase orgánica combinada con 112,7 kg de solución acuosa de Na₂SO₃ sat., 112,1 kg de solución acuosa de Na₂SO₃ sat. y 103,0 kg de solución acuosa de NaCl sat. A continuación, se concentró la fase orgánica a vacío para eliminar todo el disolvente orgánico. A continuación, se dispersó el residuo en 54,3 kg de EtOH y se agitó durante 1 hora a 55 °C-65 °C. Se separó la suspensión por centrifugadora y se secó la torta húmeda

40 en horno de vacío durante 12 horas para dar 17,4 kg de 1-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona con un rendimiento de un 64 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 240. RMN de 1H (400 Hz, DMSO-d₆) d ppm 7,92-8,00 (m, 1H), 7,55-7,74 (m, 3H), 4,60-4,88 (m, 2H), 4,05 (s. a., 2H), 3,48-3,70 (m, 2H), 3,53 (d, J=8,0 Hz, 3H).

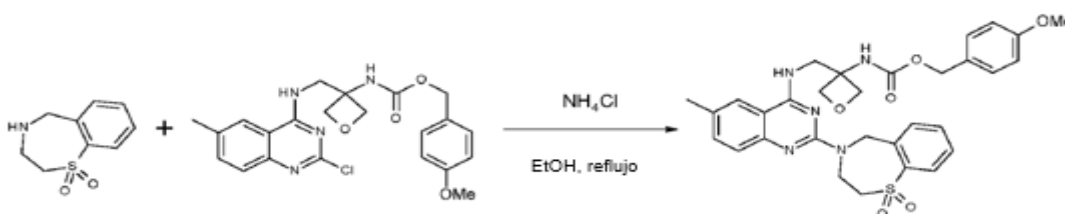
45

Etapa 5: Preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotriazepina-1,1-dióxido:



- 5 Se cargaron en un reactor 1-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotriazepin-4(5H)-il)etanona (16,6 kg, 69,4 mol), 55,2 kg de EtOH y 55,8 kg de solución acuosa de NaOH (11,1 kg de NaOH en 44,7 kg de H₂O). Se calentó la mezcla de reacción hasta 74-79 °C y se mantuvo durante 24 horas a esta temperatura. Se vigiló la reacción usando HPLC. Después de completada la reacción, se enfrió la mezcla hasta 50 °C-55 °C y se eliminó el disolvente orgánico bajo presión reducida. A continuación, se le añadieron al reactor 104,1 kg de agua y se enfrió la mezcla hasta 0 °C-7 °C y se mantuvo durante 1 hora. Se separó la suspensión usando una centrifugadora y se lavó la torta húmeda con 44,7 kg de agua dos veces. Se secó la torta húmeda en horno de vacío durante 24 horas para dar 9,9 kg de 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotriazepina con un rendimiento de un 72,3 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 198. RMN de 1H (400 Hz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (dd, J=1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,64 (s, 1H).

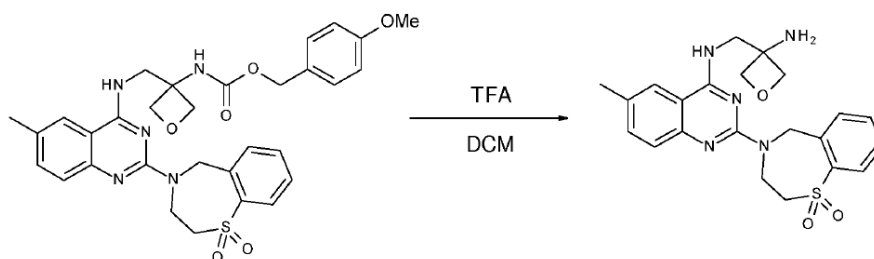
15 Preparación de N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotriazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo:



- 20 Se cargaron en un reactor recubierto de vidrio de 250 l 63 kg de EtOH seguido de N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotriazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo (7,8 kg, 17,6 mol), 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotriazepina-1,1-dióxido (3,89 kg, 19,7 mol) y cloruro de amonio (49 g, 0,92 mol). Se agitó la mezcla de reacción a 68 °C-72 °C durante 20 horas. Se usó HPLC para vigilar la reacción. Después de completada la reacción, se enfrió lentamente la mezcla de reacción hasta 20 °C-25 °C. Se recogieron los sólidos por filtración a vacío y se lavó con 15,6 kg de EtOH en dos porciones. Se secó la torta húmeda en horno de vacío con una purga de nitrógeno a 38 °C-42 °C durante aproximadamente 4 horas y a continuación se calentó hasta 50 °C-55 °C durante 30 horas para dar 11,0 kg del compuesto del título con un rendimiento de un 88 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 604. RMN de 1H (400 Hz, DMSO) δ ppm 9,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,95 (d, 1H, J=8), 7,68 (m, 3H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,22-7,23 (d, 2H, J=4), 7,68-7,69 (d, 2H, J=4), 4,98-5,17 (m, 2H), 4,26-4,68 (m, 5H), 3,74-4,1 (m, 3H), 3,4-3,46 (t, 1H, J=8), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 13

35 Preparación de N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotriazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato de (4-metoxifenil)metilo:



40 Se cargaron en un reactor recubierto de vidrio de 250 l N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotriazepin-4-il)-6-metil-

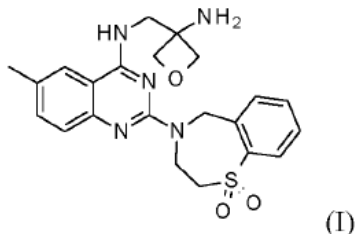
quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato (10,8 kg, 24,6 mol) y 120 kg de diclorometano. A continuación, se le añadieron a la mezcla 16,0 kg de solución de NaOH 1 N en porciones. Después de la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con 14,0 kg de diclorometano. Se lavó la fase orgánica combinada con 25 kg de solución acuosa de NaCl al 20 %, a continuación, se transfirió a un reactor recubierto de vidrio de 100 l y se concentró hasta 30-35 l por debajo de 35 °C a vacío para preparar la solución 1.

Se cargaron en otro reactor recubierto de vidrio de 250 l 26,0 kg de diclorometano y 16,0 kg de ácido trifluoroacético. Se enfrió la mezcla hasta 15 °C-20 °C y a la solución se le añadió la solución 1 valorada en porciones. Se agitó la mezcla durante 30 min a 15 °C-25 °C y a continuación se enfrió hasta 0 °C-10 °C. A la mezcla se le añadieron 39,8 kg de DMF y a continuación se concentró la solución hasta 62-65 l entre 15 °C-30 °C a vacío durante más de 16,5 horas para dar la solución 2.

Se cargaron en un reactor recubierto de vidrio de 300 l 128,3 kg de solución de NaOH 1,5 N y se enfrió hasta 5 °C-7 °C. A continuación, al reactor se le añadieron 3,0 kg de dimetilformamida seguido de la solución 2. Se agitó la suspensión a 7 °C-11 °C durante 30 min. Se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó con 10 l de agua. A continuación, se cargó el sólido húmedo en un reactor recubierto de vidrio de 250 l seguido de 54,0 kg de EtOH. Se calentó la mezcla hasta 74 °C-78 °C y se agitó durante 4,5 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta 20 °C-25 °C. Se recogió el sólido por filtración a vacío y se lavó la torta húmeda con 15,0 kg de EtOH. Se secó la torta húmeda en horno de vacío a 48 °C-52 °C con purga de nitrógeno durante 20 horas para dar 5,82 kg de compuesto del título con un rendimiento de un 85 %. EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440. RMN de ¹H (400 Hz, METANOL-D₄) δ ppm 7,98 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,58 (s. a., 2H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,41 (2, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



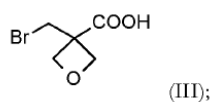
5

y sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo,

que comprende las siguientes etapas:

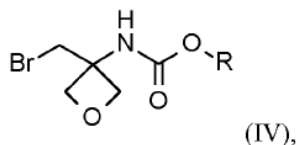
10

etapa a) oxidación de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (III)



15

etapa b) conversión del grupo carboxi de un compuesto de fórmula (III) en carbamato para formar un compuesto de fórmula (IV)



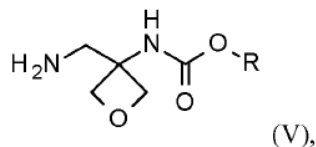
20

en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxifenil C₁₋₆-C_xH_{2x}- o fenil-C_xH_{2x};

en la que x es un número entero seleccionado de 1 a 6;

25

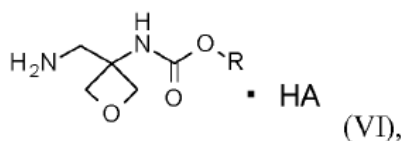
etapa c) aminación de un compuesto de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V)



en la que R es como se define anteriormente;

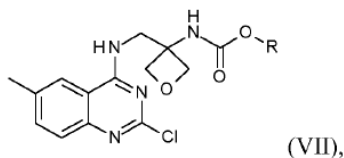
30

etapa d) formación de la sal de un compuesto de fórmula (V) con un ácido para formar un compuesto de fórmula (VI)



en la que R es como se define anteriormente;

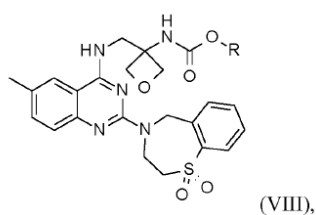
etapa e) reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (IX) para dar un compuesto de fórmula (VII)



5

en la que R es como se define anteriormente;

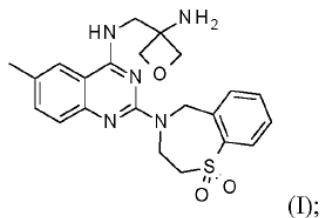
10 etapa f) reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (X) para dar un compuesto de fórmula (VIII)



15

en la que R es como se define anteriormente;

etapa g) comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (VIII) para dar un compuesto de fórmula (I)



20 y si fuera necesario, formar una sal de adición farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa a) se realiza con un oxidante en un intervalo de temperaturas de reacción entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 15 °C y 25 °C.

25 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa a) se realiza en un disolvente seleccionado de agua, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo y acetato de isopropilo; o un codisolvente que es una mezcla de dos o más tipos de disolventes seleccionados de agua, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo y acetato de isopropilo. Un disolvente más particular es un codisolvente de agua y acetonitrilo.

30 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa b) se realiza con un reactivo ácido y una base en un disolvente orgánico y seguido de la adición de un alcohol en un intervalo de temperaturas de 0 °C y 100 °C.

35 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa b) se realiza con un reactivo ácido y una base en un disolvente orgánico y seguido de la adición de un alcohol a una temperatura de 80 °C.

40 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa c) se realiza con un agente de aminación, en el intervalo de temperaturas de reacción de 0 °C y 60 °C, en particular en el intervalo de 25 °C y 30 °C.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente de aminación usado en la etapa c) es amoníaco líquido.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa d) se realiza en

un disolvente con un ácido orgánico o inorgánico en un intervalo de temperaturas de 0 °C y 60 °C, en particular en el intervalo de 15 °C y 25 °C.

5 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el disolvente usado en la etapa d) es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo o éter metil-*terc*-butílico, más en particular en éter metil-*terc*-butílico.

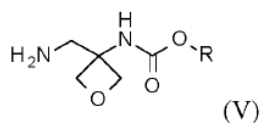
10 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que el ácido usado en la etapa d) es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzoico, ácido salicílico o ácido 4-clorobenzoico, más en particular ácido 4-clorobenzoico.

15 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa e) se realiza en un disolvente orgánico, en particular en tetrahidrofurano en el intervalo de temperaturas de reacción entre 10 °C y 30 °C.

20 12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la etapa f) se realiza en un disolvente orgánico con catalizador ácido en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 60 °C y 80 °C.

25 13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la etapa g) se realiza en un disolvente orgánico con ácido en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 100 °C, en particular entre 10 °C y 40 °C.

14. Un compuesto de fórmula (V):



30 en la que R es alquilo C₁₋₆, alcoxifenil C₁₋₆-C_xH_{2x}- o fenil-C_xH_{2x}-;

en la que x es un número entero seleccionado de 1 a 6;

35 siempre que el compuesto de fórmula (V) no sea 4-metoxibencil[3-(aminoetil)oxetan-3-il]carbamato.

15. Un compuesto de fórmula (III):

