



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 058**

51 Int. Cl.:  
**C07D 451/04** (2006.01)

12

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04765813 .3**

96 Fecha de presentación : **05.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1675851**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Método para preparar 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos.**

30 Prioridad: **16.10.2003 DE 103 48 112**  
**18.03.2004 DE 10 2004 013 227**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Sobotta, Rainer y**  
**Ignatow, Hans-Peter**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 313 058 T3

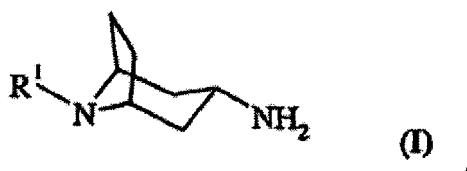
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos.

1. **Ámbito técnico**

La presente invención se refiere a un método para preparar 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos de la fórmula I



donde R<sup>1</sup> tiene los significados indicados en las reivindicaciones, partiendo del correspondiente 3-oxonortropano o del correspondiente 3 $\alpha$ -aminonortropano, que, por reacción con una arilmetilamina o con un arilaldehído, se transforman en las respectivas iminas, las cuales se tautomerizan o isomerizan y a continuación se hidrolizan.

2. **Estado técnico**

Los compuestos de la fórmula I son productos intermedios valiosos para la síntesis de diversos principios activos farmacéuticos (p.ej. A. Nuhrich y otros, Eur. J. Med. Chem. 31, 12, 1996, 957-964) o constituyen propiamente principios activos farmacéuticos (p.ej. A. H. Lewin y otros, J. Med. Chem, 1998, 41, 988-995).

Por hidrogenación a presión elevada de tropanon-oximas en presencia de un catalizador de platino y de un diluyente (p.ej. S. Archer, J. Am. Chem. Soc. 80, 1958, 4677) se obtienen 3-aminonortropanos N-sustituídos, sobre todo en forma  $\alpha$ .

Por reacción de tropanon-oximas con sodio metálico en un alcohol (p.ej. A. Nuhrich y otros, *loc. cit.*) se forman predominantemente los isómeros  $\beta$  de los aminonortropanos N-sustituídos.

Sin embargo, por motivos técnicos de seguridad, este método solo puede emplearse de manera limitada para una producción a gran escala.

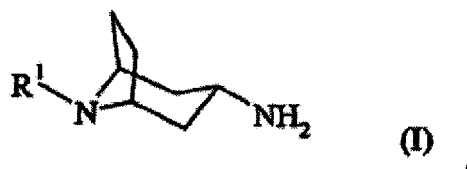
Por tanto la presente invención tenía por objeto indicar un método de preparación de 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos de la fórmula I, que pudiera realizarse a escala industrial con rendimientos elevados y buenas productividades espacio/tiempo. La presente invención también tenía por objeto proporcionar 3 $\beta$ -aminonortropanos de la fórmula I, que estuvieran básicamente exentos de los respectivos isómeros 3 $\alpha$ .

Este objetivo se resolvió según la presente invención mediante un método que permite obtener el 3 $\beta$ -aminonortropano partiendo de un 3-oxonortropano o de un 3 $\alpha$ -aminonortropano correspondientemente sustituido.

Con el método de la presente invención pueden obtenerse 3 $\beta$ -aminonortropanos a escala industrial con gran rendimiento y pureza.

**Breve resumen de la presente invención**

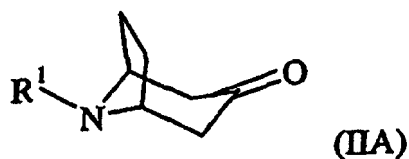
Es objeto de la presente invención un método para preparar 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos de la fórmula I o una sal de adición ácida de los mismos



donde

R<sup>1</sup> representa un radical escogido del grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, que también puede estar sustituido,

(a) haciendo reaccionar un respectivo 3-oxonortropano de la fórmula IIA

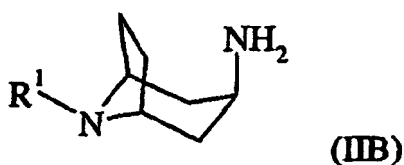


con una arilmetilamina de la fórmula IIIA



donde Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, eventualmente sustituido, con al menos un heteroátomo elegido del grupo N, O y S; o bien

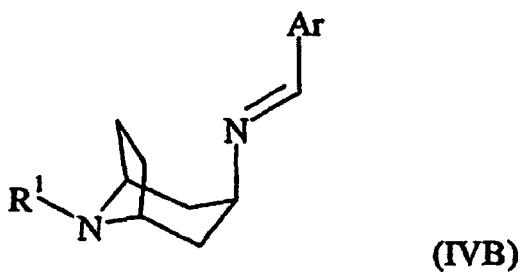
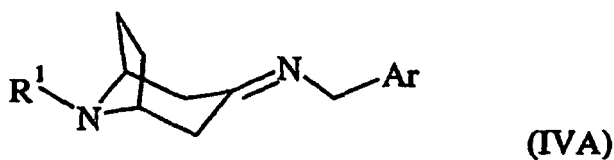
(b) haciendo reaccionar un respectivo 3α-aminonortropano de la fórmula IIB



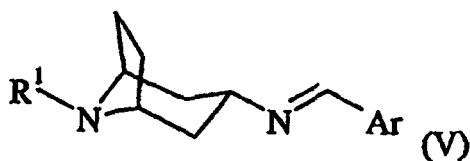
con un arilaldehído de la fórmula IIIB



transformando la imina respectivamente obtenida de fórmula IVA o IVB

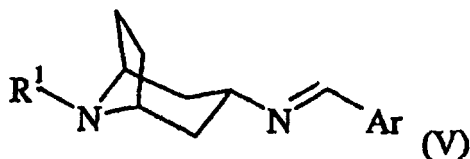


en presencia de una base, en el tautómero o isómero termodinámicamente estable de la fórmula V



que seguidamente se hidroliza y, dado el caso, se convierte en una sal de adición ácida.

La presente invención también se refiere a los nuevos compuestos de la fórmula V



en que R<sup>1</sup> y Ar tienen los significados señalados, así como a sus tautómeros o isómeros de las fórmulas IVA y IVB.

#### Descripción detallada de la presente invención

El término alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, solo o dependiendo de otros grupos o radicales, representa antes y después un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 hasta 8 átomos de C, preferentemente de 1 hasta 6 átomos de C, sobre todo de 1 hasta 4 átomos de C. Como ejemplos cabe citar metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo y *n*-hexilo. Se prefiere sobre todo metilo y etilo.

El término alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> representa antes y después un grupo alqueno de cadena recta o ramificada de 2 hasta 8 átomos de C, preferentemente de 2 hasta 6 átomos de C, sobre todo de 2 hasta 4 átomos de C. Como ejemplos cabe mencionar vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo), but-1-enilo y *pent-1-enilo*. Se prefiere sobre todo vinilo y alilo.

El término cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> representa antes y después un grupo cicloalquilo de 3 hasta 8 átomos de C, preferentemente de 3 hasta 6 átomos de C, sobre todo de 5 o 6 átomos de C. Como ejemplos cabe mencionar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, solo o dependiendo de otros grupos o radicales, representa antes y después un grupo fenilo o naftilo ocasionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, di-(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino o halógeno, preferentemente fenilo sin sustituir o sustituido con uno hasta 3 sustituyentes escogidos del grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y di-(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino.

El grupo Ar representa un grupo arilo, tal como se ha definido antes, o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo elegido del grupo N, O y S, sin sustituir o sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, di-(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino o halógeno.

El radical heteroaromático representa preferentemente pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, tiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina o pirazina.

Se prefiere el método de la presente invención en que R<sup>1</sup> representa un radical escogido del grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sobre todo metilo o etilo, y fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, sobre todo bencilo.

También se prefiere el método de la presente invención en que Ar representa un radical fenilo sustituido una o dos veces con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sobre todo metoxi, etoxi o isopropoxi, y/o di-(alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, sobre todo dimetilamino o dietilamino. De manera especialmente preferida estos sustituyentes están en posición *para* respecto al grupo metilamino (fórmula IIIA) o al grupo carbaldehído (fórmula IIIB).

Cada etapa del método de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en un diluyente inerte escogido del grupo formado por hidrocarburos, eventualmente halogenados, como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, metilciclohexano o diclorometano; amidas, como por ejemplo acetamida o dimetil-acetamida, nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo o propio-nitrilo; sulfóxidos como por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO); éteres, como por ejemplo dietiléter, *tert*-butilmetiléter (TBME) o tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos.

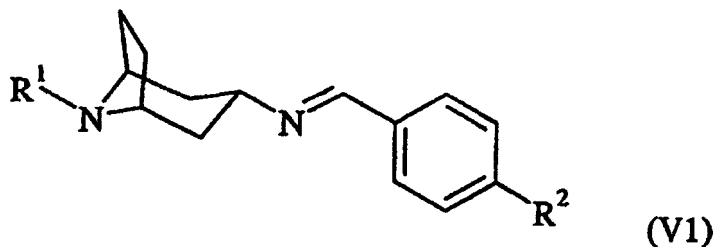
En una forma de ejecución preferida del método de la presente invención, la reacción entre el compuesto de la fórmula IIA y el compuesto de la fórmula IIIA y entre el compuesto de la fórmula IIB y el compuesto de la fórmula IIIB se realiza en condiciones deshidratantes.

En general se hacen reaccionar 0,5 hasta 2,0 equivalentes, preferentemente 0,8 hasta 1,2 equivalentes, de un compuesto de fórmula IIA o IIB con un equivalente del compuesto de fórmula IIIA o IIIB. Sobre todo, se trabaja con cantidades prácticamente equimoleculares de los compuestos de la fórmula IIA o IIB respecto a los de la fórmula IIIA o IIIB.

Condiciones deshidratantes hace referencia a reacciones efectuadas en presencia de agentes hidrófilos, como por ejemplo pentóxido de fósforo, tetracloruro de titanio o un tamiz molecular, o en presencia de un ácido inorgánico u orgánico a temperatura elevada, separando por destilación azeotrópica el agua formada. Se prefiere sobre todo la separación del agua mediante ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) en tolueno.

Las iminas de fórmula IVA o IVB obtenidas en la reacción se transforman en el tautómero de la fórmula V, en presencia de una base.

Se prefieren especialmente las nuevas iminas de la fórmula V1



donde R¹ tiene el significado indicado para la fórmula I y R² representa H, alcoxi C₁-C₆, sobre todo metoxi, o di-(alquil-C₁-C₆)-amino, sobre todo dimetilamino.

Como bases son adecuados los compuestos fuertemente alcalinos, sobre todo alcoholatos metálicos como por ejemplo metanolato sódico, etanolato sódico, etanolato potásico, *tert*-butanolato sódico, *tert*-butanolato potásico, neopentanolato sódico, neopentanolato potásico, sobre todo el *tert*-butanolato potásico.

La isomerización se efectúa normalmente en presencia de un diluyente inerte. Se prefieren disolventes apróticos polares como por ejemplo dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetil-acetamida, N,N-dimetiletilenurea (DMEU) N,N-dimetilpropilen-urea (DMPU) o mezclas de los mismos. En una forma de ejecución especialmente preferida la reacción se lleva a cabo con *tert*-butanolato potásico en presencia de THF y DMSO.

La reacción se realiza normalmente a una temperatura de 0 hasta 120°C, preferiblemente de 25 hasta 100°C, sobre todo de 40 hasta 80°C. En dichas condiciones la isomerización está terminada en un tiempo de 1 hasta 15 horas.

La hidrólisis del compuesto de la fórmula IV se efectúa normalmente en presencia de un ácido. Se prefieren los ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, por ejemplo ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico o trifluoroacético. La hidrólisis se realiza con especial preferencia en un sistema de dos fases que consta de un disolvente orgánico poco miscible con agua, sobre todo tolueno o diclorometano, agua y el ácido correspondiente, sobre todo ácido sulfúrico.

La hidrólisis se realiza usualmente a una temperatura de 0 hasta 100°C, preferiblemente de 10 hasta 60°C, sobre todo de 15 hasta 30°C. En dichas condiciones la hidrólisis está terminada en un tiempo de 15 hasta 360 minutos.

En una forma de ejecución especialmente preferida, la fase acuosa del producto crudo así obtenido se separa y se ajusta a pH básico débil, preferentemente entre 7,5 y 9,5, sobre todo a 8,0 aproximadamente, con una base adecuada, preferiblemente con un hidróxido alcalino, sobre todo con sosa cáustica. La fase acuosa así obtenida se extrae con un disolvente inmiscible en agua, preferentemente con un hidrocarburo alifático o aromático, sobre todo con tolueno. La fase orgánica así obtenida puede usarse para recuperar materiales de partida.

La fase acuosa se separa y se ajusta a pH básico fuerte con una base adecuada, preferiblemente con un hidróxido alcalino, sobre todo con sosa cáustica, preferiblemente a un pH entre 10,0 y 14,0, sobre todo a 12,7 aproximadamente. La fase acuosa así obtenida se extrae con un disolvente inmiscible en agua, preferentemente con un hidrocarburo alifático o aromático eventualmente halogenado, sobre todo con tolueno o con diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se reúnen y se concentran. De esta manera se obtiene el compuesto de la fórmula I en forma de una base libre.

Ésta puede convertirse en la respectiva sal de adición ácida por tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico, mediante procedimientos ya conocidos. Para ello la base libre se disuelve preferentemente en un disolvente polar, preferiblemente en un alcohol, como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, en agua o en una mezcla de ellos, sobre todo en una mezcla de etanol y agua, y se ajusta a un pH débilmente básico con el ácido correspondiente, preferiblemente con un ácido inorgánico como el clorhídrico o el sulfúrico.

La sal formada precipita y se separa, se lava con un disolvente polar y se seca. De esta manera se obtiene el producto en forma pura cristalina sin necesidad de purificación posterior.

Otros aspectos ventajosos del método de la presente invención son la elevada productividad espacio-tiempo de este proceso, así como el gran rendimiento y pureza de los correspondientes productos intermedios, que pueden elaborarse sin purificación cromatográfica.

Los siguientes ejemplos de realización del método sirven para explicar la preparación del compuesto de la fórmula I. Deben considerarse simplemente como posibles procedimientos presentados a modo de ejemplo, sin limitar el contenido de la presente invención.

## ES 2 313 058 T3

### Ejemplo 1

#### *N-metil-3-β-aminonortropano hemisulfato*

- 5 Una mezcla de 17,0 g de N-metil-3-α-aminonortropano, 18,7 g de 4-dimetilaminobenzaldehído, 125 ml de tolueno y 0,125 g de p-TsOH se calienta durante 5 horas a ebullición en un condensador de agua. Se concentra la mezcla reactiva y se obtienen 36,2 g de N-metil-3-α-(4-dimetilaminobenciliden-amino)-tropano, que se sigue elaborando sin posterior purificación.
- 10 Una mezcla de 36,2 g de N-metil-3-α-(4-dimetilaminoben-cilidenamino)-tropano, 100 ml de DMSO y 13,8 g de una solución al 24% de *terc*-butanolato potásico en THF se calienta durante 10 horas entre 65 y 70°C. La mezcla reactiva se agita en 500 ml de acetonitrilo, se filtra y se lava con acetonitrilo. El residuo de la filtración se disuelve en 300 ml de tolueno y se agita lentamente en una mezcla de 200 ml de agua y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado.
- 15 Tras 45 minutos de agitación a temperatura ambiente se separan las fases; la fase acuosa se ajusta a pH 8,0 con sosa cáustica y se lava con 100 ml de tolueno. Se separan las fases, la fase acuosa se mezcla con 150 ml de diclorometano y se ajusta a pH 12,9 con sosa cáustica; se separan las fases y la fase acuosa se extrae tres veces con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentran. Se obtienen 8,8 g de un aceite de color marrón, que se disuelve en 150 ml de etanol y se ajusta a pH 7,5-6,5 con ácido sulfúrico semiconcentrado. Se agita durante 1 hora a
- 20 temperatura ambiente y se obtienen 14,45 g de la sal, con un punto de descomposición de 320°C.

### Ejemplo 2

#### *N-metil-3-β-aminonortropano hemisulfato*

- 25 Una mezcla de 17,0 g de N-metil-3-α-aminonortropano, 17,0 g de 4-metoxibenzaldehído, 125 ml de tolueno y 0,125 g de p-TsOH se calienta durante 5 horas a ebullición en un condensador de agua. Se concentra la mezcla reactiva y se obtienen 33,5 g de N-metil-3-α-(4-metoxibencilidenamino)-tropano, que se sigue elaborando sin posterior purificación.
- 30 Una mezcla de 33,5 g de N-metil-3-α-(4-metoxibenciliden-amino)-tropano, 100 ml de DMSO y 8,5 g de una solución al 24% de *terc*-butanolato potásico en THF se calienta durante 5 horas entre 65 y 70°C. La mezcla reactiva se agita en una mezcla de 500 ml de acetonitrilo y 600 ml de agua, se extrae tres veces con 300 ml de tolueno y se concentra. El residuo se disuelve en 200 ml de agua, la fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de diclorometano.
- 35 Los extractos reunidos se concentran, se disuelven en 200 ml de tolueno y se incorporan gota a gota a una disolución de 10 ml de ácido sulfúrico concentrado en 300 ml de agua.
- Tras 45 minutos de agitación a temperatura ambiente se separan las fases; la fase acuosa se ajusta a pH 8,0 con sosa cáustica, se extrae una vez con 50 ml de tolueno y dos veces con 50 ml de diclorometano. La fase acuosa se
- 40 mezcla con 150 ml de diclorometano y se ajusta a pH 12,9 con sosa cáustica. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae 6 veces con 60 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se obtienen 17,1 g de un aceite de color marrón dorado, que se disuelve en 200 ml de etanol, se ajusta a pH 7,0-6,5 con ácido sulfúrico semiconcentrado y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se obtienen 17,5 g de la sal, con un punto de descomposición de 320°C.

### Ejemplo 3

#### *N-bencil-3-β-aminonortropano hemisulfato*

- 50 Una mezcla de 75,5 g de N-bencil-nortropinona-hidroclo-ruro, 60 ml de agua, 173 ml de tolueno y 22,5 ml de sosa cáustica se agita a la temperatura ambiente. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 87 ml de tolueno. Una mezcla de las fases de tolueno reunidas, 41,2 g de 4-metoxi-bencilamina y 0,22 g de p-TsOH se calienta durante 5 horas a ebullición en un condensador de agua. Se concentra la mezcla reactiva y se obtienen 95 g de N-bencil-3-(4-metoxibencil-imino)-tropano, que se sigue elaborando sin posterior purificación.
- 55 Una mezcla de 95 g de N-bencil-3-(4-metoxibencilimino)-tropano, 240 ml de DMSO y 16,8 g de una solución al 24% de *terc*-butanolato potásico en THF se calienta durante 5 horas entre 65 y 70°C. La mezcla reactiva se reparte entre 300 ml de tolueno y 900 ml de agua, y la fase acuosa se extrae dos veces con 300 ml de tolueno respectivamente. Las fases de tolueno reunidas se agitan lentamente en una mezcla de 960 ml de agua y 21,7 ml de ácido sulfúrico
- 60 concentrado.
- Tras 60 minutos de agitación a temperatura ambiente se separan las fases; la fase acuosa se ajusta a pH 8,0 con sosa cáustica, se lava con 300 ml de tolueno y se satura con cloruro sódico. La fase acuosa se mezcla con 150 ml de diclorometano y se ajusta a pH 12,9 con sosa cáustica. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae tres veces con
- 65 150 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se concentran. Se obtienen 54,5 g del producto en forma de un aceite de color marrón.

## ES 2 313 058 T3

Éste se disuelve en una mezcla de 330 ml de etanol y 6,67 ml de agua y se ajusta a pH 8,6 con 35 ml de un ácido sulfúrico al 32%. El precipitado formado se filtra y se lava con 265 ml de etanol. El sólido obtenido se seca a 50°C. Se obtienen 53,8 g de la sal en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 283,4-284,9°C.

### 5 Ejemplo 4

#### *N-bencil-3-β-aminonortropano hemisulfato*

10 Una mezcla de 89,5 g de N-bencil-3-α-aminonortropano-dihidrocloruro-hemihidrato, 100 ml de agua y 172 ml de tolueno se mezcla con 45 ml de sosa cáustica al 45% y se agita. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 86 ml de tolueno. Las fases de tolueno reunidas se mezclan con 44,8 g de 4-dimetilaminobenzaldehído y 0,22 g de p-TsOH y se calientan durante 4 horas a ebullición en un condensador de agua. Se concentra la mezcla reactiva y se obtienen 104,2 g de N-bencil-3-α-(4-dimetilaminobencilidenamino)-tropano, que se sigue elaborando sin posterior purificación.

15 Una mezcla de 104,2 g de N-bencil-3-α-(4-dimetilamino-bencilidenamino)-tropano, 239 ml de DMSO y 24 g de una solución al 24% de *terc*-butanolato potásico en THF se calienta durante 4 horas y 15 minutos entre 65 y 70°C. La mezcla reactiva se reparte entre 300 ml de tolueno y 900 ml de agua, en la que se han disuelto 21 g de cloruro sódico; la fase acuosa se extrae dos veces con 300 ml de tolueno respectivamente. Las fases de tolueno reunidas se lavan con 20 300 ml de agua, en la cual se han disuelto 7 g de cloruro sódico. La fase orgánica así obtenida se agita lentamente en una mezcla de 875 ml de agua y 21,8 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Tras 60 minutos de agitación a temperatura ambiente se separan las fases; la fase acuosa se ajusta a pH 8,0 con sosa cáustica y se lava con 300 ml de tolueno. Se separan las fases y la fase acuosa se mezcla con 300 ml de tolueno y se ajusta a pH 12,7 con sosa cáustica. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae dos veces con 300 ml de tolueno. Las fases orgánicas reunidas de la extracción a pH 12,7 se concentran. Se obtienen 58,77 g (90,6% del teórico) del producto en forma de un aceite amarillento.

30 Éste se recoge en una mezcla de 330 ml de etanol y 6,67 ml de agua y se ajusta a pH 8,6 con 35 ml de un ácido sulfúrico al 32%. El precipitado formado se filtra y se lava con 265 ml de etanol. El sólido obtenido se seca a 50°C. Se obtienen 66,65 g (83,7% del teórico) de la sal en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 283,4-284,9°C.

35

40

45

50

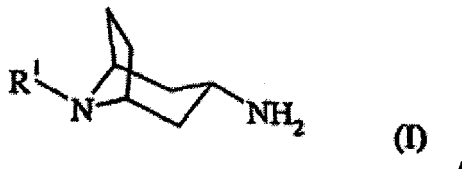
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Método para preparar 3 $\beta$ -aminonortropanos N-sustituídos de la fórmula I o una sal de adición ácida de los mismos

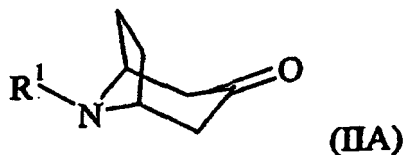


donde

R¹ representa un radical escogido del grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, que también puede estar sustituido,

**caracterizado** porque

(a) se hace reaccionar un respectivo 3-oxonortropano de la fórmula IIA

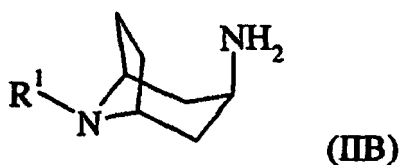


con una arilmetilamina de la fórmula IIIA



donde Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, eventualmente sustituido, con al menos un heteroátomo elegido del grupo N, O y S; o bien

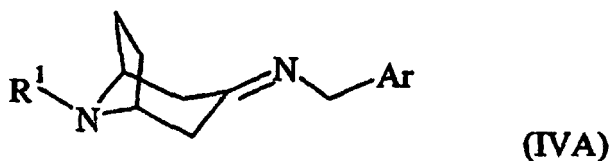
(b) se hace reaccionar un respectivo 3 $\alpha$ -aminonortropano de la fórmula IIB



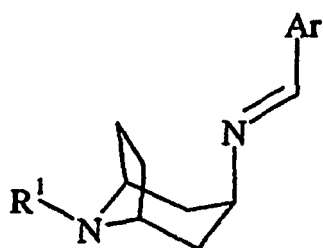
con un arilaldehído de la fórmula IIIB



transformando la imina respectivamente obtenida de fórmula IVA o IVB

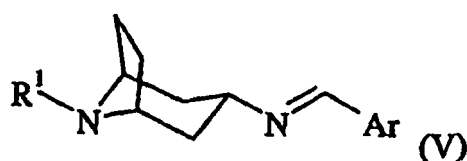






(IVB)

en presencia de una base, en el tautómero o isómero de la fórmula V



(V)

que seguidamente se hidroliza y, dado el caso, se convierte en una sal de adición ácida.

2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R¹ representa un radical escogido del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y fenil-alquilo C₁-C₃.

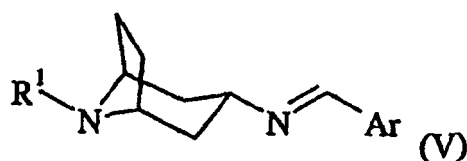
3. Método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque Ar significa un radical fenilo sustituido una o dos veces con alcoxi C₁-C₆ y/o di-(alquil-C₁-C₆)-amino.

4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la reacción entre el compuesto de la fórmula IIA y el compuesto de la fórmula IIIA o entre el compuesto de la fórmula IIB y el compuesto de la fórmula IIIB se efectúa en condiciones deshidratantes.

5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la hidrólisis del compuesto de la fórmula V se realiza en presencia de un ácido.

6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque cada etapa se lleva a cabo en un diluyente inerte elegido del grupo formado por hidrocarburos eventualmente halogenados, amidas, nitrilos, sulfóxidos, éteres y mezclas de los mismos.

7. Un 3β-(arilmetiliden)-aminonortropano N-sustituido de la fórmula V



(V)

donde

R¹ representa un radical eventualmente sustituido, escogido del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y aril-C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₈, y

Ar un radical fenilo eventualmente sustituido o un radical heteroaromático eventualmente sustituido, de 5 o 6 miembros, con al menos un heteroátomo elegido del grupo N, O y S.

8. Un 3β-(arilmetiliden)-aminonortropano de la fórmula V según la reivindicación 7, en que R¹ representa un radical elegido del grupo formado por alquilo C₁-C₆ y fenil-alquilo C₁-C₃, y Ar un radical fenilo sin sustituir o sustituido una o dos veces con alcoxi C₁-C₆ y/o di-(alquil-C₁-C₆)-amino.