



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2336125 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 451/02 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2013.03.25
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.01.09
- (86) Europeisk søknadsnr 11159236.6
- (86) Europeisk innleveringsdag 2009.04.09
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2011.06.22
- (30) Prioritet 2008.04.11, US, 44349 P
2009.02.02, US, 149129 P
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- Utpekte samarbeidende stater AL BA RS
- (73) Innehaver Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
- (72) Oppfinner Bacani, Genesis, M., 13553 Longfellow Lane, San Diego, CA 92129, USA
Broggini, Diego, Armin-Bollinger-Weg 5, 8050, Zurich, Sveits
Cheung, Eugene Y., 47 Chestnut Street, No. 4, Waltham, MA 02453, USA
Chrovian, Christa, C., 12510 Carmel Creek Road No.190, San Diego, CA 92130, USA
Deng, Xiaohu, 8219 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129, USA
Fourine, Anne M., 13060 Callcott Way, San Diego, CA 92130, USA
Gomez, Laurent, 13270 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129, USA
Grice, Cheryl A., 3449 Camino Corte, Carlsbad, CA 92009, USA
Kearney, Aaron M., 11870 Walnut Road, Lakeside, CA 92040, USA
Landry-Bayle, Adrienne M., 7520 Gibraltar Street, No. D, Carlsbad, CA 92009, USA
Lee-Dutra, Alice, 15561 Maturin Drive, San Diego, CA 92127, USA
Liang, Jimmy T., 13729 Tradition Street, San Diego, CA 92128, USA
Lochner, Susanne, Tittisbuehl 1, D-78224, Singen, Tyskland
Mani, Neelakandha S., 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129, USA
Santillan, Alejandro, 505 Ward Land, Burleson, TX 76028, USA
Sappy, Kathleen C., 3429 Borreson Street, San Diego, CA 92117, USA
Sepassi, Kia, 924 Hornblend Street No. 308, San Diego, CA 92109, USA
Tanis, Virginia M., 1750 Oriole Court, Carlsbad, CA 92011, USA
Wickboldt, Alvah T., 2839 Audubon Street No. 101, New Orleans, LA 70125, USA
Wiener, John J.M, 357 Playa del Sur, No. 2, La Jolla, CA 92037, USA
Zinser, Hartmut, J.J. Wepferstrasse 5, 8200, Schaffhausen, Sveits
- (74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
-

- (54) Benevnelse **Tiazolopyridin-2-yloksy-fenyl og tiazolopyrazin-2-yloksy-fenylaminer som modulatorer av leukotrien A4-hydrolase**
- (56) Anførte publikasjoner US-A1- 2005 080 085 BAGLEY J R ET AL: "ISOMERIC TROPANE ANALOGUES OF HISTAMINE H2-RECEPTOR ANTAGONISTS", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 19, no. 3, 1 January 1982 (1982-01-01), pages 485-488, XP000881700, ISSN: 0022-152X, DOI: DOI:10.1002/JHET.5570190307

Beskrivelse

Oppfinnellesområde

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår metoder for fremstilling aminer med formel E5¹, E5 og E6 som angitt i kravene.

Bakgrunn for oppfinnelsen

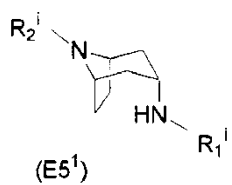
[0002] Bagley, J.R.; Riley, T.N. J. Heterocyclic Chem. 1982, 19, 485 beskriver syntesen av tropananaloger av cimetidin og metiamid.

[0003] US2005/0080085 A1 beskriver fremstilling av 3beta-aminoazabicyklooktan amid-derivater og terapeutisk anvendelser av forbindelsene.

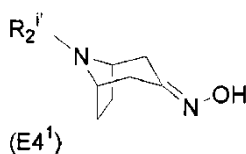
Oppsummering av oppfinnelsen

[0004] Foreliggende oppfinnelse er definert i kravene.

[0005] I et aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en metode for syntese av amin E5¹



omfattende en acetylering-reduksjon av oksimet E4¹



ved omsetning av nevnte oksim E4¹ med et karboksylsyreanhydrid og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, hvor

R₁ⁱ er én av C₁₋₆alkylC(O)-, arylC(O)- og en forestret -OC(O)- gruppe, hvor nevnte C₁₋₆alkylgruppe er lineær eller forgrenet og nevnte aryl- og nevnte C₁₋₆alkylgrupper eventuelt er og uavhengig substituert med minst én substituent i gruppen halogen og lineær eller forgrenet C₁₋₆alkyl;

R₂^{i'} er én av C₁₋₁₀alkyl, -CH₂aryl, -S(O)₂aryl og -S(O)₂C₁₋₆alkyl, hvor nevnte C₁₋₁₀alkylgruppe er lineær eller forgrenet og nevnte C₁₋₁₀alkyl og nevnte arylgrupper eventuelt er substituert med minst én substituent i gruppen halogen og C₁₋₆alkyl; og

R₂ⁱ er én av H og R₂^{i'}.

[0006] Ytterligere utførelsesformer, trekk og fordeler ifølge oppfinnelsen vil fremgå av den følgende detaljerte beskrivelse og ved utøvelse av oppfinnelsen.

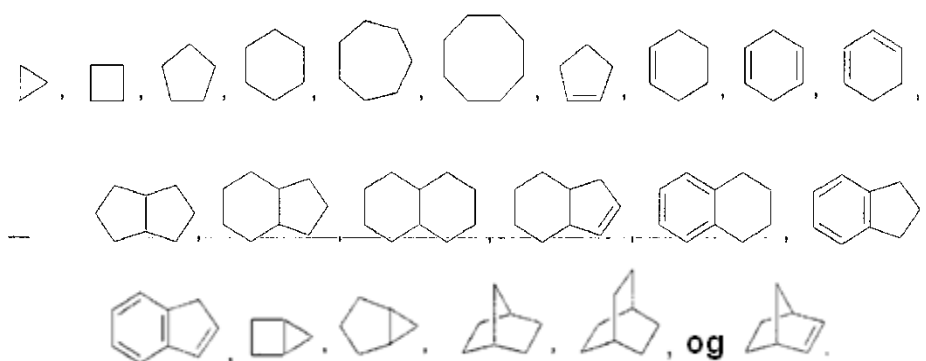
Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen og dens foretrukne utførelsesformer

[0007] For korthets skyld inntas oversikten av publikasjonene, omfattende patenter, sitert i beskrivelsen, her ved referanse.

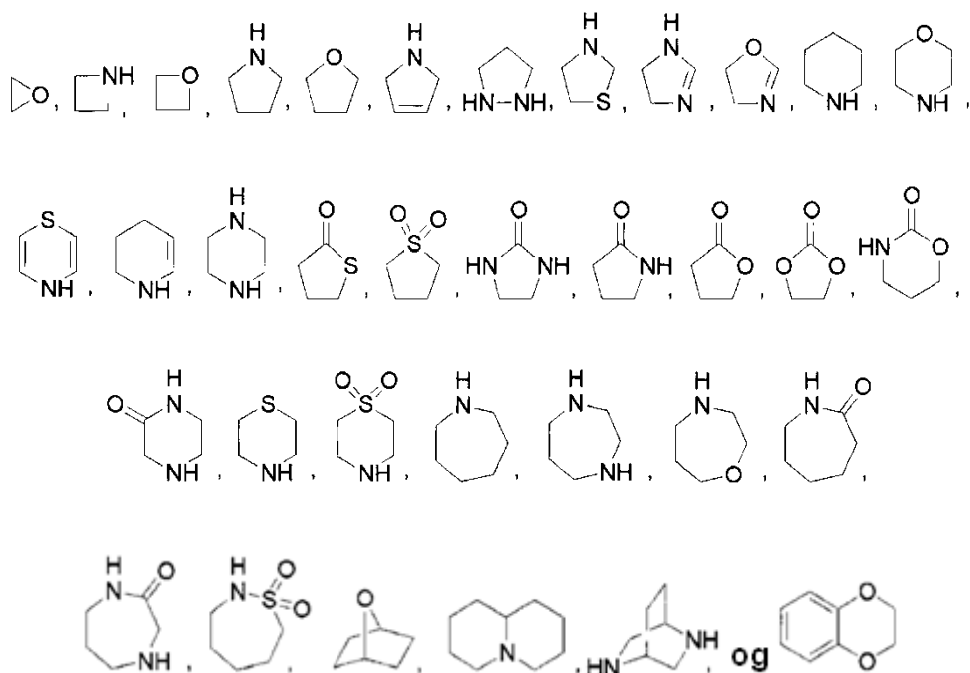
[0008] Som anvendt her anvendes betegnelse "inkludert", "inneholdende" og "omfattende" i deres åpne, ikke-begrensende måte.

[0009] Betegnelsen "alkyl" angir en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har fra 1 til 12 karbonatomer i kjeden. Eksempler på alkylgrupper omfatter metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl (tBu), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, heksyl, isoheksyl og grupper som i lys den normale kunnskapen på området og foreliggende beskrivelse som betraktes ekvivalent med hvilken som helst én av de foregående eksempler.

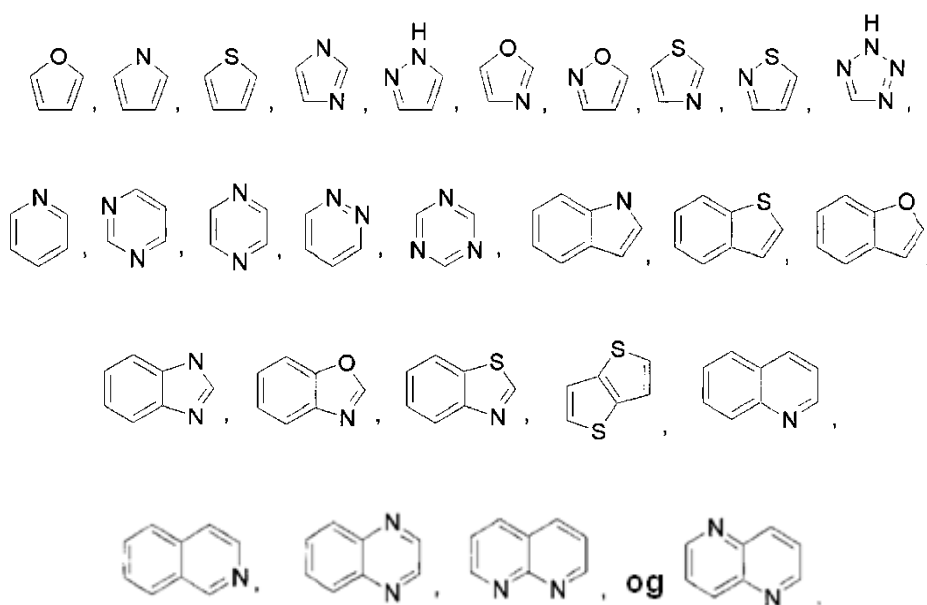
[0010] Betegnelsen "cykloalkyl" angir en mettet eller delvis mettet, monocyklisk, kondensert polycyklisk eller spiropolycyklisk karbocyclus som har fra 3 til 12 ringatomer pr. karbocyclus. Illustrative eksempler på cykloalkylgrupper omfatter de følgende enheter, i form av passende bundne grupper:



[0011] "heterocykloalkyl" angir en monocyklisk eller kondensert, brokoblet eller spiropolycyklisk ringstruktur som er mettet eller delvis mettet og har fra 3 til 12 ringatomer pr. ringstruktur valgt fra karbonatomer og opptil tre heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. Ringstrukturen kan eventuelt inneholde opptil to oksogrupper på karbon- eller svovelringenheter. Illustrative enheter, i form av passende bundne grupper, omfatter:



[0012] Betegnelsen "heteroaryl" angir en monocyklisk, kondensert bicyklisk eller kondensert polycyklisk aromatisk heterocyklisk gruppe (ringstruktur som har ringatomer valgt fra karbonatomer og opptil fire heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel) som har fra 3 til 12 ringatomer pr. heterocyklisk gruppe. Illustrative eksempler på heteroarylgrupper omfatter de følgende enheter, i form av passende bundne grupper:



[0013] Fagfolk på området vil forstå at speciene cykloalkyl, heterocykloalkyl og heteroarylgrupper listet opp eller illustrert ovenfor ikke er uttømmende og at ytterligere enheter innenfor omfanget av disse definerte betegnelser også kan velges.

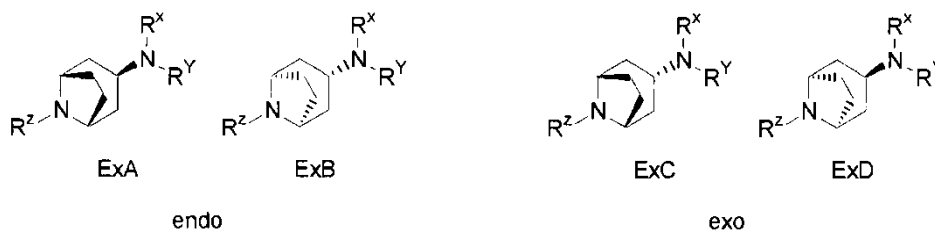
[0014] Betegnelsen "halogen" representerer klor, fluor, brom eller jod. Betegnelsen "halo" representerer klor, fluor, brom eller jod.

[0015] Betegnelsen "substituert" betyr at den spesifiserte gruppe eller grupper bærer én eller flere substituent. Betegnelsen "usubstituert" betyr at den spesifiserte gruppe ikke bærer substituent. Betegnelsen "eventuelt substituert" betyr at den spesifiserte gruppe er usubstituert eller substituert med én eller flere substituent. Hvor betegnelsen "substituert" anvendes for å beskrive et struktursystem, menes det at substitusjonen forekommer på hvilken som helst mulig tillat valens-possisjon i systemet.

[0016] Hvilken som helst formel gitt her representerer forbindelser som har strukturer vist ved strukturformelen så vel som visse variasjoner eller former. Spesielt kan forbindelser med hvilken som helst formel gitt her ha asymmetriske sentere og derfor eksistere i ulike enantiomere former. Alle optiske isomerer og stereoisomerer av forbindelsene med den generelle formel og blandinger derav betraktes som innenfor omfanget av formelen. Således skal hvilken som helst formel gitt her representere en racemat, én eller flere enantiomere former, én eller flere diastereomere former, én eller flere atropisomere former og blandinger derav. Videre kan visse strukturer eksistere som geometriske isomerer (dvs. *cis* og *trans* isomerer), som tautomerer eller som atropisomerer.

[0017] Visse av formlene gitt her er *meso* forbindelser, som er forbindelser som har asymmetriske sentere (i dette tilfellet, asymmetrisk karbonatomer), men som er achiral molekyler. Slike forbindelser er her betegnet som *meso* forbindelser. I noen tilfeller er *meso* forbindelser vist og betegnet her med en spesifikk stereokjemisk konfigurasjon. Imidlertid vil fagfolk på området forstå *meso* naturen til slike forbindelser. Eksempler omfatter *meso*--3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktan-3-karboksamid og *meso*-1-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]urinstoff.

[0018] I forbindelser som inkluderer aminer så som ExA, ExB, ExC og ExD, som er listet opp nedenfor beskrevet som "endo" eller "exo" i deres kjemisk navn angir orienteringen av to-metylen broen med hensyn til funksjoneliseret exocyklisk amin. Fagfolk på området vil forstå at ExA og ExB er ekvivalente og at ExC og ExD er ekvivalente. Videre er de stereokjemiske angivelser for stereosentre (f.eks. R og/eller S) i *meso* forbindelser utelatt siden slike angivelser er overflødige på grunn av symmetriplanet.



[0019] I tillegg refererer hvilken som helst gitt formel også til hydrater, solvater og polymorfer av slike forbindelser og blandinger derav, selv om slike former ikke er eksplisitt listet opp. Solvater omfatter de dannet fra interaksjonen med eller kompleksing av forbindelser ifølge oppfinnelsen med ett eller flere løsningsmidler, enten i løsning eller som et fast stoff eller krystallinsk form. I noen utførelsesformer er løsningsmidlet vann og solvatene hydrater. Solvaterte salter omfatter for eksempel hydrokolorider, fosfater, benzoater og sulfater. Solvater omfatter hydrater og metanolater. Noen utførelsesformer av solvater er mono-solvater, så som monohydrater og monometanolater. Andre utførelsesformer av solvater er hemisolvater, så som hemihydrater. For å gi en mer konsis beskrivelse er noen av de kvantitative uttrykkene gitt her ikke kvalifisert med betegnelsen "omtrent". Det skal forstås at hvorvidt betegnelsen "omtrent" anvendes eksplisitt eller ikke er hver mengde oppgitt her ment å referere til den faktisk oppgitte verdi og er også ment å referere til den tilnærmede oppgitte verdi som med rimelighet kan antas basert på den normale kunnskap på området, omfattende ekvivalenter og tilnærminger på grunn av de eksperimentelle- og/eller målebetingelsene for slike oppgitte verdier. Når et utbytte er gitt som en prosentdel angir et slikt utbytte en masse av enheten for hvilken utbyttet er oppgitt med hensyn til den maksimale mengde av samme enhet som kunne oppnås under de spesifikke støkiometriske forhold. Konsentrasjoner som er gitt som prosentdel refererer til masseforholdstall, med mindre angitt annerledes.

[0020] Referanse til en kjemisk enhet her refererer til hvilken som helst én av: (a) den faktisk angitte form av en slik kjemisk enhet og (b) hvilke som helst av formene av en slik kjemisk enhet i mediet hvor forbindelsen betraktes når den navngis. For eksempel omfatter referanse til en forbindelse så som R-COOH, referanse til hvilken som helst én av, for eksempel R-COOH_(s), R-COOH_(sol) og R-COO⁻_(sol). I dette eksemplet angir R-COOH_(s) faststoff-forbindelsen, som for eksempel kan være i en tablett eller andre faste farmasøytiske kombinasjoner eller preparater; R-COOH_(sol) angir den ikke-dissosierte formen av forbindelsen i et løsningsmiddel; og R-COO⁻_(sol) angir den dissosierte formen av forbindelsen i et løsningsmiddel, så som den dissosierte formen av forbindelsen i vandige omgivelser, uavhengig av om en slik dissosiert form stammer fra R-COOH, fra et salt derav eller fra hvilke som helst andre enheter som gir R-COO⁻ ved dissosiering i mediet som betraktes. I et annet eksempel angir et uttrykk så som "eksponering av en enhet for

en forbindelse med formel R-COOH" eksponeringen av en slik enhet overfor formen eller formene av forbindelsen R-COOH som eksisterer eller finnes i mediet hvor slik eksponering finner sted. I ytterligere et annet eksempel angir uttrykket så som "omsetning av en enhet med en forbindelse med formelen R-COOH" omsetningen av (a) slike enheter i den kjemiske relevante form eller former, av slike enheter som eksisterer i mediet hvor slik omsetning av finner sted, med (b) den kjemisk relevant form eller former, av forbindelsen R-COOH som eksisterer i mediet hvor slik omsetning av finner sted. I dette henseende, hvis en slik enhet for eksempel er i vandige omgivelser vil det forstås at forbindelsen R-COOH er i det samme medium og derfor at enheten eksponeres for specier så som $\text{R-COOH}_{(\text{vandig})}$ og/eller $\text{R-COO}^-_{(\text{vandig})}$, hvor nedsenket skrift "(vandig)" betyr "vandig" i henhold til den konvensjonelle betydning i kjemi og biokjemi. En karboksylsyre funksjonell gruppe er valgt i disse nomenklatureksempler; men dette valg er imidlertid ikke tilsiktet som en begrensning men kun som en illustrasjon. Det vil forstås at analoge eksempler kan gis når det gjelder andre funksjonelle grupper, omfattende men ikke begrenset til hydroksyl, basiske nitrogen enheter så som de i aminer og hvilke som helst andre gruppe som interagerer eller transformerer i henhold til kjente metoder i mediet som inneholder forbindelsen. Slike interaksjoner og transformasjoner omfatter, men er ikke begrenset til, dissosiering, assosiering, tautomeri, solvolyse, omfattende hydrolyse, oppløsning, omfattende hydratisering, protonering og deprotonering.

[0021] I et annet eksempel referer en zwitterionisk forbindelse omfattet her en forbindelse som er kjent for å danne et zwitterion, selv om denne ikke er eksplisitt oppgitt i dens zwitterion-form. Betegnelser så som zwitterion, zwitterioner og deres synonymer zwitterioniske forbindelse(er) er standard IUPAC-godkjente navn som er velkjent og del av standard settet av definerte vitenskapelige navn. I dette henseende er navnet zwitterion gitt navnet identifikasjon CHEBI:27369 av the Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) dictionary of molecular entities. (se for eksempel dens online versjon på <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Som generelt kjent er et zwitterion eller en zwitterionisk forbindelse en nøytral forbindelse som har formalenhetsladninger med motsatt fortegn. Noen ganger er disse forbindelser referert til med betegnelsen "inner salter". Andre kilder refererer til disse forbindelser som "dipolare ioner", selv om den sistnevnte betegnelse betraktes av ytterligere andre kilder som en misvisende betegnelse. Som et spesifikt eksempel har aminoetansyre (aminosyren glycin) formelen $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ og den eksisterer i noen medier (i dette tilfellet i nøytrale medier) i form av zwitterionet $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Zwitterioner, zwitterioniske forbindelser, inner salter og dipolare ioner i de kjente og veletablerte betydninger av disse betegnelser er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse, som i alle tilfeller ville være slik forstått av fagfolk

på området. Fordi det ikke er noen grunn til å navngi hver utførelsesform som ville være gjenkjent av fagfolk på området, er ingen strukturer av de zwitterioniske forbindelser som er forbundet med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse gitt eksplisitt her. De er imidlertid omfattet av utførelsesformene ifølge foreliggende oppfinnelse. Ingen ytterligere eksempler i dette henseende er gitt her fordi interaksjonene og transformasjonene i et gitt medium som fører til de forskjellige former for en gitt forbindelse er kjent for hvilken som helst en fagmann på området.

[0022] Hvilken som helst formel gitt her er også ment å representere umerkede former så vel som isotopisk merkede former av forbindelsene. Isotopisk merkede forbindelser har strukturer vist ved formlene gitt her bortsett fra at én eller flere atomer er erstattet med et atom som har en valgt atommasse eller et massetall. Eksempler på isotoper som kan innføres i forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, fluor, klor og jod, så som henholdsvis ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl og ^{125}I . Slike isotopisk merkede forbindelser er anvendelige i metabolske undersøkelser (fortrinnsvis med ^{14}C), reaksjonskinetiske undersøkelser (med, for eksempel ^2H eller ^3H), deteksjons eller avbildningsteknikker [så som positronemisjontomografi (PET) eller enkelt-foton emisjons computertomografi (SPECT)] omfattende medikament eller substrat vevfordelingsforsøk eller i radioaktiv behandling av pasienter. Spesielt kan en ^{18}F eller ^{11}C merket forbindelse være spesielt foretrukket for PET eller SPECT undersøkelser. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper så som deuterium (dvs. ^2H) gi visse terapeutiske fordeler som er et resultat av bedre metabolsk stabilitet, for eksempel øket *in vivo* halveringstid eller reduserte dosekrav. Isotopisk merkede forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og prodroger derav kan generelt fremstilles ved å utføre metodene beskrevet i skjemaene eller i eksemplene og preparater beskrevet nedenfor ved å erstatte et lett tilgjengelig ikke-isotopisk merket reagens med ett isotopisk merket reagens.

[0023] Når det henvises til hvilken som helst formel gitt her, er valget av en bestemt gruppe fra en liste av mulige specier for en spesifisert variabel ikke ment å definere samme valg av specier for variabelen som opptrer andre steder. Med andre ord, hvor en variable opptrer mer enn én gang er valg av specier fra en spesifisert liste uavhengig av valget av speciene for samme variabel andre steder i formelen, om ikke angitt på annen måte.

[0024] I et første eksempel på substituentterminologi, hvis substituent S^1_{eksempel} er én av S_1 og S_2 og substituent S^2_{eksempel} er én av S_3 og S_4 , da refererer disse anvisninger til utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse gitt i henhold til valgene S^1_{eksempel} er S_1 og

S^2_{eksempel} er S_3 ; S^1_{eksempel} er S_1 og S^2_{eksempel} er S_4 ; S^1_{eksempel} er S_2 og S^2_{eksempel} er S_3 ; S^1_{eksempel} er S_2 og S^2_{eksempel} er S_4 ; og ekvivalenter av hver og én av disse valg. Den kortere terminologien " S^1_{eksempel} er én av S_1 og S_2 og S^2_{eksempel} er én av S_3 og S_4 " anvendes følgelig her for enkelhets skyld, men ikke som begrensning. Foregående første eksempel på substituentterminologi, som er angitt i generiske betegnelser, er oppgitt for å illustrere de forskjellige substituenttilordninger beskrevet her. Foregående konvensjon gitt her for substituenten gjelder også, når anvendbar, for variable så som R^1 , R^2 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d og R^e og hvilke som helst andre generiske substituentsymboler anvendt her.

[0025] Videre, når mer enn én tilordning er gitt for hvilken som helst variabel eller substituent omfatter utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse de ulike grupper som kan fremstilles fra de opplistede variable tatt uavhengig og ekvivalenter derav. Et annet eksempel på substituentterminologi er at hvis det her er beskrevet at substituent S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 , angir denne liste utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse for hvilken S_{eksempel} er S_1 ; S_{eksempel} er S_2 ; S_{eksempel} er S_3 ; S_{eksempel} er én av S_1 og S_2 ; S_{eksempel} er én av S_1 og S_3 ; S_{eksempel} er én av S_2 og S_3 ; S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 ; og S_{eksempel} er hvilken som helst ekvivalent av hver én av disse valgene. Den kortere terminologien " S_{eksempel} er én av S_1 , S_2 og S_3 " anvendes følgelig her for enkelhets skyld, men ikke som begrensning. Foregående andre eksempel på substituentterminologi, som er angitt i generiske betegnelser, er ment å illustrere de ulike substituenttilordninger beskrevet her. Foregående konvensjon gitt her for substituenten angår også, når anvendbar, til variable så som R^1 , R^2 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d og R^e og hvilke som helst andre generiske substituent symboler anvendt her.

[0026] Nomenklaturen " C_{i-j} " med $j > i$, når anvendt her for en klasse av substituenten, referer til utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse for hvilke hver og én av antall karbonatomer, fra i til j omfattende i og j , forekommer uavhengig. Eksempelvis, refererer betegnelsen C_{1-3} uavhengig til utførelsesformer som har ett karbonatom (C_1), utførelsesformer som har to karbonatomer (C_2) og utførelsesformer som har tre karbonatomer (C_3).

[0027] Betegnelsen C_{n-m} alkyl angir en alifatisk kjede, lineær eller forgrenet, med et totalt antall N karbonatomer i kjeden som tilfredsstiller $n \leq N \leq m$, med $m > n$.

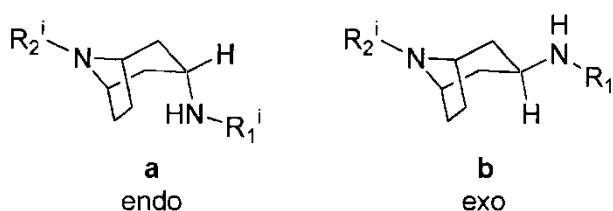
[0028] Hvilken som helst disubstituent referert til her er ment å omfatte de ulike bindingsmuligheter når mer enn en slik mulighet er tillat. For eksempel vil referanse til disubstituent $-A-B-$, hvor $A \neq B$, referere til en slik disubstituent med A bundet til et

første substituert medlem og B bundet til et andre substituert medlem og det angir også slik en disubstituent med A bundet til et andre substituert medlem og B bundet til et første substituert medlem.

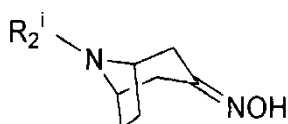
[0029] I henhold til foregående tolkende betraktninger om tilordninger og nomenklatur vil det forstås at eksplisitt referanse her til et sett betyr, hvor denne er kjemisk meningsfull og hvis ikke angitt på annen måte, uavhengig referanse til utførelsesformer et slikt sett og referanse til hver og hver én av de mulige utførelsesformer av underklasser av settene referert til eksplisitt.

[0030] Eksempler på kjemisk enheter anvendelige ved metoder ifølge oppfinnelsen vil nå bli beskrevet med referanse til illustrative synteseskjemaer for deres generelle fremstilling nedenfor og de spesifikke eksempler som følger. Fagmannen vil forstå at for å oppnå de forskjellige forbindelser her, kan utgangsmaterialer være hensiktsmessig valgt slik at de til slutt ønskede substituenten kan beholdes gjennom reaksjonsskjemaet med eller uten passende beskyttelse, hvilket gir det ønskede produkt. Alternativt, kan det være nødvendig eller ønskelig å anvende, istedenfor den til slutt ønsket substituent, en egnet gruppe som kan beholdes gjennom reaksjonsskjemaet og erstattes som passende med den ønskede substituenten. I tillegg vil fagfolk på området forstå at de viste syntetiske trinn kan utføres i en annen rekkefølge enn den vist i skjemaene nedenfor.

[0031] Bicyklisk substituert 8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-ylamin endo **a** og exo **b**

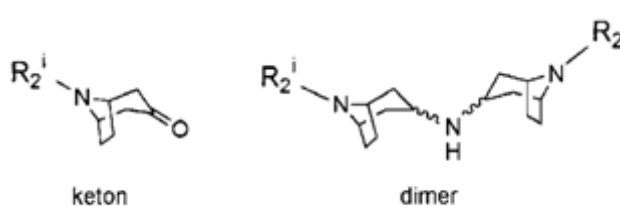


er mellomprodukter som anvendes i en rekke medikamenter. Se for eksempel WO 2005/101989, US patent 4,432,983 og M.G. Hael, et al., Organic Process Research & Development, 1997, 1, 198-210. Mange metoder er utviklet for å syntetisere endo og/eller exo substituert 8-aza-bicyklo[3.2.1]okt-3-ylaminer **a** og **b**, men en meget selektiv syntese av endo formen er ønskelig. En slik meget selektiv syntese av endo formen er utviklet i sammenheng med foreliggende oppfinnelse. Utførelsesformer av denne syntese ble utført i ett syntesetrinn fra det korresponderende oksim:

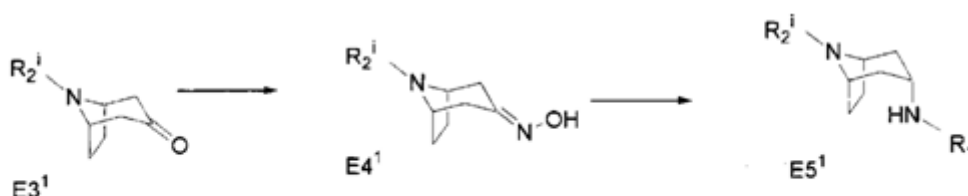


Denne endosyntese er forventet å være anvendbar til syntesene av lignende substituert endo **a** hvor R_2^i er ikke-syre sensitive beskyttelsesgrupper og R_1^i er acylerte funksjonelle grupper avledet via omsetning med substituerte syreanhydrider. For eksempel er utførelsesformer av denne syntese gitt ved synteseprosessen beskrevet her når R_1^i er én av H, C_{1-6} alkylC(O)-, arylC(O)- og EstOC(O)-, hvor gruppen "Est" betyr at karboksygruppen i noen utførelsesformer er i en esterform. I noen utførelsesformer er gruppene C_{1-6} alkyl (lineær eller forgrenet) og aryl i R_1^i eventuelt substituert med minst én substituent så som halogen og lineær eller forgrenet C_{1-6} alkyl. Som ytterligere eksempler er utførelsesformer av denne syntese gitt ved synteseprosessen beskrevet her når R_2^i er én av H, C_{1-10} alkyl (lineær eller forgrenet), $-CH_2$ aryl, $-S(O)_2$ aryl og $-S(O)_2C_{1-6}$ alkyl. Gruppene lineære eller forgrenede C_{1-10} alkyl og aryl i R_2^i er eventuelt substituert med minst én substituent i gruppen halogen og C_{1-6} alkyl.

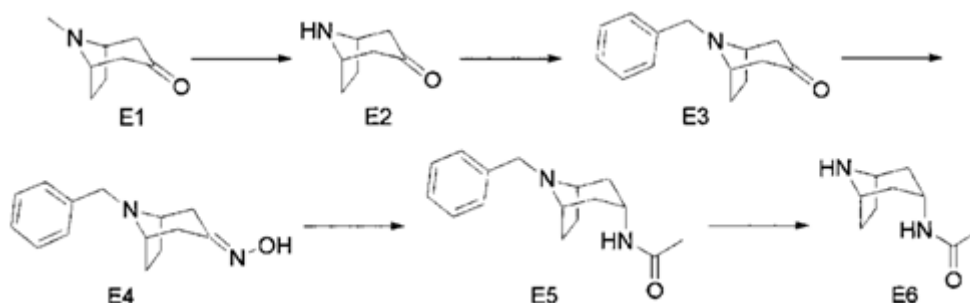
[0032] I konvensjonelle syntesemetoder er syntesen en to-trinnsprosess som involverer reduksjon av substituerte bicyklisk oksimer til primære aminer via hydrogenering, overføringshydrogenering, aluminium-nikkel legering eller Na metall og deretter acetylering for å danne det bicykliske acetamid. Det er kjent at ved sure eller basiske hydrogeneringsbetingelser kan en viss bicyklisk endo-stereokjemi favoriseres over exo men oftest som blandinger av begge. Det ble funnet i sammenheng med foreliggende oppfinnelse at implementering av konvensjonelle syntesebetingelser fører til dårlig endo-selektivitet og/eller blandinger av endo formen med andre speicer så som de følgende ketoner og/eller dimerer:



SKJEMA E1



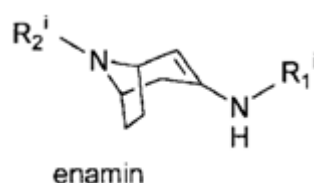
SKJEMA E



[0033] I noen metoder ifølge oppfinnelsen blir forbindelser $E5^1$ fremstilt i henhold til Skjema E1 ved acetylering og reduksjon av oksim $E4^1$. Når $E5^1$ er ønsket i en endelig form som et sekundært amin (R_2^i er H) kan en egnet beskyttelse av denne gruppen anvendes, så som ved å velge en annen akseptabel form av substituent R_2^i som beskrevet her. Ved for eksempel å beskytte R_2^i -substituert N-medlem med $R_2^{i'}$, hvor $R_2^{i'}$ er én av R_2^i substituentene med unntak av H. Forbindelser $E5^1$ oppnås ved reduksjon av oksim $E4^1$, som er kommersielt tilgjengelig eller kan oppnås konvensjonelt fra tropinon. Utførelsesformer av syntesemetoder ifølge foreliggende oppfinnelse generer forbindelser $E5^1$ fra forbindelser $E4^1$ i et enkelt reaksjonstrinn, med høy selektivitet og med forenklede isoleringsprosedyrer. I noen utførelsesformer blir forbindelser $E4^1$ omsatt med karboksylsyreanhydrider og hydrogen i nærvær av en egnet hydrogeneringskatalysator i et kjemisk kompatibelt løsningsmiddel.

[0034] I noen utførelsesformer er mellomproduktet HNR^1R^2 forbindelsen N-[(3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (E6). I noen metoder ifølge oppfinnelsen blir forbindelse E6 fremstilt i henhold til Skjema E. Forbindelse E6 blir fremstilt ved debenzylering av forbindelse E5. Forbindelse E5 er tilgjengelig ved reduksjon av oksim forbindelsen E4, som er kommersielt tilgjengelig (Se også, U.S. Pat. 4,432,983) og fremstilles generelt fra tropinon (E1) som beskrevet på området. Forbindelser E5 og E6

er kjent (se Eur. J. Med. Chem. 1984, 19(2), 105-110; Eur. Pat. EP 0159174). Imidlertid genererer metoder ifølge oppfinnelsen forbindelse E5 fra forbindelse E4 i et enkelt reaksjonstrinn, med høy selektivitet og med forenklete isoleringsprosedyrer. Mens selektiv endo reduksjon av oksim E4 og relaterte analoger er kjent (se Bagley et al. J. Het. Chem. 1982, 19(3), 485-488; Wilstatter, Chem. Ber. 1896, 29, 393-403; Blackburn et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(10), 2621-2627; Suzuki et al., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(1), 29-39; Lewin et al., J. Med. Chem. 1998, 988-995; Eur. Pat. EP 0159174), genererer angitte prosedyrer de tilsvarende frie aminer snarere enn funksjonaliserte produkter, så som acetamidet i E6. De frie aminforbindelsene er vanskelig å isolere da de generelt krever dannelse av de tilsvarende salter. I foreliggende oppfinnelse blir de ønskede funksjonaliserte aminer fremstilt i et enkelt trinn med høy endo-selektivitet over de tilsvarende enaminer:



[0035] I noen utførelsesformer blir forbindelsen E4 omsatt med hydrogen i nærvær av eddiksyreanhydrid for å danne forbindelse E5 i et enkelt trinn. I ytterligere utførelsesformer blir reaksjonen utført ved omsetning av en forbindelse E4 med karboksylsyreanhydrid (så som eddiksyre, propionsyre, etylsmørsyre, smørsyre, isosmørsyre, valeriansyre, isovaleriansyre, trimetyl eddiksyre og trifluoreddiksyreanhydrid) og hydrogen i nærvær av en egnet katalysator (så som Pt/C, Raney Ni, Rh/C eller en blanding derav), i et løsningsmiddel så som etylacetat, eddiksyre, MeOH, EtOH, isopropanol eller en blanding derav. I noen utførelsesformer blir reaksjonen mellom en forbindelse E4 med eddiksyreanhydrid og hydrogen utført i etylacetat, med Pt/C som katalysator og med tilsatt eddiksyre. I andre utførelsesformer blir et kontinuerlig strøm hydrogenerings H-Cube Midi™ instrument anvendt med Pt/C katalysator for å omsette forbindelse E4 med etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre, en reaksjon som gir endo E5. I noen utførelsesformer var etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre blandings konsentrasjonen for å oppnå en *endo/enamine* selektivitet på ca. 95/5 omtrent 0,1M. Metoder ifølge oppfinnelsen omfatter videre omsetning av en forbindelse E5 for å danne *N*-[(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (forbindelse E6) som beskrevet her.

[0036] Utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse omfatter reaksjoner utført med 10% Pt/C katalysatormengder i området fra ca. 0,015 g til ca. 0,15 g, med ca. 10 ekv eddiksyreanhydrid i EtOAc-baserte løsningsmidler i nærvær av forskjellige mengder

AcOH. Andre utførelsesformer omfatter reaksjoner utført med 5% Pt/C katalysatormengder i området fra ca. 0,025 g til ca. 0,25 g, med fra ca. 10 ekv til ca. 40 ekv eddiksyreanhydrid i EtOAc-baserte løsningsmidler i nærvær av forskjellige mengder AcOH. Ytterligere andre utførelsesformer omfatter reaksjoner utført med Raney Ni katalysator, med fra ca. 2 ekv til ca. 10 ekv eddiksyreanhydrid i løsningsmidler så som EtOAc, eddiksyre og EtOAc-baserte løsningsmidler i nærvær av forskjellige mengder AcOH. Utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse som omfatter anvendelse av en kontinuerlig hydrogeneringsstrøm hadde en rekke reaksjonsbetingelser, så som etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre blandingskonsentrasjoner i området fra ca. 0,01 M til ca. 0,6M, anvendelse av 10% Pt/C katalysator, løsningsstrømningshastigheter på ca. 3 ml/min, hydrogenstrømningshastigheter på ca. 45 ml/min, ved trykk på ca. 80 bar og temperaturer på ca. 60°C.

[0037] Syntesemetoder gitt her tillater syntese av utførelsesformer av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, hvorvidt ønsket i meso, endo eller exo form. Om spesifikke utførelsesformer kun er vist i én av slike former eller i flere av dem skal de forskjellige meso, endo og exo former betraktes som innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Der hvor skjemaet ovenfor gir forbindelser i en beskyttet form, så som hvor et amin er beskyttet med en egnet beskyttelsesgruppe (så som tert-butylkarbamoylgruppe), avbeskyttes slike mellomprodukter ved anvendelse av generelt kjente metoder. For eksempel der hvor beskyttelsesgruppen er en Boc-gruppe, blir avbeskyttelse fullført ved anvendelse av en syre så som HCl eller trifluoreddiksyre (TFA), i et løsningsmiddel så som dietyleter, dioksan eller CH_2Cl_2 . Ytterligere substituenten på - NR^1R^2 gruppen blir deretter innført ved acylering eller karbamoyleringsprotokoller ved anvendelse av metoder kjent på området.

[0038] Ytterligere syntese-metoder er beskrevet i U.S. Patent Appl. Publ. No. US2005/0043378 og US2005/0043379.

[0039] Forbindelser fremstilt i henhold til skjemaene beskrevet ovenfor kan oppnås som enkeltenantiomerer, diastereomerene eller regioisomerer, ved enantio-, diastereo- eller regiospecifikk syntese eller ved separasjon. Forbindelser fremstilt i henhold til skjemaene ovenfor kan alternativt oppnås som racemiske (1:1) eller ikke-racemiske (ikke 1:1) blandinger eller som blandinger av diastereomerene eller regioisomerer. Der hvor racemiske og ikke-racemiske blandinger av enantiomerer oppnås kan enkeltenantiomerer isoleres ved anvendelse av konvensjonelle separeringsmetoder kjent for fagfolk på området, så som chiral kromatografi, omkrystallisering, diastereomer saltdannelse, derivatisering til diastereomere addukter, biotransformaasjon eller enzymatisk

transformasjon. Der hvor regioisomere eller diastereome blandinger oppnås kan enkeltisomerer separeres ved anvendelse av konvensjonelle metoder så som kromatografi eller krystallisering.

[0040] De følgende spesifikke eksempler er gitt for ytterligere å illustrere oppfinnelsen og forskjellige foretrukne utførelsesformer.

EKSEMPLER

Kjemiske metoder:

[0041] I fremstilling av forbindelsene beskrevet i eksemplene nedenfor og de tilsvarende analytisk data ble følgende eksperimentelle og analytiske protokoller fulgt hvis ikke annet er angitt.

[0042] Hvis ikke annet er angitt ble reaksjonsblandinger magnetisk omrørt ved romtemperatur (rt). Hvor løsninger ble "tørket," ble de generelt tørket over et tørkemiddel så som Na_2SO_4 eller MgSO_4 . For blandinger der løsninger og ekstrakter ble "konsentrert" ble de typisk konsentrert med en rotasjonsinndamper under redusert trykk. Kolonnekromatografi ble typisk utført med engangs silikagelkolonner for flash kromatografi (Teledyne Isco, Inc.). Mikrobølgereaksjoner ble utført på en CEM Discover mikrobølgereaktor.

[0043] Analytisk omvendt-fase høy ytelsesvæskerkromatografi (HPLC) ble utført på en Agilent 1100 Series instrument ved anvendelse av én av de følgende gradienter: 1 til 99% acetonitril/vann (0,05% trifluoreddiksyre) over 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 1 ml/min (Waters XTerra MS C18 (5 μm , 4,6x100 mm) kolonne eller Phenomenex Synergy max-RP (4 μm , 4,6x150 mm) kolonne) eller 1 til 99% acetonitril/vann (20 mM NH_4OH) over 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 1,5 ml/min (Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 3,0x150 mm) kolonne). Analytisk omvendt fase LC/MS ble utført enten på en Agilent 1100 Series instrument ved anvendelse av 5 til 99% acetonitril/vann (0,05% trifluoreddiksyre) over 5,0 min eller 7,0 min med en strømningshastighet på 0,6 ml/min (Waters XTerra RP18 (5 μm , 3,0x100 mm) kolonne) eller med et Waters 2790 instrument ved anvendelse av 5 til 99% acetonitril/vann (0,1 % maursyre) over 5,0 min med en strømningshastighet på 0,6 ml/min (Waters XTerra RP18 (5 μm , 3,0x100 mm) kolonne).

[0044] Preparativ omvendt fase HPLC ble utført på en dionex APS2000 LC/MS eller HPLC med en Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 30x100 mm) kolonne eller en Waters XBridge

C18 (5 μ m, 30x100 mm) kolonne og variable gradienter med acetonitril/vann (20 mM NH_4OH) ved en strømningshastighet på 30 ml/min. Alternativt ble rensingen utført med en Phenomenex Gemini C18 (5 μ m, 50x100 mm) kolonne eller en Waters XBridge C18 (5 μ m, 50x100 mm) kolonne og variable gradienter med acetonitril/vann (20 mM NH_4OH) ved en strømningshastighet på 80 ml/min. Formiatsalter av ønskede forbindelser ble oppnådd når rensningen ble utført ved anvendelse av en Inertsil ODS-3 C18 (3 μ m, 30x100 mm) kolonne ved 46 °C med variable gradienter av acetonitril/vann (0,1 % maursyre) ved en strømningshastighet på 90 ml/min.

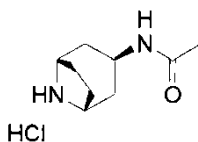
[0045] Massespektra (MS) ble oppnådd på en Agilent series 1100 MSD ved anvendelse av elektropray ionisasjon (ESI) i positiv modus hvis ikke annet er angitt. Beregnet (bereg.) masse svarer til den nøyaktige massen.

[0046] Kjernemagnetisk resonans (NMR) spektra ble oppnådd på en Bruker modell DRX spektrometer. Formatet til ^1H NMR dataene nedenfor er: kjemisk skift i ppm basert på tetrametylsilan referanse (multiplisitet, kobling konstant J i Hz, integrering). NMR tolkning ble utført ved anvendelse av MestReC eller MestReNova programvare for tilordning av kjemiske skift og multiplisitet. I tilfeller hvor to topper i nabostilling med lik eller ulik høyde ble observert kan disse to toppene være merket enten som en multippelt eller som en dublett. I tilfellet av en dublett kan en koblingskonstant ved anvendelse av denne programvare være tilordnet. I hvilket som helst gitt eksempel kan én eller flere protoner være utelatt på grunn av dekking av vann og/eller løsningsmiddeltopper.

[0047] Kjemiske navn ble typisk generert ved anvendelse av ACD/Name Versjon 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canada).

Mellomprodukt 1: meso-N-[(3-endo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamidhydroklorid.

[0048]



[0049] Til en løsning av *tert*-butyl (3-*endo*)-3-amino-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-karboksylat (3,4 g, 15 mmol) i CH_2Cl_2 (50 ml) ble tilsatt eddiksyreanhydrid (1,2 ml, 16,5 mmol, 1,1 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter konsentrasjon ble den resulterende hvite faste stoffet oppløst i CH_2Cl_2 (50 ml) og

behandlet med HCl (4 M i dioksan, 15 ml, 4 ekv.). Løsningen ble raskt heterogen. Suspensjonen ble deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Ved konsentrasjon ble det ønskede produkt isolert som et hvitt, fast stoff (3,35 g, 109%). [Note: massebalansen ble funnet å være 109% og tilskreves at ytterligere HCl ikke kunne fjernes ved standard inndampning under redusert trykk]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 4,05-3,99 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 1 H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,21-2,07 (m, 4H), 2,04 (s, 3H).

Alternativ syntese av Mellomprodukt 1:

[0050] Trinn 1: meso-8-Azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on hydroklorid. En løsning av tropinon (1,0 ekv.) i toluen (1,2 M) ble behandlet med 1-kloretylchlorformiat (1,5 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over (18 h) og deretter avkjølt til romtemperatur og konsentrert til en brun olje. Til denne brune oljen ble langsomt tilsatt MeOH (1,2 M i forhold til utgangsmateriale) over en periode på 10 min med kraftig omrøring. Etter oppvarming ved tilbakeløp i 3 timer, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og deretter konsentrert til en mørk farget olje. Med kraftig omrøring ble CH_3CN (4,8 M i forhold til utgangsmaterialet) tilsatt for å danne et presipitat. Til denne blandingen ble tilsatt EtOAc (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet). Den resulterende oppslemming ble omrørt natten over og filtrert for å gjenvinne tittelforbindelsen som et brunt, fast stoff. Filtratet ble konsentrert ned før tilsetning av $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ (1:4). De faste stoffene ble filtrert for å gjenvinne en ytterligere porsjon av produkt for et totalt utbytte på 78%. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 1,96-2,00 (q, $J = 7,0, 15,5, 2\text{H}$), 2,24-2,27 (m, 2H), 2,55 (d, $J = 17,3, 2\text{H}$), 2,95 (dd, $J = 4,8, 17,7, 2\text{H}$), 4,33-4,35 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet. for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$, 125,08; m/z funnet, 126,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0051] Trinn 2: meso-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on. En blanding av meso-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on hydroklorid (1,0 ekv.), benzylbromid (1,0 ekv.) og Na_2CO_3 (2,5 ekv.) i CH_3CN (0,8 M) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 2 timer og deretter konsentrert til halve det opprinnelige volumet. Blandingen ble behandlet med vann (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet) og *tert*-butyl metyleter (1,2 M i forhold til utgangsmateriale) og deretter, under kraftig omrøring, langsomt surgjort til pH 1-2 med konsentrert HCl. Den separerte vandig fasen ble gjort basisk med NaOH pellets inntil pH 13-14 ble oppnådd og ekstrahert med *tert*-butyl metyleter. De kombinerte organiske faser ble tørket, filtrert og konsentrert, hvilket gir tittelforbindelsen (75%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,62-1,64 (d, $J = 7,9, 2\text{H}$), 2,11-2,13 (m, 2H), 2,21 (dd, $J = 1,5, 17,1, 2\text{H}$), 2,69 (dd, $J = 4,4, 16,1, 2\text{H}$), 3,49-3,5 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28 (d, $J = 7,3, 1\text{H}$), 7,35 (t, $J = 7,5, 2\text{H}$), 7,42 (d, $J = 7,5, 2\text{H}$). MS (ESI): masse beregnet. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$, 215,13; m/z funnet, 216,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0052] Trinn 3: *meso*-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on oksim. En løsning av *meso*-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on (1,0 ekv.) i EtOH (0,78 M) og vann (0,78 M). Hydroksylamin-hydroklorid (2,0 ekv.) ble tilsatt hvilket forårsaket en mild eksoterm reaksjon. Med kraftig omrøring ble langsomt NaHCO₃ tilsatt i seks porsjoner over en periode på 15 min å minimalisere gassutvikling. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50 °C i 1 time og ble uklar i utseende før utfelling skjedde. Etter omrøring i 48 timer ved romtemperatur, ble den hvite oppslemningen filtrert og vasket med 9:1 vann/EtOH (0,25 M i forhold til utgangsmateriale). Det hvite faste stoffet ble tørket for å gjenvinne tittelforbindelsen (93%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,47-1,68 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 14,7, 1 H), 2,23 (dd, *J* = 3,9, 15,5, 1H), 2,59 (dd, *J* = 3,5, 14,7, 1 H), 2,96-3,0 (d, *J* = 15,5, 1 H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,65 (s, 2H). 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 8,22 (s, 1 H). MS (ESI): masse beregnet. for C₁₄H₁₈N₂O, 230,14; *m/z* funnet, 231,1 [M+H]⁺.

[0053] Trinn 4: *meso*-*N*-[(3-*endo*)-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid. Til en løsning av *meso*-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on oksim (1,0 ekv.) i EtOAc (1,6 M) ble tilsatt eddiksyreanhydrid (1,05 M), eddiksyre (15% vekt) og 10% Pt/C (41 % vekt). Blandingen ble omrørt under 55 psi H₂(g) natten over ved romtemperatur. Etter reaksjonen var fullstendig ble katalysatoren filtrert og vasket med EtOAc. Filtratet ble behandlet med vann og deretter forsiktig gjort basisk til pH 10-11 ved anvendelse av overskudd av NaOH pellets under et kaldt bad. Forsiktighet ble utvist ettersom en sterk eksoterm reaksjon kunne føre til partiell deacylering og hydrolyse av aminet, hvilket gir *meso*-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (6 x). De kombinerte organiske faser ble tørket, filtrert og konsentrert til et rått fast stoff. Råproduktet ble oppslemmet natten over i 1:1 *tert*-butyl metyleter/heksaner (0,6 M i forhold til utgangsmaterialet) og filtrert for å gjenvinne tittelforbindelsen i et utbytte på ca. 75%, av hvilket minst 95% var i *endo* form. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,58 (d, *J* = 14,8, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1, 14,3, 1H), 5,82 (s, 1 H), 7,24 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7, 2H) 7,36 (d, *J* = 6,9, 2H). MS (ESI): masse beregnet. for C₁₆H₂₂N₂O, 258,17; *m/z* funnet, 259,1 [M+H]⁺.

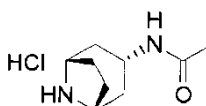
[0054] I en annen utførelsesform, til en løsning av *meso*-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on oksim (1,0 ekv.) i EtOAc (0,1 M) ble tilsatt AcOH (0,5 ekv.) og eddiksyreanhydrid (10 ekv.) hvilket ga et etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyreløsning omtrent 0,1 M. En H-Cube Midi™ kontinuerlig hydrogenerings strøm instrument med 10% Pt/C ble anvendt for å hydrogenere blandingen ved en

strømningshastighet på 3 ml/min, 80 bar og 60°C. Etter fullføring viste GC/MS analyse et 95/5 endo/enamin isomerforhold. Reaksjonsblandingen fra det kontinuerlig hydrogenerings ström instrumentet ble konsentrert til olje, deretter vasket med 1 N NaOH-løsning og EtOAc. Den organiske fasen ble ekstrahert, tørket med Na₂SO₄, filtrert og konsentrert for å gjenvinne tittelforbindelse (80%).

[0055] Trinn 5: *meso*-N-[(3-endo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid. Til en løsning av *meso*-N-[(3-endo)-8-benzyl-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamid (1,0 ekv.) i EtOH (0,5 M) ble tilsatt 20% Pd(OH)₂ (16% vekt). Blandingen ble omrørt under 55 psi H_{2(g)} natten over ved romtemperatur. Etter at reaksjonen var fullstendig ble katalysatoren filtrert og vasket med EtOH (1,2 M i forhold til utgangsmaterialet). Filtratet ble konsentrert til et hvitt, fast stoff og deretter tørket natten over, hvilket gir tittelforbindelsen (100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,68 (dd, *J* = 1,4, 14,8, 2H), 1,84-1,94 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,07-2,12 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,11 (q, *J* = 6,9, 14,0, 1 H), 5,84 (s, 1 H). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): 169,01, 53,31, 41,97, 37,34, 29,08, 23,55. MS (ESI): masse beregnet. for C₉H₁₆N₂O, 168,13; *m/z* funnet, 169,1 [M+H]⁺.

Komparativt mellomprodukt: *meso*-N-[(3-exo)-8-Azabicyklo[3.2.1]okt-3-yl]acetamidhydroklorid.

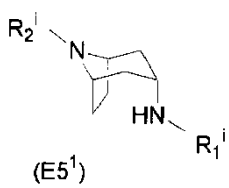
[0056]



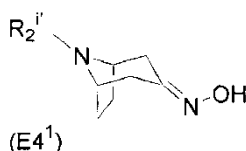
[0057] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 4,20 (tt, *J* = 11,6, 5,6, 1 H), 4,09 (s, 2H), 2,19-2,03 (m, 6H), 1,96 (d, *J* = 3,0, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H). MS (ESI): masse beregnet. for C₉H₁₆N₂O, 168,13; *m/z* funnet, 169,20 [M+H]⁺.

[0058] Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også de følgende utførelsesformer:

(a). En metode for syntetisering av amin E5¹



omfattende en acetylering-reduksjon av oksim E4¹



ved omsetning av nevnte oksim E4¹ med et karboksylsyreanhydrid og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, hvor

R₁ⁱ er én av C₁₋₆alkylC(O)-, arylC(O)- og en forestret -OC(O)- gruppe, hvor nevnte gruppe C₁₋₆alkyl er lineær eller forgrenet og nevnte aryl og nevnte C₁₋₆alkylgrupper eventuelt er og uavhengig substituert med minst én substituent i gruppen halogen og lineær eller forgrenet C₁₋₆alkyl;

R₂ⁱ er én av C₁₋₁₀alkyl, -CH₂aryl, -S(O)₂aryl og -S(O)₂C₁₋₆alkyl, hvor nevnte C₁₋₁₀alkylgruppe er lineær eller forgrenet og nevnte C₁₋₁₀alkyl og nevnte arylgrupper eventuelt er substituert med minst én substituent i gruppen halogen og C₁₋₆alkyl; og

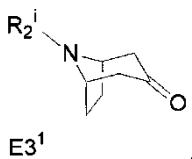
R₂ⁱ er én av H og R₂^{i'}.

(b). En metode som i utførelsesform (a), hvor nevnte hydrogeneringskatalysator er 10% Pt/C.

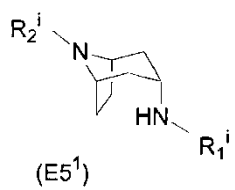
(c). En metode som i utførelsesform (a), hvor nevnte omsetning blir utført med en H-Cube Midi[™] kontinuerlig hydrogenerings strøm instrument.

(d). En metode som i utførelsesform (a), hvor nevnte karboksylsyreanhydrid er eddiksyreanhydrid og R₂^{i'} er benzyl.

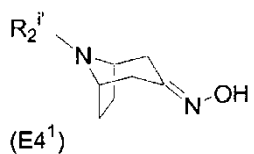
(e). En metode som i utførelsesform (a), videre omfattende omsetning av forbindelse E3¹ med hydroksylamin-hydroklorid



til form forbindelse E4¹.

Krav**1. Metode for syntese av amin E5¹**

omfattende en acetylering-reduksjon av oksim E4¹



ved omsetning av nevnte oksim E4¹ med et karboksylsyreanhydrid og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator, hvor

R₁ⁱ er én av C₁₋₆alkylC(O)-, arylC(O)- og en forestret -OC(O)- gruppe, hvor nevnte gruppe C₁₋₆alkyl er lineær eller forgrenet og nevnte aryl og nevnte C₁₋₆alkylgrupper eventuelt er og uavhengig substituert med minst én substituent i gruppen halogen og lineær eller forgrenet C₁₋₆alkyl;

R₂^{i'} er én av C₁₋₁₀alkyl, -CH₂aryl, -S(O)₂aryl og -S(O)₂C₁₋₆alkyl, hvor nevnte C₁₋₁₀alkylgruppe er lineær eller forgrenet og nevnte C₁₋₁₀alkyl og nevnte arylgrupper eventuelt er substituert med minst én substituent i gruppen halogen og C₁₋₆alkyl; og

R₂ⁱ er én av H og R₂^{i'}.

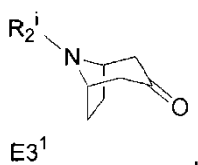
2. Metode ifølge krav 1 hvor reaksjonen blir utført i et kjemisk kompatibelt løsningsmiddel.

3. Metode ifølge krav 2 hvor R₂ⁱ er benzyl.

4. Metode ifølge krav 3 hvor nevnte karboksylsyreanhydrid er valgt fra gruppen bestående av eddiksyreanhydrid, propionsyreanhydrid, etylsmørsyreanhydrid, smørsyreanhydrid, isosmørsyreanhydrid, valeriansyreanhydrid, isovaleriansyre anhydrid, trimetyl eddiksyreanhydrid og trifluoreddiksyreanhydrid.

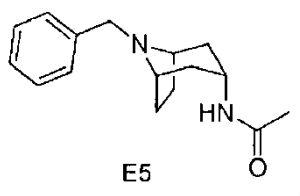
5. Metode ifølge krav 3 eller 4, hvor nevnte hydrogeneringskatalysator er valgt fra gruppen bestående av Pt/C, Raney Ni, Rh/C og en blanding derav.

- 6.** Metode ifølge hvilket som helst av kravene 3 til 5 hvor løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av etylacetat, eddiksyre, MeOH, EtOH, isopropanol og en blanding derav.
- 7.** Metode ifølge krav 3, hvor nevnte karboksylsyreanhydrid er eddiksyreanhydrid.
- 8.** Metode ifølge krav 7, hvor nevnte hydrogeneringskatalysator er Pt/C og reaksjonen blir utført i en løsningsmiddelblanding av etylacetat og eddiksyre.
- 9.** Metode ifølge krav 8, hvor etylacetat, eddiksyreanhydrid og eddiksyre blandingskonsentrasjonen er ca. 0,1 M.
- 10.** Metode ifølge krav 1, hvor nevnte hydrogeneringskatalysator er 10% Pt/C.
- 11.** Metode ifølge krav 10, hvor karboksylsyreanhydridet er eddiksyreanhydrid, reaksjonen blir utført i en løsningsmiddelblanding av etylacetat og eddiksyre og blandingskonsentrasjonen i eddiksyreanhydrid, etylacetat og eddiksyre er fra 0,01 M til 0,6M; hvor reaksjonen blir utført ved anvendelse av kontinuerlig hydrogenerings-strøm ved en løsnings-strømningshastighet på ca. 3 ml/min, hydrogenstrømningshastighet på ca. 45 ml/min, ved et trykk på ca. 80 bar og en temperatur på ca. 60°C.
- 12.** Metode ifølge krav 1, videre omfattende omsetning av forbindelse E3¹ med hydroksylamin-hydroklorid

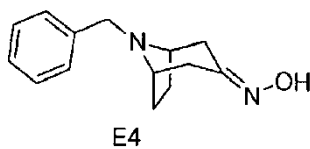


til form forbindelse E4¹.

- 13.** Metode ifølge krav 1, for syntese av amin E5



omfattende en acetylering-reduksjon av oksim E4



ved omsetning av nevnte oksim E4 med eddiksyreanhydrid og hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator.

14. Metode ifølge krav 13, videre omfattende debenzylering av amin E5 for å gi forbindelse E6.

