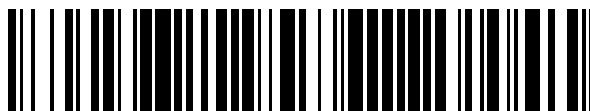


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 417**

51 Int. Cl.:
C07B 55/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08828642 .2**
- 96 Fecha de presentación: **27.08.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2184274**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol**

30 Prioridad:
30.08.2007 JP 2007223777

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
**NIPPON SODA CO., LTD.
2-1 OHEMACHI 2-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 100-8165, JP**

72 Inventor/es:
**HAKUTA, Hiroshi;
IMAGAWA, Tsutomu;
OOKA, Hirohito y
FUKUHARA, Shinya**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 382 417 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 producción de un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol que es un producto intermedio útil para productos químicos agrícolas o farmacéuticos.

10 **Antecedentes de la técnica**

Como procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, por ejemplo, es conocido un procedimiento en el que 3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona se reduce con sodio metálico, y se calienta a continuación durante 230 horas en presencia de benzofenona (se hace referencia al documento 1 no de patente).

Además, es conocido un procedimiento en el que la 3-metil-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-ona se reduce por un procedimiento de rutina para obtener la forma trans del mismo, y a continuación se convierte en triflato, seguido por la inversión de éste con un ácido (se hace referencia al documento 2 no de patente).

Mientras tanto, es conocida una reacción de racemización de alcoholes ópticamente activos que utilizan un complejo de rutenio como catalizador (se hace referencia a los documentos 3 y 4 no de patente).

[Documento 1 no de patente] *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 2407
 [Documento 2 no de patente] *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 1456
 [Documento 3 no de patente] *Organomet., Chem.*, 2002, 652, 105
 [Documento 4 no de patente] *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 7521

30 **Descripción de la invención**Problemas que debe resolver la invención

Sin embargo, el procedimiento descrito en el documento 1 no de patente presenta problemas que consisten en un tiempo de reacción prolongado, y además, un rendimiento de la forma cis objetivo bajo. En el procedimiento del documento 2 no de patente, existen problemas como un procedimiento de producción industrial debido a que la reacción ha de experimentar múltiples etapas y el anhídrido del ácido trifluorometansulfónico utilizado como reactivo es costoso. Por otra parte, un ejemplo en el que una reacción de transferencia de hidrógeno que utiliza el complejo con metal de transición se aplica para una reacción de racemización se ha conocido convencionalmente. Sin embargo, en el caso de la racemización, dado que el proceso de inversión avanza sobre hasta el 50% como máximo, se ha considerado que no es posible una inversión preferente de un isómero a otro isómero.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol útil desde un punto de vista industrial con alto rendimiento y versatilidad.

45 **Medios para resolver los problemas**

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, se han realizado intensivos y exhaustivos estudios, y como resultado han descubierto que una forma cis de un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol puede obtenerse con alto rendimiento por isomerización de una forma trans del derivado de 3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de la forma trans y de la forma cis del mismo, en presencia de un compuesto cetónico y un trialcóxialuminio que tiene grupos alcoxi formados de grupos hidrocarbonoxi alicíclicos en el que el átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario. Basándose en esto se ha completado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente.

(1) Un procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, comprendiendo el procedimiento:

60 realizar un isomerización de un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol,

en presencia de un compuesto de aluminio representado por una fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la que R^1 representa un grupo alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido a éste es un átomo de

carbono secundario)) y

un compuesto cetónico representado por una fórmula R^2-CO-R^3 (en la que R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones y R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones).

(2) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según el aspecto (1) anterior, caracterizado porque un grupo R^1 en la fórmula $Al(OR^1)_3$ es un grupo de hidrocarburo alicíclico.

(3) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según el aspecto (2) anterior caracterizado porque el grupo de hidrocarburo alicíclico es un grupo de hidrocarburo alicíclico que tiene una estructura en anillo de 6 eslabones.

(4) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según el aspecto (3) anterior caracterizado porque el compuesto cetónico es un compuesto cetónico alicíclico.

(5) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según el aspecto (4) anterior caracterizado porque el compuesto cetónico alicíclico es un compuesto cetónico con una estructura en anillo de 6 eslabones.

(6) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según cualquiera de los aspectos (1) a (5) anteriores, caracterizado porque un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados tras y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol se obtiene reduciendo un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona.

(7) Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, procedimiento caracterizado porque comprende una etapa de realización de una reacción para reducir un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona, en presencia de trialcoxialuminio en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario, obteniéndose así un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol; y una etapa de realización de una isomerización de los mismos, en presencia de un compuesto de aluminio representado por una fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la fórmula R^1 representa un grupo según el aspecto (1) anterior y en presencia de un compuesto cetónico según el aspecto (1) anterior).

Efecto de la invención

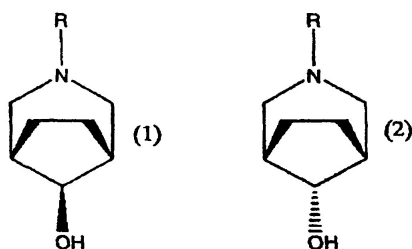
Al realizar una reacción en presencia de un compuesto de aluminio representado por la fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la fórmula, R^1 representa un grupo como el definido en el aspecto (1) en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario y un compuesto cetónico definido en el aspecto (1), y realizando preferentemente además una reacción en presencia de un compuesto cetónico alicíclico, una isomerización de un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol a la forma cis del mismo puede conseguirse con un alto rendimiento. Por esta razón, ha sido posible proporcionar un procedimiento que puede aplicarse industrialmente.

Mejor modo de poner en práctica la invención

En la presente invención, se lleva a cabo una reacción desde un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol hasta un derivado cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol en presencia de un compuesto de aluminio representado por la fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la forma, R^1 representa un grupo definido en el aspecto (1) en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario y un compuesto cetónico definido en el aspecto (1) preferentemente en presencia del compuesto de aluminio mencionado anteriormente y un compuesto cetónico).

(3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol)

En la presente descripción, una configuración estérica de los derivados de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol está representada por la configuración estérica mostrada en la fórmula química (1) siguiente, y una configuración estérica de los derivados de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol está representada por la configuración estérica mostrada en la fórmula química (2) siguiente. Debe apreciarse que los derivados de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol no se limitan a los compuestos representados por la fórmula química (1), y puede existir un compuesto que incluye además otros sustituyentes en el anillo de azabicyclo[3.2.1]octano. No existen limitaciones específicas en el sustituyente, siempre que sea un grupo que no interfiera con la reacción de isomerización. Sin embargo, los ejemplos específicos de los mismos incluyen los mismos grupos que los mencionados como ejemplos del sustituyente R descrito a continuación.



5 En las fórmulas, no existen limitaciones específicas en el sustituyente R, siempre que sea un grupo que no interfiera en la reacción de isomerización. Sin embargo, más específicamente, resulta preferido un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones.

10 Los ejemplos de grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo s-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo y un grupo n-hexilo.

15 Los ejemplos de grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclopropiletilo, un grupo ciclopentilmetilo y un grupo ciclohexilmetilo.

20 Los ejemplos de grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-hexenilo y un grupo 4-hexenilo.

Los ejemplos de grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclobutenilmetilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentenilmetilo y un grupo ciclohexenilmetilo.

25 Los ejemplos de grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.

Los ejemplos de grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo bencilo y un grupo fenetilo.

30 Además, los ejemplos del grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones incluyen un grupo furan-2-ilo, un grupo furan-3-ilo, un grupo tiofen-2-ilo, un grupo tiofen-3-ilo, un grupo pirrol-2-ilo, un grupo pirrol-3-ilo, un grupo oxazol-2-ilo, un grupo oxazol-4-ilo, un grupo oxazol-5-ilo, un grupo tiazol-2-ilo, un grupo tiazol-4-ilo, un grupo tiazol-5-ilo, un grupo isooxazol-3-ilo, un grupo isooxazol-4-ilo, un grupo isooxazol-5-ilo, un grupo isotiazol-3-ilo, un grupo isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, un grupo imidazol-2-ilo, un grupo imidazol-4-ilo, un grupo imidazol-5-ilo, un grupo pirazol-3-ilo, un grupo pirazol-4-ilo, un grupo pirazol-5-ilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 1,3,4-triadiazol-4-ilo, un grupo 1,2,4-triazol-3-ilo, un grupo 1,2,4-triazol-5-ilo, un grupo piridin-2-ilo, un grupopiridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo, un grupo piridazin-3-ilo, un grupo piridazin-4-ilo, un grupo pirazin-2-ilo, un grupo pirimidin-2-ilo, un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, un grupo 1,3,5-triazin-2-ilo, un grupo 1,2,5-triazin-3-ilo, un grupo 2-furfurilmetilo, un grupo 3-trienilmetilo, un grupo 1-metil-3-pirazometilo, un grupo piridin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo, un grupo piridazin-3-ilo, un grupo piridazin-4-ilo, un grupo pirazin-2-ilo, un grupo pirimidin-2-ilo, un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, un grupo 1,3,5-triazin-2-ilo, un grupo 1,2,5-triazin-3-ilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 6-clor-3-piridilmetilo, un grupo 2-pirimidilmetilo, un grupo tetrahidrofuran-2-ilo, un grupo tetrahidropiran-4-ilo, un grupo piperidin-3-ilo, un grupo pirrolidin-2-ilo, un grupo morfolino, un grupo piperidino, un grupo N-metilpiperazinilo, un grupo 2-tetrahidrafuranilmetilo, un grupo 3-piperazilmetilo, un grupo N-metil-3-pirrolidilmetilo y un grupo morfolinometilo.

45 (Compuesto de aluminio)

50 Un compuesto de aluminio utilizado en la presente invención está representado por la fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la fórmula, R^1 representa un grupo definido a continuación en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario). R^1 es un grupo alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono y un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, entre estas varias posibilidades, un grupo hidrocarburo alicíclico tal como un grupo cicloalquilo es más preferible, y un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene una estructura en anillo de 6 eslabones es particularmente deseable.

55 Los ejemplos de grupo alquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario incluyen un grupo isopropilo, un grupo s-butilo, un

grupo s-pentilo, un grupo s-heptilo, un grupo n-pental-3-ilo, un grupo n-octan-3-ilo y un grupo n-decan-4-ilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo 2-metilciclopentilo, un grupo 3-metilciclobutilo, un grupo 3-metilciclopentilo, un grupo 4-metilciclohexilo, un grupo 4-metilcicloheptilo, un grupo 1-metil-1-ciclopropilmetilo y un grupo 1-metilo-1-ciclohexilmetilo.

Los ejemplos de grupo alqueno de 3 a 10 átomos de carbono en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario incluyen un grupo 3-buten-2-ilo, un grupo 4-penten-3-ilo, un grupo 4-penten-2-ilo, un grupo 5-hexen-2-ilo y un grupo 7-octan-2-ilo.

Los ejemplos del grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario incluyen un grupo 2-ciclobutenilo, un grupo 2-ciclopentenilo, un grupo 2-ciclohexenilo, un grupo 2-cicloheptenilo, un grupo 2-metil-2-ciclobutenilo, un grupo 2-metil-2-ciclopentenilo y un grupo 3-metil-2-ciclohexenilo.

Los ejemplos del grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario, incluyen un grupo 1-metil-bencilo, un grupo 1-etil-bencilo y un grupo 1-metil-fenilo.

En el compuesto de aluminio mencionado anteriormente, 3 grupos OR^1 pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí.

Estos compuestos de aluminio pueden prepararse previamente para su utilización, o producirse los compuestos de aluminio pueden producirse en el sistema de reacción al sustituir un grupo alcoxi pueden utilizarse sin aislamiento.

Los ejemplos específicos del compuesto de aluminio utilizado en la presente invención incluyen triisopropoxi de aluminio y triciclohexiloxi de aluminio.

(Compuesto cetónico)

Un compuesto cetónico utilizado en la presente invención es un compuesto utilizado en la fórmula R^2-CO-R^3 . En la fórmula R^2 y R^3 representan un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones se prefiere. R^2 y R^3 pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí. Además R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones.

Entre estas varias posibilidades, resulta más preferido un compuesto cetónico alicíclico en el que R^2 y R^3 están formando conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones, y es particularmente deseable un compuesto cetónico alicíclico que tiene una estructura en anillo de 6 eslabones.

R^2 y R^3 pueden incluir un sustituyente del grupo funcional ilustrado anteriormente dentro de un intervalo químicamente aceptable, y los ejemplos del sustituyente incluyen los mismos grupos definidos para el sustituyente R de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol.

Los ejemplos específicos del compuesto cetónico incluyen acetona, metiletilcetona, dietilcetona, metilisobutilcetona y dipropilcetona y los ejemplos de los mismos en los que R^2 y R^3 conjuntamente están formando un anillo de 5 a 10 eslabones incluyen ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona, 2-metil-ciclopentanona, 2-ciclohexen-1-ona y 3-ciclohexen-1-ona.

(Procedimiento de producción)

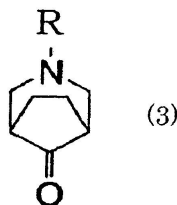
La reacción de isomerización se lleva a cabo preferentemente, por ejemplo, calentando, a reflujo y en un disolvente, un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, en presencia de un compuesto de aluminio representado por la fórmula $Al(OR^1)_3$ mencionada anteriormente (en la fórmula, R^1 representa un grupo hidrocarburo definido anteriormente en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario) y se lleva a cabo añadiendo un compuesto cetónico.

La cantidad de compuesto de aluminio añadida está por lo general comprendida en un intervalo desde 10 hasta 200% mol y preferentemente dentro de un intervalo desde 30 a 100% mol con respecto a 1 mol de un compuesto de materia prima. Además, la cantidad de compuesto cetónico añadido está por general comprendida en un intervalo desde 10 a 500% mol y preferentemente comprendida en un intervalo desde 90 hasta 300% mol, con respecto a 1 mol de un compuesto de materia prima. La reacción de isomerización se lleva a cabo por lo general a una

temperatura comprendida en un intervalo desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

No existe ninguna limitación específica en el procedimiento mediante el cual se pone a disposición un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol que actúa como materia prima. Sin embargo, puede obtenerse calentando a reflujo un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona en un disolvente, en presencia de un compuesto de aluminio representado por la fórmula $Al(OR^1)_3$ mencionada anteriormente (en la fórmula, R^1 representa un grupo hidrocarburo en el que un átomo de carbono que tiene un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario), realizándose de este modo una reacción de reducción.

En la presente memoria, como derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona mencionado anteriormente, puede mencionarse por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (3) mostrado a continuación. Debe apreciarse que el derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona puede tener un sustituyente en el anillo de azabicyclo[3.2.1]octano, de manera similar a la los derivados de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol representados por las fórmulas químicas (1) o (2) mencionadas anteriormente, y los ejemplos del sustituyente incluyen los mismos sustituyentes ilustrados para los sustituyentes de los derivados de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona por las fórmulas químicas (1) o (2) mencionadas anteriormente.



(En la fórmula, R es como se definió anteriormente)

La cantidad de compuesto de aluminio añadida al llevar a cabo la reacción de reducción mencionada anteriormente está por lo general comprendida en un intervalo de 10 a 200% mol y preferentemente en un intervalo de 30 a 100% mol, con respecto a 1 mol de un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona.

Después de obtener un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona o una mezcla de los derivados de trans- o cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol por el procedimiento anterior, resulta preferido eliminar un compuesto donante de hidrógeno, tal como un alcohol, de la solución de reacción por un procedimiento tal como concentración al vacío.

No existen limitaciones específicas sobre el disolvente utilizado en la presente invención siempre que sea otro disolvente aparte del disolvente alcohólico o del disolvente cetónico, cuyos ejemplos típicos incluyen un disolvente hidrocarbonado, un disolvente a base de éter, un disolvente halogenado o un disolvente aprótico polar.

Más específicamente, pueden mencionarse los disolventes hidrocarbonados tales como n-hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, nafta de petróleo, nafta disolvente, éter de petróleo, benceno de petróleo, isoparafina, parafina normal, decalina, gasolina industrial, queroseno y ligroína; disolventes clorofluorocarbonados tales como CB_2ClCF_3 , $CClF_2CF_2CCl_3$, $CClF_2CF_2CH_2F$, $CF_3CF_2CHCl_2$, $CF_3CBrCFBrF_2$, $CClF_2CClF_2CF_2CCl_3$, $Cl(CF_2CFCl)_2Cl$, $Cl(CF_2CFCl)_2CF_2CCl_3$ y $Cl(CF_2CFCl)_3Cl$; disolventes fluorocarbonados tales como Florinato (producto de 3M Company) y Aflude (producto de Asahi Glass Co. Ltd.); dicloroetileno, clorobenceno, diclorobenceno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, acetato de etilo, acetato de butilo, éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares.

Se proporciona a continuación una descripción con mayor detalle de la presente invención basada en una serie de ejemplos, aunque el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por estos ejemplos.

Ejemplo 1

Se disolvieron 10,8 g (50 mmol) de 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona (3') en 50 ml de tolueno, y 2,90 g (13,9 mmol) de isopropóxido de aluminio se le añadieron a continuación, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas bajo una corriente de gas nitrógeno. Después de esto, se le añadieron además 3,67 g (17,6 mmol) de isopropóxido de aluminio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se le añadieron a continuación 15 ml de una solución en tolueno que contenía 2,94 g (30 mmol) de ciclohexanona, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas. La solución de reacción obtenida se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (en adelante abreviada como HPLC). Como resultado, se observó que se produjo cis-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (1') con un rendimiento de 66,8%, mientras que trans-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol se produjo con un rendimiento del 17,4%.

Ejemplo 2

5 Se añadieron 186 ml de una solución de tolueno que contenía 25,35 g (0,12 mol) de isopropóxido de aluminio a 40,2 g (0,19 mol) de trans-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (2'), y la mezcla resultante se calentó a reflujo a continuación durante 30 minutos bajo una corriente de gas nitrógeno. Se le añadieron a continuación 23,6 g (0,24 mol) de ciclohexanona, y la mezcla resultante se siguió calentando a reflujo durante 13 horas.

10 Después de lavar dos veces con agua la solución de reacción obtenida, la capa orgánica de la misma se concentró, seguido de una recristalización utilizando una solución mezclada de tolueno y hexano, con lo que se da 19,69 g de cis-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (1') con un rendimiento del 45,3%.

Ejemplo 3

15 Se añadió ciclohexanol (0,49 mol) a 200 ml de una solución en tolueno que contenía 34,4 g (0,16 mol) de isopropóxido de aluminio, y se eliminaron 175 ml de isopropanol por destilación entre 95 y 98°C. Se le añadieron a continuación 30 ml de una solución que contenía 40,8 g (0,19 mol) de cis-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona (3'), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 17 horas.

20 Después de lavar dos veces con sosa cáustica al 10% la solución de reacción obtenida, se concentró su capa orgánica, seguido de una recristalización utilizando una solución mixta de tolueno y hexano, proporcionando así 20,89 g de cis-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (1') con un rendimiento del 47,3%.

Ejemplo 4

25 Se disolvieron 4,2 g (20 mmol) de 3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona (3') en 10 ml de tolueno, y se le añadieron a continuación 1,16 g (5,41 mmol) de isopropóxido de aluminio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas bajo una corriente de gas nitrógeno. A continuación, se le añadieron además, 1,41 g (6,89 mmol) de isopropóxido de aluminio, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se le añadieron a continuación 12,05 g (0,12 mol) de metilisobutilcetona (MIBK), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 horas. Se analizó la solución de reacción obtenida por cromatografía líquida de alta resolución. Como resultado, se observó que se producía cis-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (1') con un rendimiento del 59,3% mientras que el trans-3-bencil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (2') se produjo con un rendimiento del 14,2%.

Aplicabilidad industrial

35 Según la presente invención, una isomerización de un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol de la forma cis del mismo puede conseguirse con un gran rendimiento, y de este modo ha resultado posible proporcionar un procedimiento que puede aplicarse industrialmente.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, comprendiendo el procedimiento:
- 5 realizar un isomerización de un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol,
- 10 en presencia de un compuesto de aluminio representado por una fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la que R^1 representa un grupo alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono que presenta un átomo de oxígeno unido a éste es un átomo de carbono secundario)) y
- 15 un compuesto cetónico representado por una fórmula R^2-CO-R^3 (en la que R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones y R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones).
- 20 2. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según la reivindicación 1, en el que un grupo R^1 en la fórmula $Al(OR^1)_3$ representa un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono.
- 25 3. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según la reivindicación 2, en el que un grupo R^1 en la fórmula $Al(OR^1)_3$ representa un grupo cicloalquilo de 6 átomos de carbono o un grupo cicloalqueno de 6 átomos de carbono.
- 30 4. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 en la fórmula R^2-CO-R^3 forman conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones.
5. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según la reivindicación 4, en el que R^2 y R^3 en la fórmula R^2-CO-R^3 forman conjuntamente un anillo de 6 eslabones.
- 35 6. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol se obtiene reduciendo un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona.
- 40 7. Procedimiento para producir un derivado de cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, comprendiendo el procedimiento:
- 45 realizar una reacción para reducir un derivado de 3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona, en presencia de trialcoialuminio en el que un átomo de carbono que presenta un átomo de oxígeno unido al mismo es un átomo de carbono secundario, obteniéndose así un derivado de trans-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol o una mezcla de los derivados de trans- y cis-3-sustituido-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol; y realizar una isomerización de los mismos,
- 50 en presencia de un compuesto de aluminio representado por una fórmula $Al(OR^1)_3$ (en la que R^1 representa un grupo alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono o un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en el que un átomo de carbono que presenta un átomo de oxígeno unido a éste es un átomo de carbono secundario)) y
- 55 un compuesto cetónico representado por una fórmula R^2-CO-R^3 (en la que R^2 y R^3 representan independientemente un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico formado por un anillo de 5 a 7 eslabones y R^2 y R^3 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 10 eslabones).
- 60