



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 998**

51 Int. Cl.:  
**C07D 498/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03751697 .8**

96 Fecha de presentación : **13.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1554285**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **Producto intermedio químico.**

30 Prioridad: **14.10.2002 GB 0223712**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2010**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Cladingboel, David**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 337 998 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

Producto intermedio químico.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevos productos intermedios y a su uso en un procedimiento para la preparación de compuestos de oxabispidina.

10 **Antecedentes de la invención**

El número de compuestos documentados que incluyen la estructura 9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonano (oxabispidina) es muy bajo. Por consiguiente, hay muy pocos procedimientos conocidos que estén adaptados específicamente a la preparación de compuestos de oxabispidina.

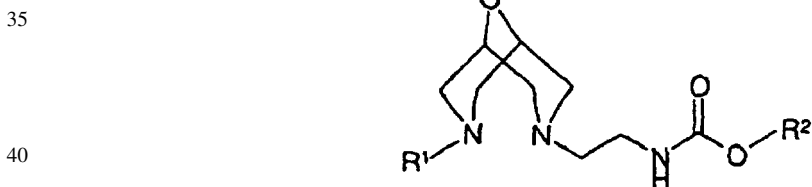
15 Ciertos compuestos de oxabispidina se describen en Chem. Ber. 96(11), 2827 (1963) como productos intermedios en la síntesis de 1,3-diaza-6-oxa-adamantanos.

20 Los hemiacetales (y los compuestos relacionados) que tienen la estructura anular de la oxabispidina, se describen en J. Org. Chem. 31, 277 (1966), *ibid.* 61(25), 8897 (1996), *ibid.* 63(5), 1566 (1998) e *ibid.* 64(3), 960 (1999) como productos inesperados de la oxidación de 1,5-diazaciclooctan-1,3-dioles o la reducción de 1,5-diazaciclooctan-1,3-dionas.

25 En J. Org. Chem. 32, 2425 (1967), se describe 1,3-dimetil-3,7-ditosil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano como un producto procedente del intento de acetilación de *trans*-1,3-dimetil-1,5-ditosil-1,5-diazaciclooctan-1,3-diol.

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/28992 describe la síntesis de una amplia gama de compuestos de oxabispidina, los cuales se indican como útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas. Entre los compuestos descritos, hay una cantidad que son portadores de un sustituyente *N*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo.

30 El documento de solicitud de patente internacional WO 02/083690 describe, entre otros, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I,



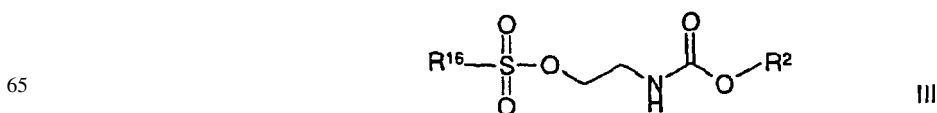
45 en donde R<sup>1</sup> representa H o un grupo amino protector y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (sustituido y/o terminado opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo y ariloxi, a no ser que se indique de otro modo, está opcionalmente sustituido;

cuyo procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula II,



en donde R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente, con:

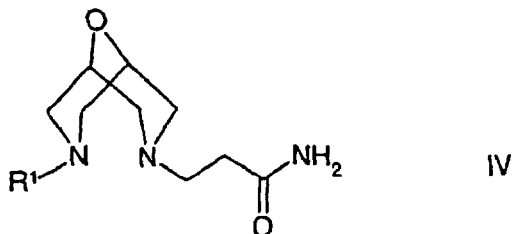
60 (i) un compuesto de fórmula III,



## ES 2 337 998 T3

en donde R<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y alcoxi C<sub>1-6</sub>, y R<sup>2</sup> es tal y como se ha definido anteriormente; o

5 (ii) una acrilamida, seguido de la reacción del compuesto intermedio resultante de fórmula IV,



15

en donde R<sup>1</sup> es tal y como se ha definido anteriormente, con un alcohol de fórmula R<sup>2</sup>-OH y un agente que favorece o agentes que conjuntamente favorecen, la transposición y la oxidación del compuesto de fórmula IV, a un isocianato intermedio, el cual puede reaccionar entonces con el alcohol de fórmula R<sup>2</sup>-OH, en donde R<sup>2</sup> es tal y como se ha definido anteriormente.

20

La solicitud anterior también describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> representa H, el cual comprende la preparación de un compuesto correspondiente de fórmula I en la que R<sup>1</sup> representa un grupo protector de amino, mediante procesos descritos en esta memoria, seguido de la eliminación del grupo protector de amino de este compuesto. En la Alternativa II del Ejemplo 3, también se describe que la sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster *tert*-butílico del ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico se convertía en la base libre con hidróxido sódico acuoso. El éster *tert*-butílico del ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico obtenido, se hidrogenó en presencia de ácido cítrico y Pd al 5%/C, para proporcionar el éster *tert*-butílico del ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico que reaccionó directamente sin una purificación adicional, para proporcionar el éster *tert*-butílico del ácido (2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil}carbámico.

25

30

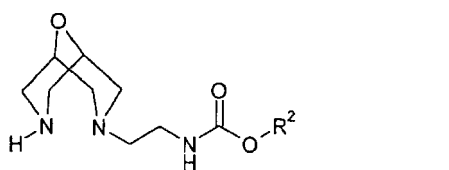
Se ha observado ahora, que ciertas sales de sólido nuevas de los compuestos de Fórmula I, ofrecen ventajas sobre los métodos conocidos.

35

### Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporcionan sales de adición de ácido de compuestos de Fórmula I

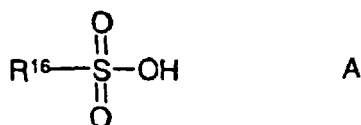
40



50

En un primer aspecto, el componente ácido de la sal de adición de ácido está representado por la fórmula A

50



55

en donde R<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y alcoxi C<sub>1-6</sub>, y R<sup>2</sup> es tal y como se ha definido anteriormente. Sales específicas que se pueden mencionar, incluyen toluensulfonato, bencenosulfonato, nosilato, brosilato, besilato y mesilato.

60

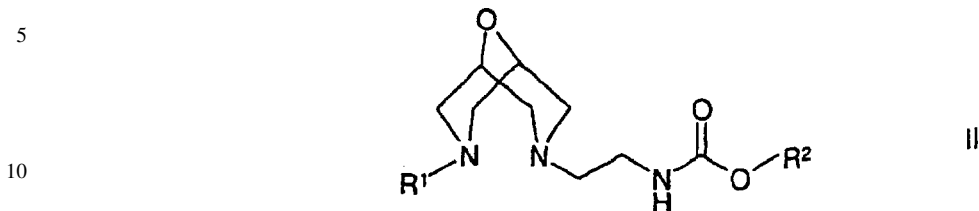
En un aspecto, las sales están en forma sólida.

65

En otro aspecto, la sal es ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster *tert*-butílico del ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)etil]carbámico.

## ES 2 337 998 T3

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula II



10 en donde R<sup>1</sup> representa un fragmento estructural de fórmula Ia



20 en donde

A representa CH<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> representa -OH o -N(H)R<sup>7</sup>;

25 R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con R<sup>3</sup>, representa =O;

R<sup>5</sup> representa fenilo o piridilo, estando ambos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente terminado con -N(H)C(O)OR<sup>13a</sup>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, -N(R<sup>14a</sup>)R<sup>14b</sup>, -C(O)R<sup>14c</sup>, -C(O)OR<sup>14d</sup>, -C(O)N(R<sup>14e</sup>)R<sup>14f</sup>, -N(R<sup>14g</sup>)C(O)R<sup>14h</sup>, -N(R<sup>14i</sup>)C(O)N(R<sup>14j</sup>)R<sup>14k</sup>, -N(R<sup>14m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13c</sup> y/o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>13d</sup>;

R<sup>7</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -E-arilo, -E-Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>9a</sup>, -C(O)OR<sup>9b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>, -[C(O)]<sub>p</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> o -C(NH)NH<sub>2</sub>;

35 R<sup>9a</sup> a R<sup>9d</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se utilizan en esta memoria, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo y Het<sup>2</sup>), arilo, Het<sup>3</sup>, o R<sup>9a</sup> y R<sup>9d</sup> representa independientemente H;

40 R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se emplean en esta memoria, H o alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo y Het<sup>4</sup>), arilo, Het<sup>5</sup>, o juntos representan alquileno C<sub>3-6</sub>, interrumpido opcionalmente con un átomo de O;

E representa, en cada aparición cuando se emplea en esta memoria, un enlace directo o alquileno C<sub>1-4</sub>;

45 B representa -Z-, -Z-N(R<sup>12</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)-Z-, -Z-S(O)<sub>n</sub>- o -Z-O- (en cuyos dos últimos grupos, Z está unido al átomo de carbono que es portador de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>);

Z representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-4</sub>;

50 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>13a</sup> a R<sup>13d</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>;

55 R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o juntos representan alquileno C<sub>3-6</sub>, dando como resultado un anillo de cuatro a siete miembros que contiene nitrógeno;

R<sup>14c</sup> a R<sup>14m</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

n representa 0, 1 ó 2;

p representa 1 ó 2;

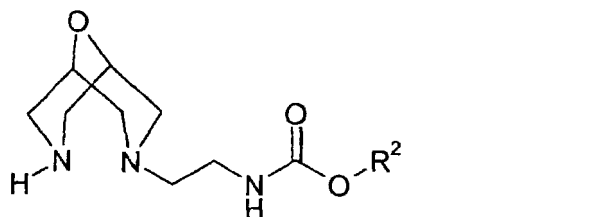
65 Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se emplean en esta memoria, grupos heterocíclicos con cinco a doce miembros que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, cuyos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, -N(R<sup>15a</sup>)R<sup>15b</sup>, -C(O)R<sup>15c</sup>, -C(O)OR<sup>15d</sup>, -C(O)N(R<sup>15e</sup>)R<sup>15f</sup>, -N(R<sup>15g</sup>)C(O)R<sup>15h</sup> y -N(R<sup>15i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15j</sup>;

## ES 2 337 998 T3

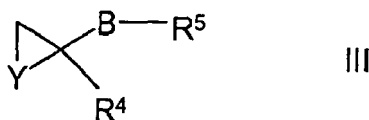
R<sup>15a</sup> a R<sup>15j</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o R<sup>15a</sup> a R<sup>15i</sup> representan independientemente H;

y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo y ariloxi, a no ser que se indique de otro modo, está opcionalmente sustituido,

en donde una sal de un compuesto de Fórmula I



en donde R<sup>2</sup> es tal y como se ha descrito previamente, se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula III



en donde Y representa O o N(R<sup>7</sup>) y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y B son tal y como se han definido anteriormente, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C, por ejemplo a una temperatura elevada (p. ej., 60°C hasta reflujo) en presencia de agua y en presencia de una base, por ejemplo de carbonato sódico.

En un primer aspecto, la sal se ha aislado en forma sólida antes de esta etapa del procedimiento.

Un segundo aspecto comprende un procedimiento para la preparación de 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxy)-2-hidroxi-propil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato de *tert*-butilo que comprende hacer reaccionar una sal de éster *tert*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C, en presencia de agua y en presencia de una base, por ejemplo, carbonato sódico.

En otro aspecto del procedimiento, se emplea una sal aislada de éster *tert*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico, particularmente la sal de ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

El uso de agua como medio de la reacción en el procedimiento tiene ventajas importantes para la eliminación de residuos y las consecuencias para el medio ambiente.

El término “arilo”, cuando se usa en esta memoria, incluye grupos arilo C<sub>6-10</sub> tales como fenilo, naftilo y similares. El término “ariloxi”, cuando se usa en esta memoria, incluye grupos ariloxi C<sub>6-10</sub> tales como fenoxi, naftoxi y similares. Para evitar dudas, los grupos ariloxi a los que se hace referencia en esta memoria están unidos al resto de la molécula a través del átomo de O del grupo oxo. A no ser que se indique de otro modo, los grupos arilo y ariloxi pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes que incluyen -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -N(R<sup>14a</sup>)R<sup>14b</sup>, -C(O)R<sup>14c</sup>, -C(O)OR<sup>14d</sup>, -C(O)N(R<sup>14e</sup>)R<sup>14f</sup>, -N(R<sup>14g</sup>)C(O)R<sup>14h</sup>, -N(R<sup>14m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13c</sup> y/o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>13d</sup> (en donde R<sup>13b</sup> a R<sup>13d</sup> y R<sup>14a</sup> a R<sup>14m</sup> son tal y como se han definido anteriormente en esta memoria). Cuando están sustituidos, los grupos arilo y ariloxi están sustituidos preferentemente con uno a tres sustituyentes.

El término “halógeno”, cuando se usa en esta memoria, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos Het (Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup>) que se pueden mencionar, incluyen los que contienen 1 a 4 heteroátomos (seleccionados entre el grupo de oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en los que el número total de átomos en el sistema anular está entre cinco y doce. Los grupos Het (Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup>) pueden estar totalmente saturados, ser de carácter totalmente aromático, parcialmente aromático y/o bicíclico. Los grupos heterocíclicos que se pueden mencionar incluyen benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzomorfolinilo, benzoxazinonilo, benzotiofenilo, cromanilo, cinnolinilo, dioxanilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tiazolilo, tienilo, tiocromanilo, triazolilo y similares. Los sustituyentes sobre los grupos Het (Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup>) pueden estar localizados, cuando sea adecuado, sobre cualquier átomo en el sistema anular incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de los grupos Het (Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup>) puede ser a través de cualquier átomo en el sistema anular que incluya (cuando sea adecuado) un heteroátomo, o un átomo sobre cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos Het (Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup>) también pueden estar en forma *N*- o *S*-oxidada.

## ES 2 337 998 T3

El uso de grupos protectores se describe a fondo en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

5 El procedimiento de la invención tiene la ventaja sorprendente de que se pueden preparar compuestos de fórmula I de forma conveniente a partir de precursores sólidos (en contraposición con, por ejemplo, oleoso o semi-sólido), pudiéndose purificar dichos precursores empleando procedimientos sencillos (p. ej., la recristalización).

10 Además, el procedimiento de la invención puede tener la ventaja de que compuestos de fórmula I se pueden preparar con mayores rendimientos, mediante unas pocas etapas, en menos tiempo, de forma más conveniente y con menores costes que cuando se preparan según el procedimiento descrito en el documento de solicitud de patente internacional WO 01/28992.

15 La invención se ilustra, pero no se limita de manera alguna, con los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### *Procedimientos experimentales generales*

20 Los espectros de masas se registraron en uno de los siguientes instrumentos: un espectrómetro de masas Waters ZMD de un solo cuadrupolo con electropulverización (S/N mc350); un espectrómetro Perkin-Elmer SciX API 150ex; un espectrómetro VG Quattro II de cuadrupolo triple; un espectrómetro VG Platform II de cuadrupolo sencillo; o un espectrómetro de masas Micromass Platform LCZ de un solo cuadrupolo (estos tres últimos instrumentos estaban equipados con una interfaz de electropulverización asistida (LC-MS)). Las medidas de RMNH y RNMC se realizaron en espectrómetros Varian 300, 400 y 500, que funcionan a frecuencias de 1H de 300, 400 y 500 MHz, respectivamente, y a frecuencias de 13C de 75,5, 100,6 y 125,7 MHz, respectivamente.

25 Los rotámetros se pueden señalar o no en los espectros, dependiendo de la facilidad de interpretación de los espectros. A no ser que se especifique de otra manera, los desplazamientos químicos se dan en ppm con el disolvente como estándar interno.

### Abreviaturas

35 API = ionización a presión atmosférica (en relación a MS)

br = ancho (en relación con RMN)

d = doblete (en relación con RMN)

40 dd = doblete de dobletes (en relación con RMN)

Et = etilo

eq. = equivalentes

45 GC = cromatografía de gases

h = hora(s)

50 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

IMS = alcohol industrial metilado

IPA = alcohol isopropílico

55 m = multiplete (en relación con RMN)

Me = metilo

60 min = minuto(s)

p.f. = punto de fusión

MS = espectroscopía de masas

65 Pd/C = paladio sobre carbono

## ES 2 337 998 T3

q = cuartete (en relación con RMN)

rt = temperatura ambiente

5 s = singlete (en relación con RMN)

t = triplete (en relación con RMN).

10 Los prefijos *n*, *s*, *i*, *t* y *terc* tienen sus significados habituales: normal, secundario, iso y terciario.

### Ejemplo 1

15 a) *Sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster terc-butílico del ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico*

La sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo [3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico (150 g preparada tal y como se describe a continuación), 4-metil-2-pentanol (MIBC) (300 mL) y metanol (300 mL), se combinaron en un recipiente metálico para hidrogenación. Se añadió el catalizador sólido Pd al 5%/C (4,5 g, húmedo en agua al 61%, Johnson Matthey tipo 440L). La mezcla se hidrogenó a continuación a una presión de hidrógeno de 2,5 bar y se calentó simultáneamente a 55°C. La medición de la captación de gases mostraba que la reacción se completaba después de 2 horas. Después de enfriar a 40°C, el catalizador se eliminó por filtración a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El catalizador se lavó sobre el filtro con MIBC (300 mL) y los lavados se añadieron al material filtrado principal. El disolvente (185 mL) se retiró por destilación a presión atmosférica. A continuación, se retiró más disolvente (243 mL) mediante destilación a presión reducida (<100 mmHg). Se añadió rápidamente éter isopropílico (IPE) (1050 mL) a 70°C, lo que causó que la temperatura disminuyera a 45°C. En el recipiente de la reacción se formó un material precipitado no agitable. La mezcla se calentó de nuevo y el disolvente se destiló y se recogió (268 mL). Se añadió MIBC (150 mL) y a 80°C se disolvía todo el material. La proporción de MIBC:IPE era entonces aproximadamente 4:5. La solución se dejó enfriar y se sembró (86 mg) a 70°C. La reacción se dejó enfriar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 8°C y a continuación el producto sólido se recogió por filtración. El material sólido se lavó sobre el filtro con IPE (450 mL) y a continuación se aspiró hasta sequedad. Un secado adicional a vacío a 60°C, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115,0 g, 91%).

35 p.f. 147-9°C.

b) *2-{7-[(2S)-3-(4-Cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato de terc-butilo*

Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 53 mL) a una solución de la sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster *terc*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico (50,0 g) en agua (100 mL). Se añadió 4-[(2S)-oxiranilmetoxi]benzotrilo sólido (19,1 g) y se lavó en el matraz de la reacción con agua (50 mL). La reacción se calentó a 75°C durante 3 horas y a continuación se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió tolueno (350 mL) seguido de hidróxido sódico acuoso (2 M, 90 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos, y luego las fases se separaron. Se eliminó la fase acuosa y la fase de tolueno se lavó con ácido cítrico acuoso (10% de p/v, 180 mL). Se eliminó la fase de tolueno. Se añadió MIBC (240 mL) e hidróxido sódico acuoso (5 M, 180 mL) a la fase de ácido cítrico. Después de mezclar a fondo, las fases se separaron y la fase acuosa se eliminó. El MIBC se lavó con cloruro sódico acuoso (20% de p/v, 50 mL). El MIBC se concentró a vacío a < 55°C. El disolvente se recogió (13 mL de agua, 29 mL de MIBC). La solución de MIBC se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, lavando a fondo con MIBC (50 mL). El disolvente (152 mL) se destiló a vacío a < 66°C y a continuación se detuvo la destilación. Se añadió IPE (360 mL) provocando una disminución de la temperatura desde 65°C a 37°C. Después de agitar durante 15 minutos, la T disminuyó 2°C hasta 35°C y se inició la cristalización. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante una noche con agitación. La mezcla se enfrió hasta 5°C y el producto se recogió por filtración. El sólido se lavó sobre el filtro con IPE (150 mL) y se aspiró hasta sequedad. Un secado adicional a vacío a 55°C, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41,2 g, 87%).

Técnica anterior (documento WO02083690): Preparación de la sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster *terc*-butílico del ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico

60 a) *2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 2-(terc-butiloxicarbonilamino)etilo*

Se añadió trietilamina (65 mL, 465,3 mmoles, 1,5 eq.) de una sola vez, a una solución de *N*-(2-hidroxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (50,11 g, 310,2 mmoles, 1,0 eq.) en diclorometano (250 mL, 5 vol). La solución se enfrió a -10°C y se añadió hidrocloreto de trimetilamina (14,84 g, 155,1 mmoles, 0,5 eq.) de una sola vez. La mezcla resultante se enfrió adicionalmente hasta -15°C, se agitó durante 5 minutos, a continuación, se trató con una solución de cloruro de mesitilensulfonilo (74,74 g, 341,2 mmoles, 1,1 eq.) en diclorometano (250 mL, 5 vol), durante 28 minutos, de modo que la temperatura interna permaneció por debajo de -10°C. Una vez que se había completado la adición, se formó un precipitado y la mezcla se agitó a -10°C durante otros 30 minutos. Se añadió agua (400 mL, 8 vol) y todo el material

## ES 2 337 998 T3

precipitado se disolvió. La mezcla se agitó rápidamente durante 5 minutos y a continuación se separaron las dos capas. Se llevó a cabo un barrido del disolvente desde diclorometano a IPA mediante destilación a presión reducida. El disolvente se eliminó (450 mL) y se sustituyó con IPA (450 mL) (la presión inicial era 450 mbar, p.e. 24°C; la presión final era 110 mbar, p.e. 36°C). Al final de la destilación, el disolvente (150 mL) se eliminó para reducir el volumen hasta 350 mL (7 vols. con respecto a la cantidad de N-(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo empleada). La solución se enfrió hasta 25°C, a continuación se añadió agua (175 mL) lentamente con agitación, provocando que la solución se fuera poniendo gradualmente más turbia. En esta etapa no precipitó ningún sólido. Se añadió más agua (125 mL) y se empezó a formar un precipitado sólido después de haber añadido aproximadamente 75 mL. La temperatura interna se elevó desde 25°C hasta 31°C. La mezcla se agitó lentamente y se enfrió hasta 7°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con IPA:agua (1:1, 150 mL) y se secó a vacío a 40°C durante 21 horas, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (92,54 g, 87%).

p.f. 73,5°C.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,62 (6H, s) 3,40 (2H, q), 4,01 (2H, t), 4,83 (1H, bs), 6,98 (2H, s).

b) *3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano*

b (i) *N,N-Bis(2-oxiranilmetil)bencenosulfonamida*

Se añadió agua (2,5 L, 10 vol.) seguido de epiclorohidrina (500 mL, 4 eq.) a bencenosulfonamida (250 g, 1 eq.). Los reactantes se calentaron hasta 40°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso (130 g en 275 mL de agua), de forma que la temperatura de la reacción permaneció entre 40°C y 43°C. Esto llevó aproximadamente 2 horas. (La velocidad de adición del hidróxido sódico tiene que ser más lenta al principio de la adición que al final, a fin de mantener la temperatura en el intervalo indicado.) Después de terminar la adición de hidróxido sódico, la reacción se agitó a 40°C durante 2 horas, a continuación a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de epiclorohidrina se eliminó como un azeótropo con agua, mediante destilación a vacío (aproximadamente 4 kPa (40 mbar), temperatura interna 30°C), hasta que no se destiló más epiclorohidrina. Se añadió diclorometano (1 L), y la mezcla se agitó rápidamente durante 15 minutos. Se dejó que las fases se separaran (esto llevó 10 minutos, aunque se obtuvieron fases totalmente claras después de dejar reposar durante una noche). Las fases se separaron, y la solución de diclorometano se usó en la siguiente etapa a continuación.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,55-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t, J 4,4), 3,10-3,22 (4H, m), 3,58-3,73 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,83-7,87 (2H, m).

b (ii) *5-Bencil-3,7-dihidroxi-1-fenilosulfonil-1,5-diazaciclooctano*

Se añadió IMS (2,5 L, 10 vol.) a la solución de diclorometano de la etapa (i) anterior. La solución se destiló hasta que la temperatura interna alcanzó 70°C. Se recogieron aproximadamente 1250 mL de disolvente. Se añadió más IMS (2,5 L, 10 vol.) seguido de bencilamina (120 mL, 0,7 eq.) de una sola vez (no se observó exotermia), y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas (no hay cambio a partir de las 2 horas del punto de muestreo). Se añadió más bencilamina (15 mL), y la solución se calentó durante otras 2 horas. El IMS se separó por destilación (aproximadamente 3,25 L), y se añadió tolueno (2,5 L). Se destiló más disolvente (aproximadamente 2,4 L), y se añadió a continuación más tolueno (1 L). La temperatura de la cabeza era entonces 110°C. Se recogieron otros 250 mL de disolvente a 110°C. Teóricamente, esto dejó el producto en aproximadamente 2,4 L de tolueno a 110°C. Esta solución se usó en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83-7,80 (4H, m, ArH), 7,63-7,51 (6H, m, ArH), 7,30-7,21 (10H, ArH), 3,89-3,80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph(a)), 3,70 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph(b)), 3,59 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(a)), 3,54 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(b)), 3,40 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(b)), 3,23 (2H, dd, CHHNSO<sub>2</sub>Ar(a)), 3,09-2,97 (4H, m, CHHNBn(a) + CHHNBn(b)), 2,83 (2H, dd, CHHNBn(b)), 2,71 (2H, dd, CHHNBn(a)).

(Datos tomados a partir del material purificado que comprende una mezcla 1:1 de trans-diol (a) y cis-diol (b)).

b (iii) *3-Bencil-7-(fenilosulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano*

La solución de tolueno procedente de la etapa (ii) anterior, más arriba, se enfrió hasta 50°C. Se añadió ácido metanosulfónico anhidro (0,2 L). Esto provocó un aumento de la temperatura desde 50°C hasta 64°C. Después de 10 minutos, se añadió ácido metanosulfónico (1 L), y la reacción se calentó hasta 110°C durante 5 horas. a continuación se destiló el tolueno de la reacción; se recogieron 1,23 L. (Obsérvese que no se debe permitir que la temperatura interna sea superior a 110°C en ninguna etapa, ya que de otro modo el rendimiento disminuirá.) A continuación, la reacción se enfrió hasta 50°C y se aplicó vacío para eliminar el resto del tolueno. El calentamiento hasta 110°C y 65 kPa (650 mbar) permitió que se eliminaran otros 0,53 L. (Si el tolueno se puede eliminar a una temperatura y presión inferiores, entonces eso es beneficioso.) A continuación, la reacción se dejó enfriar hasta 30°C, y se añadió agua desionizada (250 mL). Esto provocó que la temperatura se elevara desde 30°C hasta 45°C. Se añadió más agua (2,15 L) durante un tiempo total de 30 minutos, de forma que la temperatura fue menor a 54°C. La solución se enfrió hasta 30°C, y a continuación se añadió diclorometano (2 L). Con enfriamiento externo y agitación rápida, la mezcla de reacción

## ES 2 337 998 T3

se basificó añadiendo hidróxido sódico acuoso (10 M, 2 L) a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de 38°C. Esto llevó 80 minutos. La agitación se detuvo, y las fases se separaron en 3 minutos. Las capas se repartieron. Se añadió ISM (2 L) a la solución de diclorometano, y se comenzó la destilación. Se recogió disolvente (2,44 L) hasta que la temperatura de la cabeza alcanzó 70°C. Teóricamente, esto dejó el producto en 1,56 L de IMS. A continuación, la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, durante una noche, con agitación lenta. El producto sólido que precipitó se filtró y se lavó con IMS (0,5 L) para dar un producto de color café claro que, al secar a 50°C, a vacío, dio 50,8 g (8,9% a lo largo de 3 etapas).

Se disolvieron 20,0 g de este producto en acetonitrilo (100 mL) a reflujo para dar una disolución amarilla pálida. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los cristales que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (100 mL). El producto se secó a vacío a 40°C durante 1 hora para dar 17,5 g (87%) del compuesto del subtítulo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18-7,23 (10H, m), 3,86-3,84 (2H, m), 3,67 (2H, d), 3,46 (2H, s), 2,91 (2H, d), 2,85 (2H, dd), 2,56 (2H, dd).

### b (iv) *Dihidrocloruro de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonano*

Se añadió ácido bromhídrico concentrado (1,2 L, 3 vol. rel.) a 3-bencil-7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonano sólido (400 g, véase la etapa (iii) anterior), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El sólido se disolvió en el ácido a 95°C. Después de calentar la reacción durante 8 horas, el análisis mediante HPLC mostró que la reacción estaba terminada. Los contenidos se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Se añadió tolueno (1,2 L, 3 vol. rel.), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La agitación se detuvo, y las fases se repartieron. La fase de tolueno se desechó junto con una pequeña cantidad de material interfacial. La fase ácida se devolvió al recipiente de reacción original, y se añadió hidróxido sódico (10 M, 1,4 L, 3,5 vol. rel.), de una sola vez. La temperatura interna se elevó desde 30°C hasta 80°C. Se comprobó el pH para asegurarse de que era > 14. Se añadió tolueno (1,6 L, 4 vol. rel.), y la temperatura disminuyó de 80°C a 60°C. Después de agitar fuertemente durante 30 minutos, las fases se repartieron. La capa acuosa se desechó junto con una pequeña cantidad de material interfacial. La fase de tolueno se devolvió al recipiente de reacción original, y se añadió 2-propanol (4 L, 10 rel. vol.). La temperatura se ajustó entre 40°C y 45°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (200 mL) durante 45 minutos, de forma que la temperatura permaneció entre 40°C y 45°C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se enfrió hasta 7°C. El producto se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (0,8 L, 2 vol. rel.), se aspiró hasta sequedad y a continuación se secó adicionalmente en un horno a vacío, a 40°C. Rendimiento = 297 g (91%).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD + 4 gotas de D<sub>2</sub>O): δ 2,70 (br d, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,47 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H).

API MS:  $m/z = 219$  [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.

### b (v) *3-Bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano*

Todos los volúmenes y los equivalentes se miden con respecto a la cantidad de dihidrocloruro 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (véase la etapa (iv) anterior) usada. Se añadió tolueno (420 mL, 7 vols.) y solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 420 mL, 7 vols., 4,0 eq.) a dihidrocloruro de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (60,07 g, 206,03 mmoles, 1,0 eq., véase la etapa (iv) anterior). La mezcla se agitó en nitrógeno, se calentó hasta 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos, momento en el cual se formaron dos capas claras. Se eliminó la capa inferior, acuosa, y la solución de tolueno del compuesto del título (base libre) se secó azeotrópicamente a presión atmosférica (volumen total de disolvente eliminado = 430 mL; volumen total de tolueno añadido = 430 mL), después se concentró hasta tener un volumen de 240 mL (4 vols.). El análisis de Karl Fischer en esta etapa mostró 0,06% de agua en la solución. La solución seca del compuesto del título (teóricamente 44,98 g, 206,03 mmoles, 1,0 eq.) se usó como tal, en una etapa subsiguiente.

### c) *Sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico del éster terc-butílico del ácido [2-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo [3.3.1]-non-3-il)etil]carbámico*

Una solución tibia (28°C) de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-(terc-butiloxicarbonilamino)etilo (70,93 g, 206,03 mmoles, 1,0 eq., véase la Preparación a anterior) en tolueno (240 mL, 4 vols), se añadió a una solución de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (44,98 g, 206,03 mmoles, 1,0 eq. en tolueno (240 mL, 4 vols) (véase la Preparación b (v) anterior). La solución resultante se agitó rápidamente en nitrógeno, calentando a 68°C durante 8 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 84 horas. Se formó un precipitado sólido blanco y espeso en una solución de color amarillo pálido. La mezcla se enfrió hasta +9°C, y el compuesto del título se recogió por filtración. El recipiente de la reacción se lavó con tolueno (100 mL) y se añadió al filtro. La torta del filtro se lavó con tolueno (150 mL). El producto sólido blanco se aspiró hasta sequedad durante 15 minutos, y a continuación se secó hasta obtener un peso constante a vacío a 40°C durante 23 horas. El rendimiento del compuesto del título obtenido era 79,61 g, 141,7 mmoles, 69%. El filtrado y los lavados combinados (670 mL) se lavaron con solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 200 mL, 3,3 vols). La mezcla se calentó hasta 60°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos con agitación rápida. Después, las dos capas se separaron. La solución de tolueno se concentró hasta 200 mL, me-

## ES 2 337 998 T3

diante destilación a vacío (p.e. 50-54°C a 650-700 mbar; p.e. 46°C a 120 mbar al final). A medida que transcurría la destilación, la solución se iba enturbiando debido a la formación del compuesto del título. Se supone que el 20% de la cantidad original de 3-bencil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano permaneció en el material filtrado, y así se añadió de una sola vez (cargado como un sólido en lugar de como una solución en tolueno) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-(*terc*-butiloxicarbonilamino)etilo extra (14,20 g, 41,21 mmoles, 0,2 eq.). La solución turbia se calentó a 67°C durante 8 horas con agitación rápida, y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla se enfrió hasta +8°C, y el compuesto del título se recogió por filtración. El recipiente de la reacción se lavó con más tolueno (2 x 30 mL), y se añadió al filtro. El producto sólido blanco se aspiró hasta sequedad durante 15 minutos, y a continuación se secó hasta tener un peso constante a vacío a 40°C durante 7 horas. El rendimiento del compuesto del título era 23,25 g, 41,39 mmoles, 20%. El rendimiento combinado del compuesto del título (un sólido blanco) era 102,86 g, 183,11 mmoles, 89%.

p.f. 190-190.5°C.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (9H, s), 2,17 (3H, s), 2,51 (6H, s), 2,73-2,80 (2H, m), 2,90-2,94 (4H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, bm), 3,89 (2H, bs), 4,13 (2H, bs), 6,74 (2H, s), 7,12 (1H, bt), 7,42-7,46 (5H, m).

20

25

30

35

40

45

50

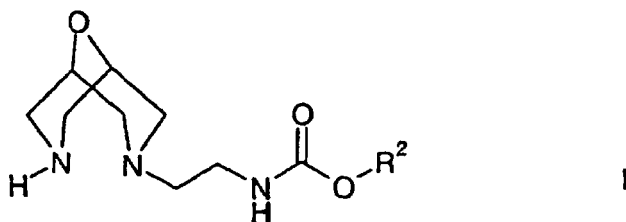
55

60

65

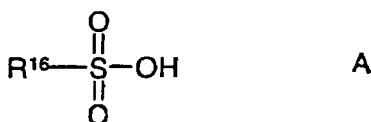
## REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I



15 en la que R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo y ariloxi, a no ser que se indique de otro modo, está opcionalmente sustituido.

20 2. Una sal según la reivindicación 1, en la que el componente ácido de la sal de adición de ácido está representado por la fórmula A



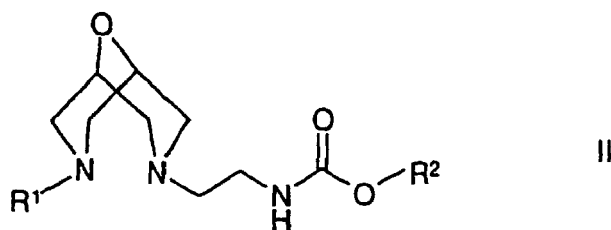
30 en la que R<sup>16</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido, perfluoroalquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo, este último grupo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y alcoxi C<sub>1-6</sub>, y R<sup>2</sup> es tal y como se ha definido anteriormente.

35 3. Una sal según la reivindicación 2, en donde la sal es una sal de toluensulfonato, benzenosulfonato, nosilato, brosilato, besilato o mesitilato.

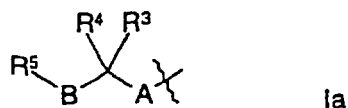
4. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal está en forma sólida.

5. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico de éster *tert*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico.

6. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula II



en la que R<sup>1</sup> representa un fragmento estructural de fórmula Ia



60 en la que

A representa CH<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> representa -OH o -N(H)R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con R<sup>3</sup>, representa =O;

65 R<sup>5</sup> representa fenilo o piridilo, estando ambos grupos opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente terminado con -N(H)C(O)OR<sup>13a</sup>),

## ES 2 337 998 T3

alcoxi C<sub>1-6</sub>, -N(R<sup>14a</sup>)R<sup>14b</sup>, -C(O)R<sup>14c</sup>, -C(O)OR<sup>14d</sup>, -C(O)N(R<sup>14e</sup>)R<sup>14f</sup>, -N(R<sup>14g</sup>)C(O)R<sup>14h</sup>, -N(R<sup>14i</sup>)C(O)N(R<sup>14j</sup>)R<sup>14k</sup>, -N(R<sup>14m</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13c</sup> y/o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>13d</sup>;

R<sup>7</sup> representa H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -E-arilo, -E-Het<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>9a</sup>, -C(O)OR<sup>9b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>, -[C(O)]<sub>p</sub>N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> o -C(NH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>9a</sup> a R<sup>9d</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se emplean en esta memoria, alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo y Het<sup>2</sup>), arilo, Het<sup>3</sup>, o R<sup>9a</sup> y R<sup>9d</sup> representan independientemente H;

R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se emplea en esta memoria, H o alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre halógeno, arilo y Het<sup>4</sup>), arilo, Het<sup>5</sup>, o juntos representan alquileno C<sub>3-6</sub>, interrumpido opcionalmente con un átomo de O;

E representa, en cada aparición cuando se emplea en esta memoria, un enlace directo o alquileno C<sub>1-4</sub>;

B representa -Z-, -Z-N(R<sup>12</sup>)-, -N(R<sup>12</sup>)-Z-, -Z-S(O)<sub>n</sub>- o -Z-O- (en cuyos dos últimos grupos, Z está unido al átomo de carbono que es portador de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>);

Z representa un enlace directo o alquileno C<sub>1-4</sub>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>13a</sup> a R<sup>13d</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>14a</sup> y R<sup>14b</sup> representan independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o juntos representan alquileno C<sub>3-6</sub>, dando como resultado un anillo de cuatro a siete miembros que contiene nitrógeno;

R<sup>14c</sup> a R<sup>14m</sup> representan independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

n representa 0, 1 ó 2;

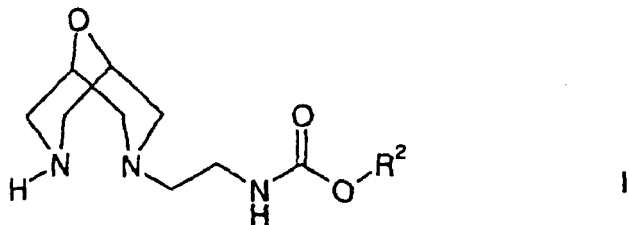
p representa 1 ó 2;

Het<sup>1</sup> a Het<sup>5</sup> representan independientemente, en cada aparición cuando se emplean en esta memoria, grupos heterocíclicos con cinco a doce miembros que contienen uno o varios heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y/o azufre, cuyos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados entre =O, -OH, ciano, halógeno, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, ariloxi, -N(R<sup>15a</sup>)R<sup>15b</sup>, -C(O)R<sup>15c</sup>, -C(O)OR<sup>15d</sup>, -C(O)N(R<sup>15c</sup>)R<sup>15f</sup>, -N(R<sup>15g</sup>)C(O)R<sup>15h</sup> y -N(R<sup>15i</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15j</sup>;

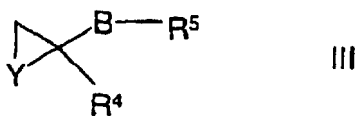
R<sup>15a</sup> a R<sup>15j</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, o R<sup>15a</sup> a R<sup>15i</sup> representan independientemente H;

y R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o varios sustituyentes seleccionados entre -OH, halógeno, ciano, nitro y arilo) o arilo, en donde cada grupo arilo y ariloxi, a no ser que se indique de otro modo, está opcionalmente sustituido,

en donde una sal de un compuesto de Fórmula I



en la que R<sup>2</sup> es tal y como se ha descrito previamente, se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula III



en la que Y representa O o N(R<sup>7</sup>), y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> y B son tal y como se han definido anteriormente, a una temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C, por ejemplo a una temperatura elevada (p. ej., 60°C hasta reflujo) en presencia de agua y en presencia de una base.

## ES 2 337 998 T3

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la sal ha sido aislada previamente en forma de sólido.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, para la preparación de 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbamato de *tert*-butilo que comprende hacer reaccionar una sal de éster *tert*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico con 4-[(2*S*)-oxiranilmetoxi]benzocitrilo a una temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C en presencia de agua y en presencia de una base.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, en el que se emplea una sal aislada del éster *tert*-butílico de ácido [2-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-etil]-carbámico.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que la sal es la sal del ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65