

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 412**

51 Int. Cl.:

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2008 PCT/US2008/008607**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09014610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2008 E 08794481 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2173746**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un intermediario para antagonistas de receptores opioides mu**

30 Prioridad:

20.07.2007 US 961353 P

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

10.04.2017

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**COLSON, PIERRE-JEAN;
YU, YING;
LONG, DANIEL, D. y
STERGIADES, IOANNA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 608 412 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

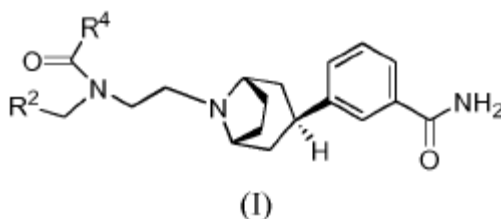
Procedimiento de preparación de un intermediario para antagonistas de receptores opioides mu

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

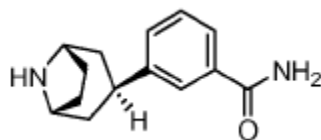
5 La invención está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto aril 8-aza-biciclo[3.2.1]octano que es útil como intermediario para la preparación de agentes medicinales. En particular, la invención está dirigida a la preparación de intermediarios para agentes antagonistas de los receptores opioides mu.

Estado de la técnica

10 Se espera que los compuestos que demuestran antagonismo a los receptores opioides mu sean útiles para tratar o mejorar afecciones médicas mediadas por la actividad de los receptores opioides mu, tales como trastornos de movilidad reducida del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, se espera que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides o íleo posoperatorio. El documento WO 2004/089908 divulga derivados de 3-azabicyclo[3.2.1] octano para el tratamiento de trastornos mediados por los receptores de opioides. El documento US2007/0219278 ha divulgado recientemente una serie de compuestos 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-fenilo(sustituídos), que han mostrado actividad como antagonistas de los receptores mu de opioides. De particular interés dentro de esta serie son los compuestos de fórmula (I):



20 en la que, por ejemplo, R² es ciclohexilo o 4,4-difluorociclohexilo, y R⁴ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes de hidroxilo. Tal como se divulga en la citada solicitud, la preparación de dichos compuestos se basa en un intermediario clave, el compuesto 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida:



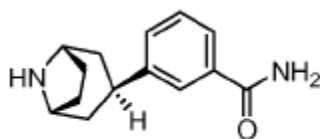
25 que tiene la orientación endo de la fracción de benzamida con respecto al grupo 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo del producto final.

30 Con el fin de usar la clase anterior de antagonistas de receptores opioides mu como agentes medicinales, sería deseable disponer de un procedimiento eficiente de preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida con alta estereoespecificidad. Debido a que la eficiencia de la síntesis de los compuestos orgánicos decrece drásticamente con el número de etapas del procedimiento, sería deseable que los procedimientos sintéticos requirieran un número mínimo de etapas de procedimiento. Tet. Lett. 36(18), 1995, 3099-3102, y Tet. Lett. 40(52), 1999, 9293-9295, se refieren ambos a la preparación de derivados de tropano.

Sumario de la invención

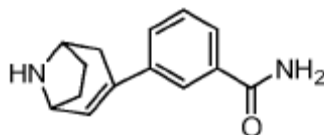
35 La presente invención proporciona un procedimiento eficiente de preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida. Se ha determinado que la hidrogenación de un intermediario 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida proporciona el producto con buena selectividad para la configuración endo deseada. Se ha determinado además que, bajo condiciones de hidrogenación adecuadas, el producto puede ser preparado en una sola etapa, con buen rendimiento y estereoselectividad, a partir de un intermediario aril-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno protegido con un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica.

40 Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 1, que tiene el nombre químico 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o una sal del mismo:

**1**

5

en la que el procedimiento comprende hidrogenar un compuesto de fórmula **2** que tiene el nombre químico 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida:

**2**

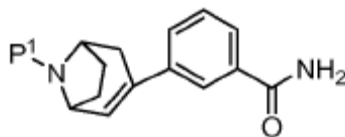
10

o una sal ácida del mismo, en presencia de un catalizador metálico de paladio y, cuando el compuesto de fórmula **2** está en la forma de una base libre, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula **1** o una sal del mismo.

15

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **1** o una sal del mismo, en el que el procedimiento comprende:

(a) purgar un recipiente de reacción que comprende un compuesto de fórmula **3**:

**3**

20

y un ácido con un gas no reactivo, en el que P¹ es un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica, seleccionado de entre bencilo, 4-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo.

25

(b) añadir un catalizador metálico de paladio al recipiente de reacción;

(c) purgar el recipiente de reacción con hidrógeno; y

(d) suministrar gas hidrógeno al recipiente de reacción a una presión inferior a media atmósfera (50,7 kPa) de manera que la presión total en el recipiente de reacción sea inferior a una atmósfera y media (152 kPa) para proporcionar un compuesto de fórmula **1** o una sal del mismo.

30

En un aspecto, el procedimiento usa un intermediario de fórmula **3** en la que P¹ es bencilo.

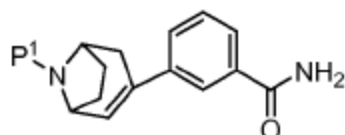
En un aspecto, el ácido es ácido clorhídrico.

En otro aspecto, el procedimiento comprende además convertir el producto de la Etapa (d) a una forma cristalina.

Se ha establecido además que el intermediario de fórmula **3** se prepara de manera eficiente en una sola etapa mediante la reacción de un intermediario 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno protegido con un ácido fenil-borónico sustituido.

35

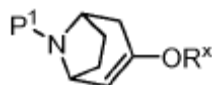
Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **3**:

**3**

3

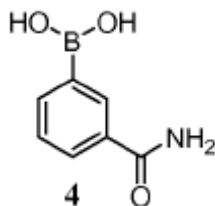
en la que P¹ es un grupo protector de amino según se ha definido anteriormente, en el que el procedimiento comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula 5:



5

en la que -OR^x representa un grupo saliente de sulfonato, con un compuesto de fórmula 4:

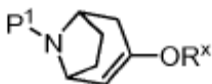


4

en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina para proporcionar un compuesto de fórmula 3.

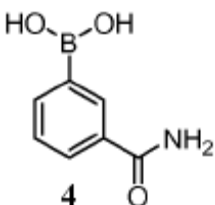
En base a las determinaciones anteriores, en todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, en el que el procedimiento comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula 5



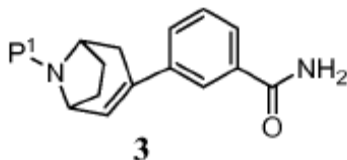
5

en la que P¹ es un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica según se ha definido anteriormente y -OR^x representa un grupo saliente de sulfonato, con un compuesto de fórmula 4:



4

en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina para proporcionar un compuesto de fórmula 3:



3

(b) purgar un recipiente de reacción que comprende un compuesto de fórmula 3 y un ácido con un gas no reactivo;

(c) añadir un catalizador metálico de paladio al recipiente de reacción;

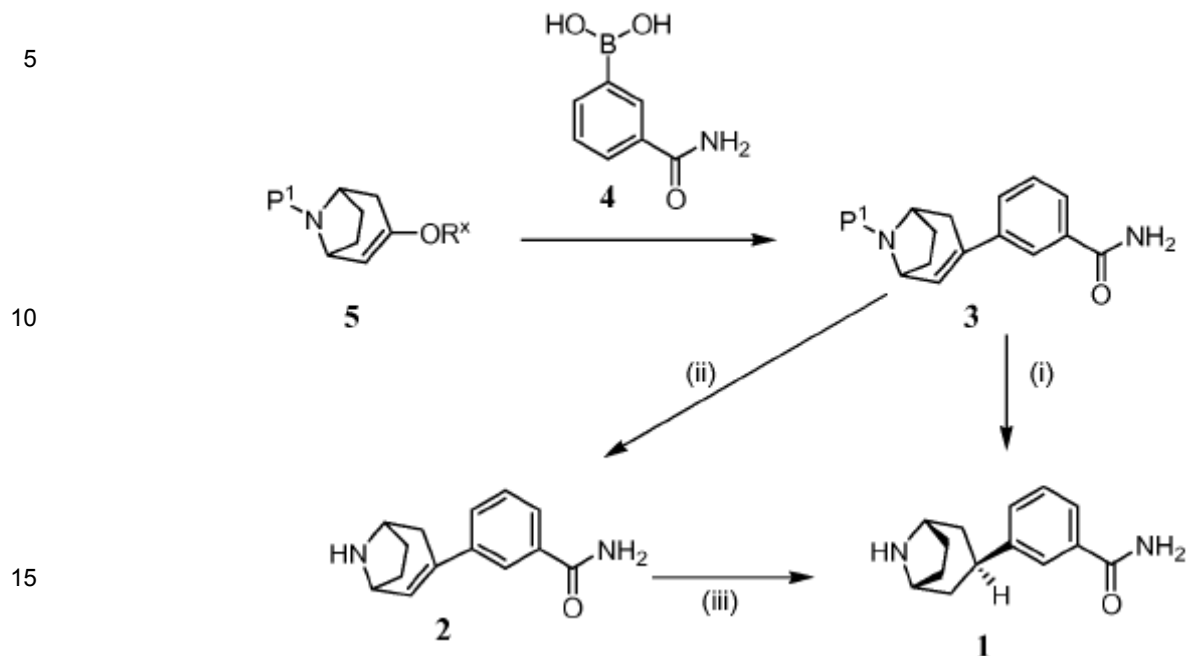
(d) purgar el recipiente de reacción con hidrógeno; y

(e) suministrar gas hidrógeno al recipiente de reacción a una presión inferior a media atmósfera (50,7 kPa) de manera que la presión total en el recipiente de reacción sea inferior a una atmósfera y media (152 kPa) para proporcionar un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo.

Ciertos intermediarios en las reacciones descritas anteriormente son novedosos, por lo tanto, la invención proporciona además un compuesto de fórmula 5 según se define en la reivindicación 20, y un compuesto de fórmula 2 según se define en la reivindicación 19.

Descripción detallada de la invención

Un procedimiento general para la preparación de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida (**1**) con estereoespecificidad deseable para la orientación *endo* se ilustra en el esquema siguiente:



20

25

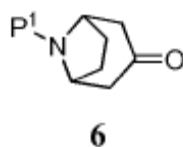
El 8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**5**) protegido en el que P^1 representa un grupo protector de amino y $-OR^x$ representa un grupo saliente de sulfonato es un material de partida útil. El intermediario bicycloocteno **5** se hace reaccionar con un ácido fenil-borónico **4** sustituido para proporcionar el intermediario **3**. Cuando se usa un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica para P^1 , el intermediario **3** puede ser desprotegido y reducido mediante hidrogenación catalítica, bajo condiciones controladas, en una sola etapa, tal como se muestra en la ruta (i) para proporcionar el producto **1**. Cuando se usa un grupo protector de amino extraíble mediante otros procedimientos para P^1 , el intermediario **3** es desprotegido primero al compuesto **2** (etapa (ii)) y, a continuación, es hidrogenado (etapa (iii)) para proporcionar el producto **1**.

30

Los grupos protectores de amino extraíbles mediante hidrogenación catalítica, típicamente con exposición a gas hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de paladio, incluyen grupos aril metilo, tales como bencilo (Bn), 4-metoxibencilo, y trifenilmetilo (Tr), y ciertos grupos carbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNZ), 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo. Los grupos protectores de amino extraíbles mediante otros procedimientos (no según la invención), por ejemplo tratamiento con ácido, incluyen -ter-butoxicarbonilo (Boc) y p-metoxibenciloxicarbonilo (Moz), por nombrar solo algunos. Numerosos grupos protectores, y su introducción y extracción, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas en dicho documento.

35

El $-OR^x$ variable representa un grupo saliente de sulfonato. Los grupos salientes de sulfonato útiles en el presente procedimiento incluyen sulfonato de trifluorometano (comúnmente triflato), sulfonato de p-tolueno (comúnmente tosilato), y sulfonato de metilo (comúnmente mesilato). Los intermediarios de fórmula **5** se preparan, de manera conveniente, a partir de una 8-azabicyclo[3.2.1]octanona **6** protegida:



en la que P^1 es bencilo. Por ejemplo, tal como se describe en detalle en la sección de ejemplos más adelante, para preparar un intermediario bicycloocteno **5** en el que P^1 es bencilo y $-OR^x$ es triflato, intermediario protegido por bencilo **6**, 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se pone en contacto con entre 1 y 1,5 equivalentes de N-fenil-

bis(trifluorometanosulfonimida) y entre 1 y 1,5 equivalentes de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -20 y -10°C durante entre media hora y dos horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completada.

5 Para preparar un intermediario bicicloocteno **5** en el que P¹ es Boc y -OR^x es triflato, un intermediario protegido por Boc **6** se hace reaccionar con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) y base, tal como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, la reacción del intermediario Boc, se lleva a cabo típicamente a una temperatura inferior, menor de aproximadamente -70°C, durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completada. El intermediario protegido por Boc **6** está disponible comercialmente o se prepara haciendo reaccionar la forma protegida por bencilo con dicarbonato de di-ter-butilo (comúnmente Boc₂O) e hidrogenación catalítica.

10 Un intermediario bicicloocteno **5** en el que P¹ es bencilo y -OR^x es tosilato puede prepararse a partir del intermediario protegido por bencilo **6** mediante un procedimiento análogo al de la preparación del intermediario bencilo-triflato, usando anhídrido de ácido p-toluensulfónico (comúnmente Tos₂O) como un reactivo.

15 Típicamente, la 8-azabicyclo[3.2.1]octanona protegida por bencilo **6** se obtiene a partir de fuentes comerciales, y puede prepararse mediante la reacción de 2,5-dimetoxi tetrahidrofurano con bencilamina y ácido 1,3-acetonadicarboxílico en una solución acuosa ácida en presencia de un agente de tamponamiento, tal como se describe en el documento US 2005/0228014 (véase también el documento US 5.753.673).

20 En el presente procedimiento, el intermediario bicicloocteno **5** se hace reaccionar con un ácido aril borónico **4** para proporcionar el intermediario **3**. De manera opcional, el bicicloocteno **5** puede usarse como el producto crudo de la preparación descrita anteriormente, sin aislamiento y purificación completos. Típicamente, la reacción se lleva a cabo poniendo en contacto **5** con entre 1 y 1,2 equivalentes de **4** en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador de paladio y ligando de fosfina (entre 0,005 y 0,1 equivalentes), y entre 2 y 4 equivalentes de una base.

25 Los catalizadores de paladio adecuados incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂dba₃), acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dipaladio (II) (Pd(dppf)Cl₂), dicloro bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂), y similares, donde las abreviaturas comunes se indican entre paréntesis. Los ligandos de fosfina útiles en la presente reacción incluyen triciclohexilfosfina (PCy₃), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (PCy₃HBF₄), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno, tri(2-furil)fosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (dpppe), tri-ter-butilfosfina (P(t-Bu)₃) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos). Los siguientes son sistemas catalizadores ejemplares para la reacción de acoplamiento de ácido borónico: 0,01 equivalentes de Pd(OAc₂)/0,01 equivalentes de dppf, 0,04 equivalentes de Pd₂dba₃/0,08 equivalentes de PCy₃HBF₄, 30 0,03 equivalentes de Pd₂dba₃/0,06 equivalentes de dpppe.

35 Las bases típicas para la reacción de acoplamiento incluyen fluoruro de potasio y fluoruro de cesio. De manera alternativa, pueden usarse carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, ter-butóxido de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) para la base. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o N-metilpirrolidona. Los sistemas de solventes mixtos adecuados incluyen tetrahidrofurano y agua, tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidona, acetona y agua, etanol y agua, e isopropanol y agua. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 40 y 80°C durante 1 a 4 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completada. El producto **3** es aislado como un sólido mediante procedimientos convencionales. De manera opcional, el producto **3** puede ser purificado además mediante aislamiento como una sal ácida, típicamente una 40 sal de clorhidrato.

A continuación, cuando P¹ es un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica según la invención, el intermediario 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-yl)benzamida protegido **3** es desprotegido y reducido en una sola etapa de hidrogenación, tal como se indica de manera esquemática en la ruta (i), para proporcionar el producto **1**. En la reacción de hidrogenación, una mezcla de reacción del intermediario **3** en un diluyente alcohólico, por ejemplo etanol y agua, y, entre 45 1,5 y 2,5 equivalentes de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, es purgada primero con un gas no reactivo para reducir la cantidad de oxígeno en la mezcla de reacción. Típicamente, se usa nitrógeno como el gas de purgado aunque, de manera alternativa, puede emplearse argón u otro gas inerte. El purgado se lleva a cabo típicamente proporcionando el gas a través de un tubo insertado en la mezcla de reacción, que está contenida en un recipiente abierto a la atmósfera. Se ha observado que es ventajoso limitar la cantidad de tiempo durante la cual la mezcla está expuesta al gas de purgado. 50 Por ejemplo, para una reacción en la escala de 40 gramos usando un recipiente de hidrogenación de un litro, se consigue una buena velocidad de conversión al producto cuando la mezcla de reacción es purgada inicialmente con nitrógeno durante entre 5 y 10 minutos. Si el flujo inicial de nitrógeno dura más de una hora y media, se espera que la velocidad de conversión al producto se vea afectada de manera adversa.

55 A continuación, se añade un catalizador metálico de paladio, convencionalmente paladio sobre carbono, y la mezcla de reacción se purga con hidrógeno, tal como se ha descrito anteriormente, lo cual tiene el efecto de introducir hidrógeno en

la mezcla de reacción, reemplazando al menos parte del gas de purgado. La cantidad de tiempo necesaria para introducir hidrógeno en la mezcla de reacción depende de la escala de la reacción. Por ejemplo, para una reacción a escala de 40 gramos, es beneficioso purgar con hidrógeno durante entre 5 y 10 minutos, pero se ha encontrado que un período superior puede ser perjudicial. Para una reacción a escala de un kilogramo, se espera que sea útil purgar la mezcla de reacción con hidrógeno durante entre 20 y 30 minutos. A continuación, se aplica un flujo de gas hidrógeno a menos de media atmósfera a la mezcla de reacción, típicamente en un recipiente cerrado, de manera que la presión total en el recipiente sea inferior a una atmósfera y media. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 45 y 55°C durante entre 3 y 6 horas o hasta que la reacción esté sustancialmente completada. La inclusión de un ácido en la mezcla de reacción proporciona el producto como la sal ácida.

Se ha observado que los resultados de la reacción de hidrogenación dependen de la presión con la cual se suministra el gas hidrógeno. La limitación de la presión de hidrógeno aplicada a menos de media atmósfera promueve tanto la selectividad para la orientación endo deseada del producto como la velocidad de reacción. Usando las condiciones de hidrogenación controlada descritas anteriormente, el porcentaje de material exo en el producto no es mayor del 10%, típicamente entre el 6 y el 10%. Por ejemplo, como se describe a continuación, la reacción del intermediario protegido por bencilo **3** en la que la presión de gas hidrógeno aplicado se mantuvo por debajo de 0,34 atmósferas (5 libras por pulgada cuadrada o psi) resultó después de 5 horas en una conversión > 99% a la sal de clorhidrato del producto **1** con una proporción isomérica endo:exo de aproximadamente 93:7.

Por el contrario, la exposición a un flujo de gas hidrógeno de 1,36 atmósferas (20 psi) por encima de la presión atmosférica durante 40 horas, resultó en una conversión del -95% al producto **1** con una proporción isomérica endo:exo de aproximadamente 85:15.

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, en el que la etapa de suministrar gas hidrógeno suministra gas hidrógeno a una presión controlada de manera que el porcentaje de isómero exo en el producto **1** sea menor de aproximadamente el 10%.

Cuando P¹ es un grupo protector de amino que no es extraído mediante hidrogenación catalítica (no según la invención), primero el grupo protector se extrae mediante el procedimiento convencional apropiado para proporcionar el intermediario **2**, que a continuación se hidrogena para proporcionar el producto **1**. Por ejemplo, cuando P¹ es Boc, el intermediario **3** se pone en contacto con ácido trifluoroacético para proporcionar **2** como sal de trifluoroacetato. Cuando el intermediario **2** es proporcionado como una sal ácida, no es necesario añadir ácido adicional en la etapa de hidrogenación. La hidrogenación del intermediario desprotegido **2** proporciona al producto **1** una estereoselectividad aceptable y no parece ser muy sensible a las condiciones de hidrogenación. En este procedimiento, además, el porcentaje de material exo en el producto generalmente no es mayor de aproximadamente el 10%, típicamente entre aproximadamente el 6 y aproximadamente el 10%. Por ejemplo, el tratamiento de **2** bajo un balón de hidrógeno (aproximadamente una atmósfera) resultó en el producto **1** con una proporción isomérica endo:exo de aproximadamente 93:7. Esta observación es consistente con la hipótesis de que la limitación de la presión de hidrógeno en la reacción de hidrogenación del intermediario **3** cuando P¹ es extraíble mediante hidrogenación catalítica, tal como se ha descrito anteriormente, favorece la desprotección de **3** con respecto a la reducción del enlace doble.

Por último, la estereoselectividad del producto de la reacción de hidrogenación puede mejorarse adicionalmente mediante una cristalización como sal ácida, por ejemplo, como sal de clorhidrato. El producto crudo de la reacción de hidrogenación se cristaliza mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, para cristalizar el producto como la sal de clorhidrato, una mezcla del producto crudo, entre 1,5 y 2,5 equivalentes de ácido clorhídrico, si no está presente en la reacción de hidrogenación, y un alcohol, preferentemente el alcohol usado como diluyente en la etapa anterior, se calienta a 60°C hasta que se obtiene la disolución completa de cualquier sólido. La mezcla de reacción de cristalización se enfría con agitación a 35°C, a continuación, a temperatura ambiente y se agita a 0°C durante entre una hora y 6 horas, o hasta que la cristalización esté sustancialmente completada.

De manera opcional, para promover la cristalización, se añaden cristales de siembra del producto cuando la temperatura de la mezcla es de 35°C. La adición de un anti-disolvente, tal como metil ter-butil éter (MTBE), cuando la mezcla está a temperatura ambiente es ventajosa para mejorar el rendimiento. Al incluir el procedimiento de cristalización, la sal de clorhidrato del compuesto **1**, por ejemplo, se ha obtenido con un porcentaje de isómero exo no deseado de menos del 0,5%.

En el caso en el que el producto de hidrogenación tiene un componente exo inaceptablemente alto, por ejemplo, la etapa de hidrogenación no usó una presión controlada de gas hidrógeno, puede usarse un procedimiento de cristalización modificado para mejorar la estereoespecificidad a aproximadamente el nivel descrito anteriormente. El procedimiento modificado usa un período de cristalización más largo. Una mezcla del producto crudo y un alcohol se calienta a 60°C hasta que se observa la disolución completa y, a continuación, se enfría a 30°C, temperatura a la cual se añaden los cristales de siembra del producto. Una proporción útil de cristales de siembra a producto crudo está comprendida entre 1:800 y 1:400 (peso:peso). La suspensión acuosa resultante se enfría a temperatura ambiente y se agita durante entre 8 y

24 horas hasta que se observa un precipitado cristalino y, a continuación, se añade un anti-disolvente, en particular, 2-metil tetrahidrofurano. Típicamente, la mezcla se agita durante otro período de entre 3 y 6 horas, o hasta que la precipitación esté sustancialmente completada. Los cristales se aíslan mediante procedimientos convencionales. Usando este procedimiento, puede obtenerse la sal de clorhidrato del compuesto 1 con un componente exo de menos del 2%, incluyendo menos del 1% y menos del 0,5%, a partir de un producto crudo con un componente exo del 15%.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sintéticos se ofrecen para ilustrar la invención, y no deben considerarse en modo alguno limitativos del alcance de la misma. En los ejemplos siguientes, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas no definidas a continuación tienen los significados aceptados generalmente.

| | |
|--------|------------------------------------|
| ACN | = acetonitrilo |
| DMF | = N,N-dimetilformamida |
| EtOAc | = acetato de etilo |
| EtOH | = etanol |
| NaHMDS | = bis(trimetilsilil)amida de sodio |
| MeTHF | = 2-metiltetrahidrofurano |
| MTB | = ter-butil metil éter |
| Psi | = libras por pulgada cuadrada |
| Rt | = tiempo de retención |

Los reactivos y los solventes se adquirieron a partir de proveedores comerciales (Aldrich, Strem Chemicals, Inc., etc.), y se usaron sin purificación adicional. El progreso de las mezclas de reacción se supervisó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) analítica y espectrometría de masas. Las proporciones endo/exo de los productos se determinaron mediante un análisis de HPLC usando los protocolos descritos a continuación. Las mezclas de reacción se conformaron tal como se describe específicamente en cada reacción; generalmente, se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación tales como cristalización dependiente de la temperatura y dependiente del solvente, y precipitación. La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo de manera rutinaria mediante espectrometría de masas y ¹H-RMN. Para la medición de la resonancia magnética nuclear o RMN, se disolvieron muestras en disolvente deuterado (DMSO-d₆ o CDCl₃), y se adquirieron espectros ¹H-RMN con un instrumento Varian Gemini 2000 (400 MHz) bajo condiciones de observación estándares. La identificación por espectrometría de masas de los compuestos se realizó usando un instrumento LC/MSD modelo 1100 de Agilent (Palo Alto, CA).

Condiciones generales de HPLC

| | |
|--------------------------------|--|
| Columna: | Zorbax SB-Aq, 5 pm. 4,6 x 250 mm |
| Temperatura de la columna: | 40°C |
| Caudal: | 1,0 ml/min |
| Fases móviles: | A = Agua/ACN (98:2) + 0,1% TFA B = Agua/ACN (10:90) + 0,1 TFA |
| Volumen de inyección: | 10 µl |
| Longitud de onda del detector: | 214 nm |

Procedimiento de HPLC 1

Los compuestos crudos se disolvieron en agua/ACN (50:50) a aproximadamente 1 mg/ml y se analizaron usando el siguiente gradiente durante 20 minutos (tiempo (min)/%B): 0/10; 2,5/20; 9/75; 15/90; 17/90; 18/10; 20/10.

Procedimiento de HPLC 2

Los compuestos se disolvieron en agua/ACN (90:10) a aproximadamente 1 mg/ml y se analizaron usando el siguiente gradiente durante 30 minutos (tiempo (min)/%B): 0/10, 13/10, 23/65, 28/90, 29/90, 30/10.

Procedimiento de HPLC 3

5 Los compuestos se disolvieron en agua/ACN (90:10) a aproximadamente 1 mg/ml y se analizaron usando el siguiente gradiente durante 55 minutos (tiempo (min)/%B): 0/10, 10/20, 46/75, 47/90, 50/10, 55/10.

Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il éter de ácido trifluoro-metanosulfónico

10 A un matraz de 500 ml se añadió clorhidrato de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (50,4 g, 200 mmol), EtOAc (160 ml) y NaOH 4 N (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 30°C y se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se descartó. El volumen de la capa orgánica se redujo a ~40 ml mediante evaporación giratoria y se añadió THF (270 ml).

15 La solución resultante se añadió a un matraz de 1 l y se enfrió a -20°C. Se añadió una solución de NaHMDS (1 M en THF, 230 ml, 230 mmol) al matraz durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -20 ± 5°C durante 1 hora. Se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (82,2 g; 230 mmol) a la mezcla de reacción en porciones durante 5 minutos y la mezcla se agitó a entre -20°C y -10°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió NaOH 1 N (200 ml) y la mezcla se dejó entibiar a 22°C con agitación. El disolvente se extrajo parcialmente mediante evaporación giratoria a 30°C a un volumen de 450 ml. A la mezcla de reacción restante se añadió EtOAc (300 ml) y heptano (150 ml). La mezcla se agitó a 22°C durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó con NaOH 1N (3 x 450 ml). Las capas acuosas se descartaron. La capa orgánica se concentró mediante evaporación giratoria para proporcionar el intermediario del título (77 g, pureza >96% mediante el procedimiento de HPLC 1).

20 ¹H NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 6 (ppm) 7,25-7,35 (m, 5H), 6,05 (d; J=5,2; 1H), 3,64 (q; J=13,2; 2H), 3,40-3,44 (m, 2H), 2,77 (d, J=16,4; 1H); 1,79-2,09 (m, 5H); 1,52-1,59 (m, 1H).

b. Preparación de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida

25 Al producto crudo de la etapa anterior se añadió THF (420 ml) y la solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A un matraz de 2 l se añadió ácido 3-carbamoylphenil borónico (98%, 33,0 g, 200 mmol), acetato de paladio (II) (98%, 0,46 g, 2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno (97%, 1,1 g, 2 mmol) y fluoruro de potasio (34,9 g, 600 mmol) seguido de la solución de THF de 8-bencil-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il éster de ácido trifluoro-metanosulfónico. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, se calentó a reflujo (67°C) bajo nitrógeno y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C, a continuación se añadió EtOAc (500 ml) y NaOH 1 N (500 ml) y la mezcla se agitó a 22°C durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se lavó con una mezcla de salmuera (250 ml) y agua (250 ml) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se descartó. La capa orgánica se secó brevemente sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se extrajo parcialmente. El producto se precipitó como sólido amarillo claro durante la extracción del solvente. La suspensión acuosa resultante (aproximadamente 200 ml) se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc frío (0°C, 100 ml) y se secaron bajo alto vacío a 25°C para proporcionar el intermediario del título (42,5 g) como un sólido amarillo claro.

35 El licor madre y los lavados anteriores se combinaron y se concentraron y la mezcla resultante (aproximadamente 100 ml) se agitó a 5°C durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron con EtOAc frío (0°C, 30 ml) y se secaron bajo alto vacío para proporcionar una segunda cosecha del intermediario del título (7 g, rendimiento combinado 78%, > 98,5 puro mediante el procedimiento de HPLC 1).

40 (m/z): (M+H)⁺ calculado para C₂₁H₂₂N₂O, 319,18; encontrado 319,4. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 5 (ppm) 7,9 (s, 1H), 7,63 (d, J=6,4, 1H), 7,57 (d, J=6,4, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 6,38 (d, J=4,4, 1H), 6,13 (s, br, 1H), 5,83 (s, br, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,46-3,51 (m, 2H), 2,92 (d, J=17,2, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H).

c. Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

45 A un recipiente de hidrogenación de 1 l se añadió 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida (40 g, 125 mmol), EtOH (800 ml), HCl 6 M (42 ml) y agua (80 ml) y la mezcla se agitó a 22°C hasta que se observó una disolución completa. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos mientras se calentaba a 30°C durante 5 minutos. A la mezcla se añadió 10% en peso de Pd/C (50% en agua, 4 g). La mezcla se purgó a presión atmosférica con hidrógeno durante 5-10 minutos mientras se calentaba. La mezcla se agitó a 50°C bajo un flujo de hidrógeno a <0,34 atmósferas (< 5 psi) durante 5 horas, resultando en una conversión >99% de los reactivos, según el análisis de HPLC. La solución se enfrió a 30°C y se filtró a través de Celite para proporcionar una solución del compuesto del título crudo con una proporción endo:exo de ~93:7 mediante el procedimiento de HPLC 2, Rt endo =10,97, Rt exo =12,67. (m/z): [M+H]⁺

calculado para $C_{14}H_{18}N_2O$, 231,15; encontrado 231,2.

- 5 El agua se extrajo del producto crudo mediante destilación azeotrópica a 30°C en EtOH (-80 ml) para proporcionar una suspensión acuosa que se calentó a 60°C hasta la disolución completa. La solución se enfrió a 35°C y se añadieron cristales de siembra del producto (0,05 g) (Los cristales de siembra se prepararon según el procedimiento descrito en el documento US2008/0207676). La suspensión acuosa resultante se agitó a 22°C durante 30 minutos, se añadió lentamente MTBE (120 ml, y la suspensión acuosa se agitó a 22°C durante 4 horas y, a continuación, a 0°C durante 1 hora. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con EtOH frío, y se secaron bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (24,5 g) como polvo blanco (75% de rendimiento, >98,5% de pureza < 0,4% de isómero exo mediante el procedimiento de HPLC 3, Rt endo=8,67, Rt exo=9,43).
- 10 (m/z): $(M+H)^+$ calculado para $C_{14}H_{18}N_2O$ 231,15; encontrado 231,2, 1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 9,13 (s, br, 1H), 9,03 (s, br, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,6, 1H), 7,58 (d, J=7,6, 1H), 7,40 (t, J=7,6, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,59-1,63 (m, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8- azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Preparación de ter-butil éster de ácido 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

- 15 A un recipiente de hidrogenación de 1 l se añadió 8- bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (86,1 g; 400 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (98,2 g, 450 mmol), 10% en peso de Pd/C (24 g; 11 mmol) y EtOAc (400 ml). La suspensión se agitó y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno 3,4 atmósferas (50 psi) a 20°C durante 28 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. La torta sólida húmeda se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió $NaHCO_3$ saturado/salmuera (mezcla 1:1, 400 ml). La solución de EtOAc se separó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para formar un aceite pegajoso amarillo claro que se solidificó en reposo para proporcionar el intermediario del título (93 g, rendimiento cuantitativo).
- 20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4,47 (s, br, 2H), 2,63 (s, br, 2H), 2,32 (d, J=16,4, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,65 (t, J=8, 2H), 1,49 (s, 9H).

b. Preparación de ter-butil éster de ácido 3- trifluorometanosulfonilo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8- carboxílico

- 25 A un matraz de 1 l se añadió el producto de la etapa anterior (93 g, 400 mmol) y THF (400 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la disolución completa y, a continuación, se enfrió a -74°C. Se añadió lentamente una solución de NaHMDS (1 M en THF, 460 ml, 460 mmol) al recipiente de reacción durante 3 horas (temperatura <-70°C). Se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (164 g, 460 mmol) a la mezcla de reacción en porciones, mientras se mantuvo la temperatura interna <-70°C. Se añadió THF adicional (200 ml) y la mezcla se agitó a -74°C durante 90 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró ligeramente para extraer aproximadamente 200 ml de solvente. A la solución restante se añadió NaOH 1N (600 ml), hexanos (200 ml) y EtOAc (400 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y, a continuación, se concentró. El residuo se secó y se solidificó lentamente para proporcionar el intermediario del título como sólidos amarillentos (117,8 g; 82% de rendimiento).
- 30 1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 6,32 (d, J=6, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 2,90 (d, J=16,4, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

c. Preparación de ter-butil éster de ácido 3-(3- carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxílico

- 40 A un matraz de 250 ml se añadió ter-butil éster de ácido 3-trifluorometanosulfonilo-8- azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxílico (20 g, 56 mmol), ácido 3-carbamoilfenil borónico (10,2 g; 61 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3) (2 g; 2,2 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (PCy_3HBF_4) (1,65 g; 4,4 mmol) y KF (9,8 g; 168 mmol). Los reactivos se purgaron con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se añadieron THF (120 ml) y DMF (30 ml). La suspensión se agitó y se purgó con nitrógeno durante otros 5 minutos, a continuación se calentó a 70°C. Después de 2 horas a 70°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc (350 ml) y NaOH 0,5 N (400 ml)/salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4 . Se extrajo un cuarto de la solución. El resto de la solución se concentró a ~100 ml al cual se añadió hexanos (50 ml). Se observaron precipitados sólidos. El volumen de la solución se redujo en 10 ml, se añadieron hexanos (10 ml), y la suspensión acuosa se agitó a 0°C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar el intermediario del título (8,4 g) como sólidos de color amarillo claro. El licor madre se concentró adicionalmente para proporcionar más precipitado sólido, que se filtró para proporcionar producto adicional (0,5 g) (66% de rendimiento combinado).
- 45 1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 8,01 (s, 1H), 7,89 (t, J=1,6, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,55 (d, J=8, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 6,62 (d, J=5,2, 1H), 4,35-4,41 (m, 2H), 2,95-2,99 (m, 1H), 1,65-2,33 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).
- 50

d. Preparación de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida

A un matraz de 50 ml se añadió ter-butil éster de ácido 3-(3-carbamoilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-8-carboxílico (4 g, 12 mmol) y TFA (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se secó bajo vacío. Se observaron sólidos cristalinos en la mezcla de reacción, que a continuación se agitó en THF (~10 ml) a 0°C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron para proporcionar la sal de TFA del intermediario del título (2,4 g) como sólidos de color amarillo claro. Se recuperó producto adicional (0,32 g) a partir del licor madre (66% de rendimiento combinado).

¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): 8,96 (s, br, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,6, 1H), 7,62 (d, J=7,6, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 6,54 (d, J=6, 1H), 4,29-4,38 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,65 (d, J=18, 1H), 2,05-2,22 (m, 3H), 1,83-1,89 (m, 1H).

e. Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

A un matraz de 25 ml se añadió trifluoroacetato de 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida (0,25 g, 0,7 mmol), EtOH (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se purgó con nitrógeno. A la solución se añadió 10% en peso de Pd/C (0,025 g) y la mezcla se purgó con hidrógeno durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó bajo un balón de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta filtrada se lavó con EtOH (10 ml) y los licores se combinaron y se concentraron a aproximadamente 1 ml para proporcionar el producto del título crudo con una proporción isomérica endo/exo de 93:7 mediante el procedimiento de HPLC 3 Rt endo =8,67; Rt exo =9,43. (m/z): (M+H)⁺ calculado para C₄₄H₁₈N₂O 231,15; encontrado 231,4.

Al producto crudo se añadió HCl concentrado (~0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la disolución completa. La solución se enfrió a 35°C y se añadieron cristales de siembra (aproximadamente 2 mg) (los cristales de siembra se obtuvieron tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.) La mezcla se enfrió adicionalmente a temperatura ambiente y se añadió MTBE (2 ml). La suspensión acuosa se agitó a temperatura ambiente durante ~2 horas, a continuación a 0°C durante 30 minutos. El sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (~0,13 g; < 0,4% de isómero exo mediante el procedimiento de HPLC 3 Rt endo=8,67; Rt exo=9,43). (m/z): (M+H)⁺ calculado para C₁₄H₁₈N₂O 231,15; encontrado 231,4.

Ejemplo 3: Síntesis de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzamidaa. Preparación de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfónico

A un matraz de 1 l se añadió 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (12,9 g, 60 mmol) y THF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la disolución completa, y a continuación se enfrió a -30°C. Se añadió una solución de litio-bis-(trimetilsilil)amida (LiHMDS) (1 M en THF, 69 ml, 69 mmol) a la solución de reacción durante 30 minutos. La solución se agitó a -25 ±5°C durante 1 hora. Una solución de anhídrido de ácido p-toluensulfónico (22,5 g, 69 mmol) en THF (150 ml) se añadió a la mezcla de reacción a una temperatura de -7±3°C. La solución resultante se agitó a entre -10°C y 10°C durante 1 hora. A la solución se añadieron EtOAc (250 ml) y NaOH 1 N (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con NaOH 0,5 N (200 ml) seguido de 1:1 salmuera:agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar un residuo sólido amarillo. Los sólidos se mezclaron en hexano (40 ml)/traza de EtOAc (<5mL) y se filtraron para proporcionar el intermediario del título (19,1 g, 86% de rendimiento).

(m/z): (M+H)⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO₃S 370,15; encontrado 370,2. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,84-7,86 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 7H), 5,4 (dt, J=5,6, 1,6, 1H), 3,58 (d, J=1,2, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H).

b. Síntesis de 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-benzamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfónico (0,75 g, 2 mmol), ácido 3-carbamoilfenil borónico (0,36 g, 2,2 mmol), Pd₂dba₃ (0,055 g, 0,06 mmol), 1,5-bis(difenilfosfina)pentano (0,053 g, 0,12 mmol) y CsF (0,91, 6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y se añadieron THF (8 ml) y 1,5 ml de DMF (1,5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se purgó con nitrógeno durante otros 5 minutos, a continuación se calentó a 68°C. Después de 21 horas a 68°C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (20 ml) y NaOH 1 N (20 ml). La capa orgánica se lavó con 1:1 salmuera:agua (2 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró a entre 7 y 8 ml, resultando en una mezcla que se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 64% de rendimiento) como sólidos blancuzcos. (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₂N₂O, 319,18; encontrado 319,4.

Ejemplo 4: Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

a. Síntesis de clorhidrato de 3-endo-(8- azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

5 A un recipiente de hidrogenación se añadió 3-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida (5 g, 15,7 mmol), EtOH (100 ml) y HCl 6 N (7,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A la solución se añadió 10% en peso de Pd/C (0,5 g) y la mezcla se purgó con hidrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esa temperatura bajo un flujo de hidrógeno a 1,36 atmósferas (20 psi) durante 40 horas, resultando en aproximadamente el 95% de conversión al compuesto del título con una proporción isomérica endo/exo de 85:15 según el procedimiento de HPLC 2 (Rt endo=10,97; Rt exo=12,67). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El licor madre se concentró para proporcionar el producto del título crudo.

b. Cristalización de clorhidrato de 3-endo-(8- azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida

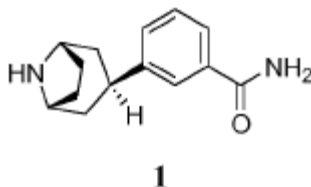
10 Al producto crudo de la etapa anterior se añadió EtOH (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la disolución completa. La solución se enfrió a 30°C momento en el que se añadieron los cristales de siembra del compuesto del título (aproximadamente 10 mg) (los cristales de siembra se obtuvieron tal como se ha descrito en el Ejemplo 1). La suspensión acuosa se enfrió a temperatura ambiente con agitación y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se observaron precipitados de cristales. A la suspensión acuosa se añadió MeTHF (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 4 horas y se filtró para proporcionar el compuesto del título (2,1 g, 50% de rendimiento; 0,3% de isómero exo mediante el procedimiento de HPLC 2 (Rt endo=10,97; Rt exo=12,67)).

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula 1, que tiene el nombre químico 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o una sal del mismo:

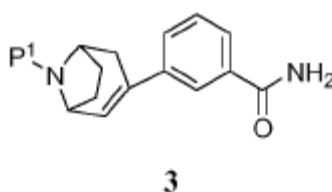
5



en el que el procedimiento comprende:

(a) purgar un recipiente de reacción que comprende un compuesto de fórmula 3:

10



y un ácido con un gas no reactivo, en el que P¹ es un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica, seleccionado de entre bencilo, 4-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo,

15

(b) añadir un catalizador metálico de paladio al recipiente de reacción;

(c) purgar el recipiente de reacción con hidrógeno; y

(d) suministrar gas hidrógeno al recipiente de reacción a una presión inferior a aproximadamente media atmósfera (50,7 kPa) de manera que la presión total en el recipiente de reacción sea menor de una atmósfera y media (152 kPa) para proporcinar un compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo.

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que P¹ es bencilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el procedimiento comprende además convertir el producto de la etapa (d) a una forma cristalina.

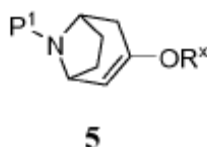
25

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el porcentaje de isómero exo en la sal del compuesto de fórmula 1 es inferior a aproximadamente el 0,5 por ciento.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 3 ha sido preparado mediante un procedimiento que comprende:

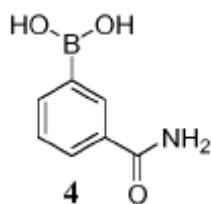
30

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula 5



35

en la que P¹ es un grupo protector de amino extraíble mediante hidrogenación catalítica seleccionado de entre bencilo, 4-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo y -OR^x representa un grupo saliente de sulfonato, con un compuesto de fórmula 4:



5

en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina para proporcionar un compuesto de fórmula **3**.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que P^1 es bencilo y $-OR^x$ es sulfonato de trifluorometano.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que, en la etapa (i), el catalizador de paladio es acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y el ligando de fosfina es 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina o 1,5-bis(difenilfosfino)pentano.

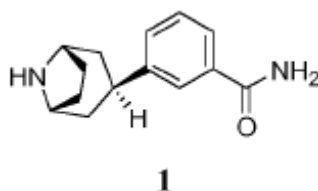
10

9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido es ácido clorhídrico y en el que el procedimiento comprende además convertir el producto de la etapa (d) a una sal de clorhidrato cristalina del compuesto de fórmula **1**.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el porcentaje de isómero exo en la sal del compuesto de fórmula **1** es inferior al 0,5 por ciento.

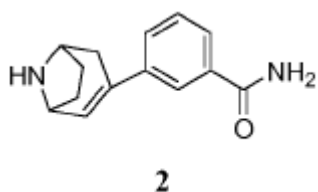
15

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **1**, que tiene el nombre químico 3-endo-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)benzamida, o una sal del mismo:



20

en el que el procedimiento comprende hidrogenar un compuesto de fórmula **2**, que tiene el nombre químico 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida:



25

o una sal ácida del mismo, en presencia de un catalizador metálico de paladio y, cuando el compuesto de fórmula **2** está en la forma de una base libre, en presencia de un ácido, para proporcionar un compuesto de fórmula **1** o una sal del mismo.

30

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el procedimiento se realiza en presencia de un ácido y el producto es una sal del compuesto de fórmula **1**.

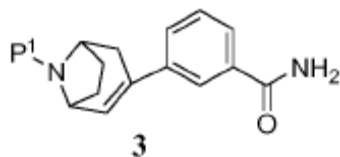
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el ácido es ácido clorhídrico y el producto es la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula **1**.

35

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el procedimiento comprende además cristalizar la sal de clorhidrato del compuesto de fórmula **1**.

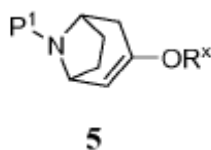
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el porcentaje de isómero exo en la sal del compuesto de fórmula **1** es inferior a aproximadamente el 0,5 por ciento.

16. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **3**:



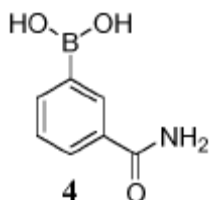
5 en el que P¹ es un grupo protector de amino seleccionado de entre bencilo, 4-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo, en el que el procedimiento comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula 5



10

en el que -OR^x representa un grupo saliente de sulfonato, con un compuesto de fórmula 4:



15

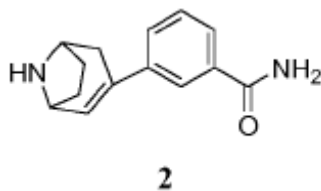
en presencia de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina para proporcionar un compuesto de fórmula 3.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que P¹ es bencilo y -OR^x es sulfonato de trifluorometano.

20

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que, en la etapa (a), el catalizador de paladio es acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y el ligando de fosfina es 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina o 1,5-bis(difenilfosfino)pentano.

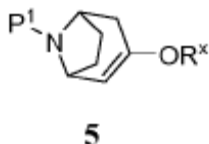
19. Un compuesto de fórmula 2



25

que tiene el nombre químico 3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)benzamida.

20. Un compuesto de fórmula 5:



30

en el que P¹ es un grupo protector de amino seleccionado de entre bencilo, 4-metoxibencilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo y 5-benzisoxazolilmetoxicarbonilo, y -OR^x es sulfonato de p-tolueno.