



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I888599 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：110126031

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D451/02 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/07/17 日本

2020-122864

(71)申請人：日商衛材 R & D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：吉田融 YOSHIDA, YU (JP)；北陽一 KITA, YOICHI (JP)；小竹真 KOTAKE, MAKOTO (JP)；反町啓一 SORIMACHI, KEIICHI (JP)；大房俊行 OHFUSA, TOSHIYUKI (JP)；元木貴史 MOTOKI, TAKAFUMI (JP)；淺羽太郎 ASABA, TARO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

JP 2008-517032A

JP 4765627B2

JP 2016-512536A

審查人員：吳敏翠

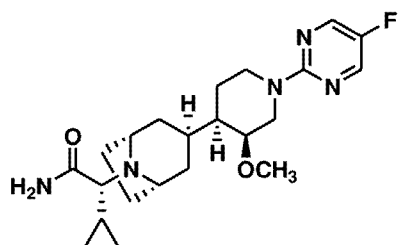
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：3 共 50 頁

(54)名稱

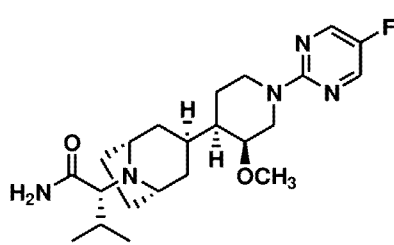
取代哌啶化合物及其用途

(57)摘要

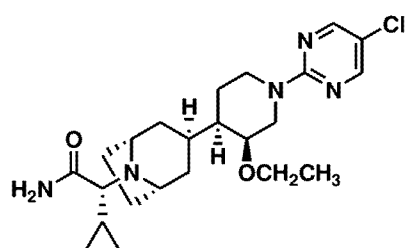
本發明提供一種具有食慾激素 2 型受體激動活性的下述式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 所表示的化合物或其藥劑學上允許的鹽。



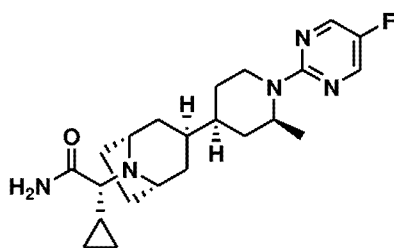
(I)



(II)



(III)



(IV)



I888599

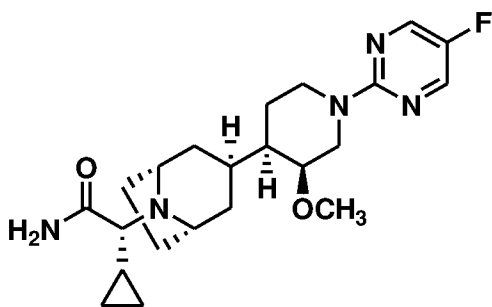
【發明摘要】

【中文發明名稱】

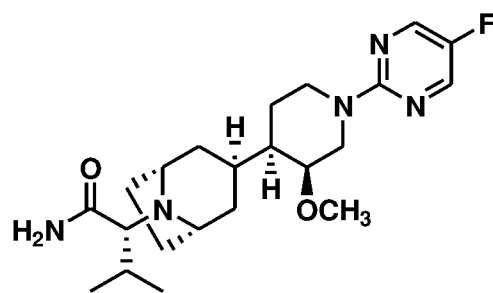
取代哌啶化合物及其用途

【中文】

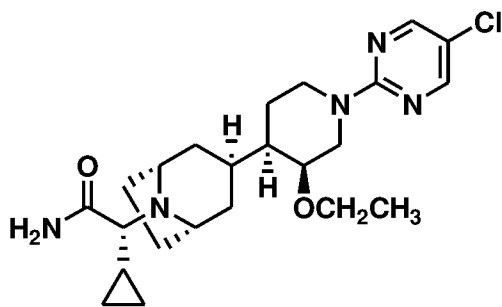
本發明提供一種具有食慾激素2型受體激動活性的下述式（I）、（II）、（III）及（IV）所表示的化合物或其藥劑學上允許的鹽。



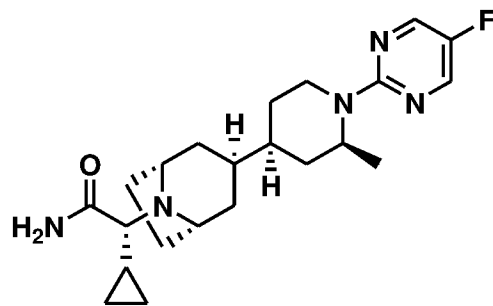
(I)



(II)



(III)



(IV)

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

取代哌啶化合物及其用途

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種具有食慾激素2型受體激動活性的取代的哌啶化合物或其藥劑學上允許的鹽及其醫藥用途。另外，本發明關於一種含有該化合物作為有效成分的醫藥。

【先前技術】

【0002】 由位於外側下視丘的特定神經元特異性地產生的2種腦內神經肽、即食慾激素-A（OX-A）及食慾激素-B（OX-B）以食慾激素受體（專利文獻1-4）的內源性配體的形式被發現（專利文獻5、非專利文獻1），該食慾激素受體係主要存在於腦內的G蛋白偶聯受體。已知食慾激素受體存在2種亞型，即，作為1型亞型的OX₁受體（以下，也稱為OX1R）及作為2型亞型的OX₂受體（以下，也稱為OX2R）。已發現食慾激素會使大鼠的攝食行為亢進（非專利文獻1）。

【0003】 另一方面，據報告，犬猝睡症之原因係OX2R的基因突變（非專利文獻2），另外，食慾激素缺陷小鼠表現出和人或犬的猝睡症非常相似的猝睡症樣症狀（非專利文獻3）。此外，據使用轉基因小鼠、及雙轉基因小鼠的研究表明，因食慾激素神經元的改性而出現的猝睡症樣症狀會因食慾激素的持續表現而消失（非專利文獻4），該轉基因小鼠是使食慾激素神經變性後的小鼠，該雙轉基因小鼠係使該轉基因小鼠和食慾激素過度表現轉基因小鼠交配所得。同樣地，即便在將OX-A投予於使食慾激素神經元變性所得的轉基因小鼠腦室內的情況下，也觀察到猝睡症樣症

狀的改善，例如抑制猝倒症（cataplexy）樣行為停滯、增加清醒（非專利文獻4）。另外，據OX2R敲除小鼠的研究提示，OX2R對於維持清醒很重要（非專利文獻5）。另外，提示帕金森氏病患者的白晝嗜睡是由食慾激素神經缺失所致（非專利文獻6）。另外，提示睡眠呼吸中止綜合症患者的血漿中的OX-A濃度等級低（非專利文獻7）。在此背景下，提示OX2R促效劑成為猝睡症治療藥、呈現出睡眠過度的其它睡眠障礙的治療藥（非專利文獻8）。

【0004】 因此，認為具有OX2R激動活性的化合物能夠用作猝睡症、特發性睡眠過度、睡眠過度、睡眠呼吸中止綜合症、昏睡等意識障礙、伴有猝睡症樣症狀的猝睡症綜合症、伴有白晝睡眠過度的睡眠過度綜合症（例如帕金森氏病、吉蘭-巴雷綜合症、克萊恩-萊文綜合症）的治療藥。

【0005】 對於作為具有OX2R激動活性的化合物的TAK-925，正進行以健康人及猝睡症患者為對象的一期試驗（靜脈內投予）。

[現有技術文獻]

[專利文獻]

【0006】 [專利文獻1]國際公開第1996/34877號

[專利文獻2]日本專利特開平10-327888號公報

[專利文獻3]日本專利特開平10-327889號公報

[專利文獻4]日本專利特開平11-178588號公報

[專利文獻5]日本專利特開平10-229887號公報

[非專利文獻]

【0007】 [非專利文獻1]Sakurai T.et al, Cell, 1998, 92, 573-585

[非專利文獻2]Lin L. et al, Cell, 1999, 98, 365-376

[非專利文獻3]Chemelli R.M.et al, Cell, 1999, 98, 437-451

[非專利文獻4]Mieda M.et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 4649-4654

[非專利文獻5]Willie J.T. et al, Neuron, 2003, 38, 715-730

[非專利文獻6]Thannickal T.C.et al, Brain.2007, 130, 1586-1595

[非專利文獻7]Busquets X.et al, Respiration, 2004, 71, 575-579

[非專利文獻8]Mieda M.et al, CNS Drugs, 2013, 27, 83-90

【發明內容】

[發明所要解決的問題]

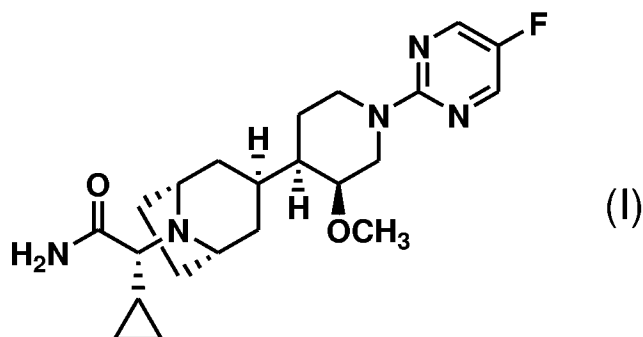
【0008】 本發明之目的在於提供一種具有食慾激素2型受體激動活性的取代的哌啶化合物或其藥劑學上允許的鹽、及含有這些的醫藥組合物。

[解決問題的技術手段]

【0009】 即，本發明關於以下的[1]至[21]。

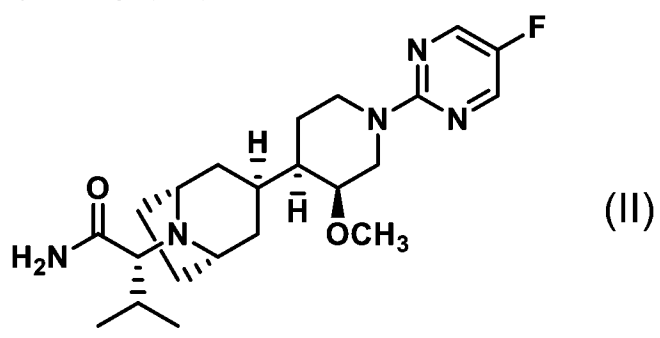
[1]一種化合物或其藥劑學上允許的鹽，該化合物係選自由下述式

(I)



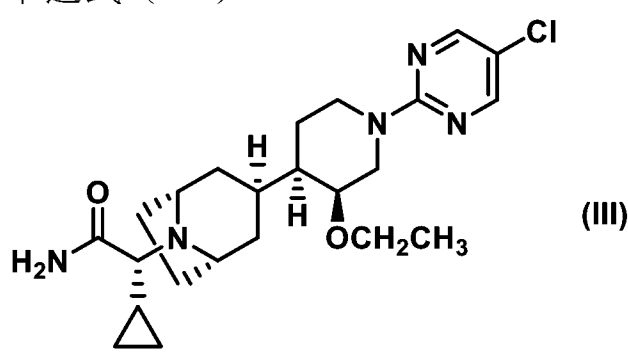
所表示的(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺、

下述式 (II)



所表示的(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基丁醯胺、

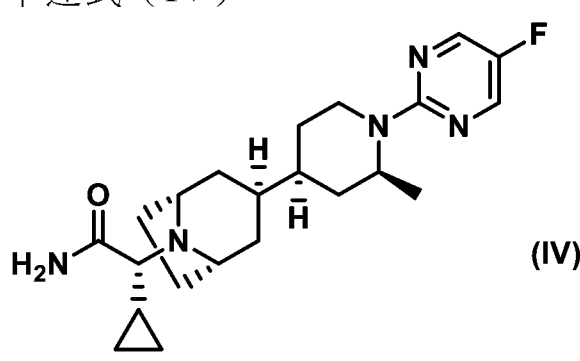
下述式 (III)



所表示的(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺、

及

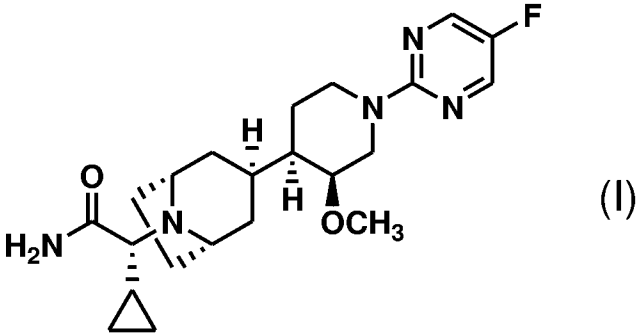
下述式 (IV)



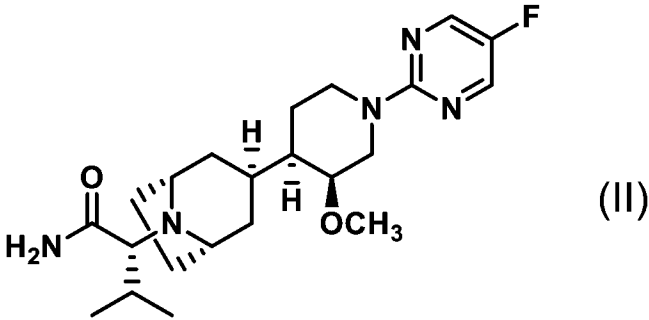
所表示的(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺

所組成之群組中的一種。

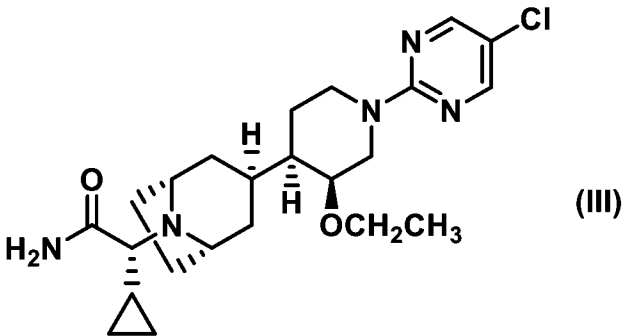
[2]一種(2R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (I) 表示，



[3]一種(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基丁醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (II) 表示，

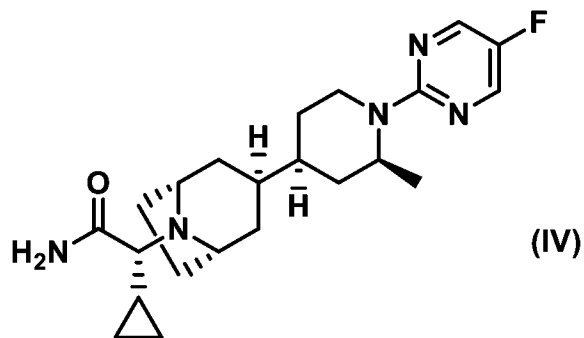


[4]一種(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (III) 表示，



[5]一種(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-

2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (IV) 表示，



[6]一種醫藥組合物，其含有所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽。

[7]一種食慾激素2型受體促效劑，其含有所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽。

[8]一種猝睡症之治療劑，其含有所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽。

[9]一種對象的猝睡症之治療方法，其包括將藥理學上有效量的所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽投予於該對象。

[10]一種對象中的食慾激素2型受體的活化方法，其包括將藥理學上有效量的所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽投予於該對象。

[11]一種猝睡症之治療方法，其包括將所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽投予於對象。

[12]一種所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽之用途，其用以製造用於治療猝睡症的醫藥組合物。

[13]根據所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許

的鹽，其用於治療猝睡症。

[14]一種猝倒症之治療劑，其含有所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽。

[15]一種對象的猝倒症之治療方法，其包括將藥理學上有效量的所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽投予於該對象。

[16]根據所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽，其用於治療猝倒症。

[17]一種所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽之用途，其用以製造用於治療猝倒症的醫藥組合物。

[18]一種睡眠過度綜合症之治療劑，其含有所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽。

[19]一種對象的睡眠過度綜合症之治療方法，其包括將藥理學上有效量的所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽投予於對象。

[20]一種所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽，其用於治療睡眠過度綜合症。

[21]一種所述[1]至所述[5]中任一項記載之化合物或其藥劑學上允許的鹽之用途，其用以製造用於治療睡眠過度綜合症的醫藥組合物。

[發明的效果]

【0010】 本發明之式（I）、（II）、（III）及（IV）所表示的取代的哌啶化合物（以下，稱為化合物（I）、（II）、（III）及（IV））或其藥劑學上允許的鹽具有如以下述藥理試驗例中的活性數據所示食慾激素

2型受體激動活性。本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）具有食慾激素2型受體激動活性，作為猝睡症之治療劑具有可利用性。

【圖式簡單說明】

【0011】 [圖1]係表示實施方式1中所獲得的化合物的X射線晶體結構分析結果的ORTEP圖（Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot，橡樹嶺熱橢球圖）。

[圖2]係表示實施方式3中所獲得的化合物（加成2分子乙腈後所得的二聚物）的X射線晶體結構分析結果的ORTEP圖。

[圖3]係表示實施方式4中所獲得的化合物的X射線晶體結構分析結果的ORTEP圖。

【實施方式】

【0012】 以下，對於本發明之內容詳細地進行說明。

【0013】 本發明之化合物有時存在多晶型，但不限於其中任意一種，可以是任意一種晶形的單一物，也可以是混合物，另外，本發明之化合物還包括非晶質體，並且，本發明之化合物包含無水物和溶劑合物（特別是水合物）。

【0014】 本發明還包括化合物（I）、（II）、（III）及（IV）的經同位素標記的化合物。經同位素標記的化合物中，1個或多個原子被原子品質或質量數不同於自然界中常見的原子品質或質量數的原子取代，除此以外，其和化合物（I）、（II）、（III）及（IV）相同。可組入本發明之化合物中的同位素例如為氫、碳、氮、氧、氟、磷、硫、碘、及氯之同位素，包括²H、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²³I、及¹²⁵I等。

【0015】 該同位素標記化合物、例如組入有 ^3H 及/或 ^{14}C 等放射性同位素的化合物可以用於醫藥及/或基質的組織分佈檢驗。 ^3H 和 ^{14}C 由於容易製備和檢測，所以被認為有用。同位素 ^{11}C 及 ^{18}F 被認為可用於PET（正電子發射斷層掃描），同位素 ^{125}I 被認為可用於SPECT（單光子發射電腦斷層掃描）中，該同位素全部可用於腦成像。被 ^2H 等更重的同位素取代會產生某些治療上的益處，例如代謝穩定性更高而使體內半衰期增加或所需用量減少，所以認為在某些情況下是有用的。該同位素標記化合物藉由使用可容易利用的經同位素標記的試劑來代替未被同位素標記的試劑，並進行以下實施方式中公開的步驟，同樣可以製備。

【0016】 本說明書中的「藥劑學上允許的鹽」沒有特別限定，只要和本發明之化合物形成鹽即可，具體來說，例如可例舉：無機酸鹽、有機酸鹽或酸性胺基酸鹽等酸加成鹽。

【0017】 本說明書中的「藥劑學上允許的鹽」除非另有特別記載，則當以適當的比形成鹽時，在所形成的鹽中，相對於該化合物1分子，酸的分子數沒有特別限定，較佳的是相對於該化合物1分子，酸為約0.5~約2分子，更較佳的是相對於該化合物1分子，酸為約0.5、約1、或約2分子。

【0018】 作為無機酸鹽的較佳的實例，例如可例舉鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等，作為有機酸鹽的較佳的實例，例如可例舉乙酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、硬脂酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽等。

【0019】 作為酸性胺基酸鹽的較佳的實例，例如可例舉天冬胺酸鹽、谷胺酸鹽等。

【0020】 在本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）以游離

體的形式獲得的情況下，可以依據常規方法轉化為該等化合物（I）、（II）、（III）及（IV）可形成的鹽或這些的水合物的狀態。

【0021】 在本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）以化合物（I）、（II）、（III）及（IV）的鹽或化合物（I）、（II）、（III）及（IV）之水合物的形式獲得的情況下，可以依據常規方法轉化為所述化合物（I）、（II）、（III）及（IV）之游離體。

【0022】 另外，由本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）獲得的各種異構體（例如光學異構物、旋轉異構物、立體異構物等）可藉由使用常規分離手段、例如再結晶、非鏡像異構物鹽法、酶切法、各種層析法（例如薄層層析法、柱層析法、氣相層析法等）進行純化並分離。

【0023】 [製劑]本發明之醫藥組合物可藉由將藥劑學上允許的添加物和選自化合物群（I）、（II）、（III）及（IV）中之化合物或其藥劑學上允許的鹽加以混和來進行製造。本發明之醫藥組合物例如可依據日本藥典第十七修訂版的製劑總則中記載的方法等已知的方法進行製造。

【0024】 本發明之醫藥組合物可根據其劑型而適當投予於患者。

【0025】 本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）、或其藥劑學上允許的鹽之投予量根據症狀程度、年齡、性別、體重、投予形態/鹽的種類、疾病的具體種類等而有所不同，通常在成人的情況下，在口服投予時分別每天一次或分數次投予約30 μg ~10 g、較佳的是100 μg ~5 g、進一步較佳的是100 μg ~1 g，在注射投予時分別每天一次或分數次投予約30 μg ~1 g、較佳的是100 μg ~500 mg、進一步較佳的是100 μg ~300 mg。

【0026】 本說明書中「食慾激素2型受體促效劑」係指具有和食慾激素2型受體結合，並和體內配體同樣地會使食慾激素2型受體活化的作用

的藥劑。

【0027】 本發明之化合物可以製成用以捕捉具有生理活性的低分子化合物的靶蛋白的化學探針。即，本發明之化合物可藉由利用J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. [日本質譜學會] 第51卷, 第5 2003期, 第492-498頁或WO2007/139149等中記載的方法將標記基團、連接基等導入到不同於該化合物的活性表現所需的結構部分的部分，而轉化為親和層析探針、光親和探針等。

【0028】 化學探針所使用的標記基團、連接基等例如可例舉由以下(1)至(5)所組成之群組中所示的基團。

(1) 光親和性標記基團(例如苯甲醯基、二苯甲酮基、疊氮基、羰基疊氮基、二氮丙啶基、烯酮基、重氮基及硝基等)及化學親和性基團(例如， α 碳原子經鹵素原子取代的酮基、胺甲醯基、酯基、烷硫基、 α,β -不飽和酮、酯等邁克爾受體、及環氧乙烷基等)等蛋白質標記基團；

(2) -S-S-、-O-Si-O-、單糖(葡萄糖基、半乳糖基等)或二糖(乳糖等)等可裂解的連接基、及可因酶促反應而裂解的寡肽連接基；

(3) 生物素、3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮雜-4-硼-s-苯并二茚-3-基)丙醯基等採捕標籤(fishing tag)基團；

(4) ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H 、 ^{14}C 等放射性標記基團；螢光素、羅丹明、丹醯、傘形酮、7-硝基呋呔基、3-(4,4-二氟-5,7-二甲基-4H-3a,4a-二氮雜-4-硼-s-苯并二茚-3-基)丙醯基等螢光標記基團；螢火蟲螢光素、發光胺等化學發光基團；鏷系元素金屬離子、鐳離子等重金屬離子等可檢測出的標記物；或者

(5) 和玻璃珠、玻璃床、微量滴定板、瓊脂糖珠、瓊脂糖床、聚苯

乙烯珠、聚苯乙烯床、尼龍珠、尼龍床等固相載體結合的基團等。

【0029】 依據所述文獻中記載的方法等，將上述選自由（1）至（5）所組成之群組中的標記基團等導入本發明之化合物中而製備探針，該製備的探針可用作用來鑒定標記蛋白的化學探針，該標記蛋白可用於探索新的藥物開發目標等。

[實施方式]

【0030】 本發明之化合物（I）、（II）、（III）及（IV）例如可藉由以下實施方式中記載的方法進行製造，另外，該化合物之效果可藉由以下試驗例中記載的方法來進行確認。但是，這些係例示性的，本發明在任何情況下均不受以下具體例限制，另外，還可在不脫離本發明範圍的範圍內進行變化。

【0031】 記載有文獻名等的化合物表示它們係依據其文獻等所製造。

【0032】 另外，本說明書所使用的縮寫係本領域技術人員眾所周知的慣用縮寫。本說明書中使用以下縮寫。

n-：正

tert-：三級三級

¹H-NMR：質子核磁共振波譜儀

MS：質譜儀

HPLC：高效液體層析法

【0033】 以下的實施方式及製造例中的「室溫」通常表示約10°C至約35°C。除非另有說明，則%表示重量百分比。

【0034】 關於質子核磁共振波譜的化學位移，對於四甲基矽烷，以

δ 單位 (ppm) 記錄，偶合常數以赫茲 (Hz) 記錄。關於圖形，例如以s：單峰、d：雙峰、t：三重峰、q：四重峰、m：多重峰、br：寬峰、brs：寬單峰等表示。

【0035】質譜分析係使用沃特世公司製造的Acquity UPLC (註冊商標) 或Acquity UPC² (註冊商標) 進行。

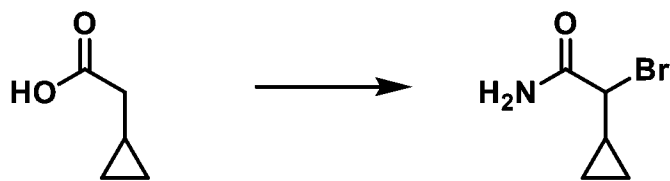
【0036】關於層析法，矽膠使用默克公司製造的Silica Gel60 (70-230目數、或230-400目數 ASTM) 或者富士矽化學公司製造的PSQ60B，或者使用預填充柱 { 柱：山善公司製造的Hi-FlashTM Column (矽膠)、尺寸：S (16×60 mm)、M (20×75 mm)、L (26×100 mm)、2L (26×150 mm)、3L (46×130 mm) 中的任意一種、或拜泰齊公司製造的BiotageTMSNAP Ultra Silica Cartridge、尺寸：10 g、25 g、50 g中的任意一種}。另外，利用超臨界流體層析法 (SFC) 進行的分取是使用沃特世公司製造的Prep100q來進行。

【0037】NH矽膠使用富士矽化學公司製造的CHROMATOREX NH-DM2035，或者使用預填充柱 { 柱：山善公司製造的Hi-FlashTM (註冊商標) Column (胺基)、尺寸：S (16×60 mm)、M (20×75 mm)、L (26×100 mm)、2L (26×150 mm)、3L (46×130 mm) 中的任意一種、或和光純藥工業公司製造的PresepTM (註冊商標) (魯爾鎖 (Lure lock)) NH₂ (HC)、尺寸：M型 (14 g/25 mL)、L型 (34 g/70 mL)、2L型 (50 g/100 mL)、3L型 (110 g/200 mL) 中的任意一種}。

【0038】關於以下所示的化合物的命名，除常用的試劑以外，使用「E-notebook」第12或13版 (珀金埃爾公司) 中所表示的命名。

【0039】製造例1

2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成

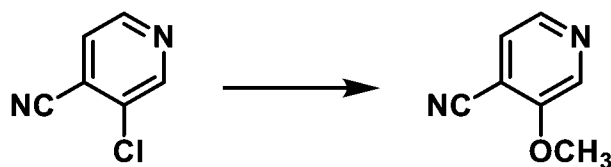


向環丙基乙酸（CAS No.5239-82-7）（3.30 g，33.0 mmol）之1,2-二氯乙烷（60 mL）溶液中加入乙二醯氯（CAS No.79-37-8）（3.11 mL，36.3 mmol）及N,N-二甲基甲醯胺（60.0 μ L，0.775 mmol），在室溫下攪拌40分鐘。向反應液中加入氫溴酸（56.0 mg，0.330 mmol）及N-溴丁二醯亞胺（CAS No.128-08-5）（7.04 g，39.6 mmol），進行18小時加熱回流。在0°C下向胺水（28%水溶液，60 mL，2.77 mol）中加入反應液，加入乙酸乙酯及氫氧化鈉（2N水溶液）進行分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得的固體進行研磨，濾出沈澱物。將所獲得的固體在減壓下進行乾燥而獲得標題化合物（1.20 g）。

MS（ESI）m/z：178[M+H]⁺

【0040】製造例2

3-甲氧基異煙鹼腈之合成



在室溫下向3-氯-4-氰基吡啶（CAS No.68325-15-5）（5.00 g，36.1 mmol）的四氫呋喃（36.0 mL）溶液中加入甲醇鈉（CAS No.124-41-4）（3.90 g，72.2 mmol），將混合物進行1小時加熱回流。向反應混合物中加入水及乙酸乙酯，將有機層分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得的固體進行研

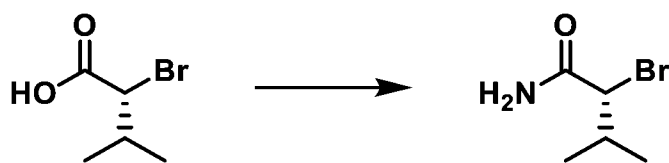
磨，濾出沈澱物。將所獲得的固體在減壓下進行乾燥，獲得標題化合物（1.91 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.06 (s, 3H), 7.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 135 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0041】製造例3

(R)-2-溴-3-甲基丁醯胺之合成



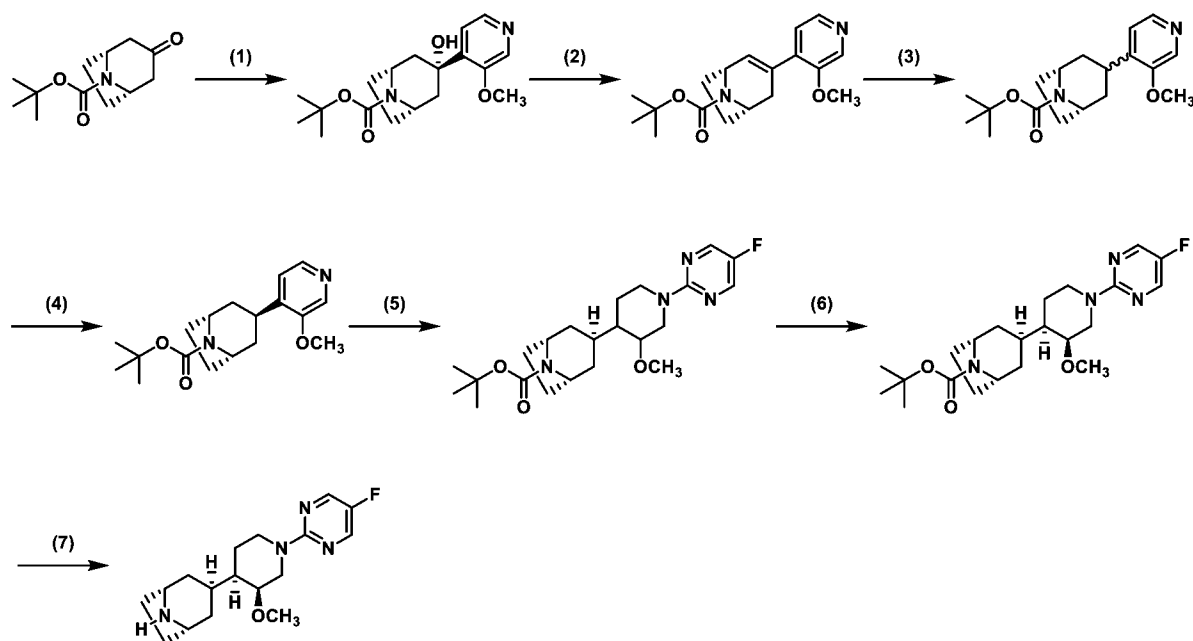
在 0°C 下向(R)-2-溴-3-甲基丁酸（CAS No.76792-22-8）（9.80 g，54.1 mmol）的二氯甲烷（100 mL）溶液中加入乙二醯氯（9.28 mL，108 mmol）及N,N-二甲基甲醯胺（30.0 μL ，0.387 mmol），在室溫下攪拌6小時。在 0°C 下向胺水（28%水溶液，50.0 mL，2.31 mol）中加入反應液，利用二氯甲烷萃取。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。利用乙酸乙酯/正庚烷對所獲得的固體進行研磨，濾出沈澱物。將所獲得的固體在減壓下進行乾燥，獲得標題化合物（8.20 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.34 - 2.39 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H).

MS (ESI) m/z : 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0042】製造例4

(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷之合成



【0043】 (1) (1R,3r,5S)-3-羥基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

向N-(三級丁氧基羰基)-降托品酮 (CAS No.185099-67-6) (1.00 g, 4.44 mmol) 之甲基三級丁基醚 (18.0 mL) 溶液中加入3-甲氧基異煙鹼脛 (1.19 g, 8.88 mmol) 及雙(西品合)二硼 (CAS No.73183-34-3) (2.25 g, 8.88 mmol), 進行16小時加熱回流。在0°C下向反應混合物中加入碳酸鈉 (2 mol/L水溶液, 20.0 mL), 並在0°C下攪拌20分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯, 將有機層分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾, 在減壓下進行濃縮。將殘渣利用柱層析法 (矽膠、0-20% 甲醇/乙酸乙酯) 進行純化, 獲得標題化合物 (1.12 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (s, 9H), 1.77 (m, 2H), 1.94 - 1.99 (m, 2H), 2.21 - 2.32 (m, 2H), 2.37 - 2.48 (m, 1H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.22 - 4.29 (m, 1H), 4.31 - 4.42 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.22 - 8.25 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0044】 (2) (1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯之合成

向(1R,3r,5S)-3-羥基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (610 mg, 1.82 mmol) 中加入濃硫酸 (1.60 mL, 30.0 mmol), 在室溫下攪拌40分鐘。在0°C下將反應混合物加入氫氧化鉀 (5.00 g, 89.1 mmol) 的水 (10.0 mL) 溶液中。向反應混合物中加入四氫呋喃 (10.0 mL) 及二碳酸二三級丁酯 (CAS No.24424-99-5) (478 mg, 2.19 mmol), 在室溫下攪拌10分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯, 將有機層分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾, 在減壓下進行濃縮。將殘渣利用柱層析法 (矽膠, 5-100%乙酸乙酯/正庚烷) 進行純化, 獲得標題化合物 (420 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.46 (s, 9H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 2H), 2.05 - 2.36 (m, 2H), 2.94 - 3.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.21 - 4.61 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 6.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

MS (ESI) m/z : 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0045】 (3) (1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

向(1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯 (400 mg, 1.26 mmol) 之甲醇 (3.00 mL) 溶液中加入10%鈀碳 (川研精細化學股份有限公司, AD, 52.7%含水晶, 284 mg, 0.126 mmol), 在氫氣環境下, 在室溫下攪拌1小時。將反應液進行矽藻土 (注冊商標) 過濾, 利用乙酸乙酯將殘渣洗淨。將所獲得的濾液在減壓下進行

濃縮，獲得內型體和外型體的混合物（內型：外型＝1：2，398 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.49 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.61 - 2.13 (m, 22/3H), 2.40 - 2.45 (m, 2/3H), 2.96 - 3.01 (m, 1/3H), 3.47 - 3.59 (m, 2/3H), 3.88 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.16 - 4.28 (m, 1H), 4.34 (brs, 1H), 7.04 (d, $J = 4.5$ Hz, 2/3H), 7.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1/3H), 8.13 - 8.23 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0046】 (4) (1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

向(1R,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（398 mg，1.25 mmol）的三級丁醇（4.00 mL）溶液中加入三級丁醇鉀（281 mg，2.50 mmol），進行17小時加熱回流。向反應混合物中加入乙酸乙酯和飽和食鹽水，將有機層分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮，獲得標題化合物（385 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.49 (s, 9H), 1.58 - 2.06 (m, 8H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (brs, 1H), 4.34 (brs, 1H), 7.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H).

MS (ESI) m/z : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0047】 (5) (1R,3s,5S)-3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

向(1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（11.2 g，35.2 mmol）之乙酸（100mL）溶液中加入10%鈰碳（川研精細化學股份有限公司，AD，52.7%含水晶，7.91 g，3.52

mmol)，在氫氣環境下，在70°C下攪拌18小時。將反應液進行矽藻土（註冊商標）過濾，將殘渣利用乙酸乙酯洗淨。將所獲得的濾液在減壓下進行濃縮。向殘渣中加入乙酸乙酯和氫氧化鈉（2N），將有機層分離。將有機層利用ISOLUTE（註冊商標）HM-N進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。向殘渣中加入N,N-二甲基甲醯胺（50.0 mL）、2-氯-5-氟嘧啶（CAS No.62802-42-0）（5.21 mL，42.2 mmol）及碳酸鉀（7.29 g，52.8 mmol），在80°C下攪拌40分鐘。向反應混合物中加入乙酸乙酯及飽和食鹽水，將有機層分離。將有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾，在減壓下進行濃縮。利用柱層析法（矽膠，10-60%乙酸乙酯/正庚烷）對殘渣進行純化，獲得標題化合物（9.84 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.19 - 1.30 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.46 - 1.65 (m, 6H), 1.81 - 1.97 (m, 3H), 2.68 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.71 - 2.81 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (brs, 1H), 4.08 - 4.31 (m, 2H), 4.64 - 4.77 (m, 1H), 5.04 - 5.18 (m, 1H), 8.13 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0048】（6）(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

針對(1R,3s,5S)-3-(1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（7.00 g，16.6 mmol），藉由使用大賽璐公司製造CHIRALPAK（註冊商標）IC/SFC（3 cm×25 cm）的超臨界流體層析法（流動相 CO_2 ：甲醇（90：10）、120 巴、40°C、流速：100 mL/分鐘），每次各分取100 mg，獲得隨後溶出的滯留時間8.45分鐘的標題化合物（3.02 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.17 - 1.29 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.46 - 1.66 (m, 6H), 1.85 - 1.97 (m, 3H), 2.68 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J = 12.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (brs, 1H), 4.11 - 4.31 (m, 2H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 5.10 (dt, $J = 14.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 443 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

(分析條件) 使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK (註冊商標) IC-3 (3.0 mm×50 mm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO_2 : 甲醇 (85 : 15) , 40°C , 流速 : 1.2 mL/分鐘 , 檢測 : UV (254 nm))

(分析結果) 標題化合物的滯留時間為1.34分鐘 , 光學純度為 > 99%ee。

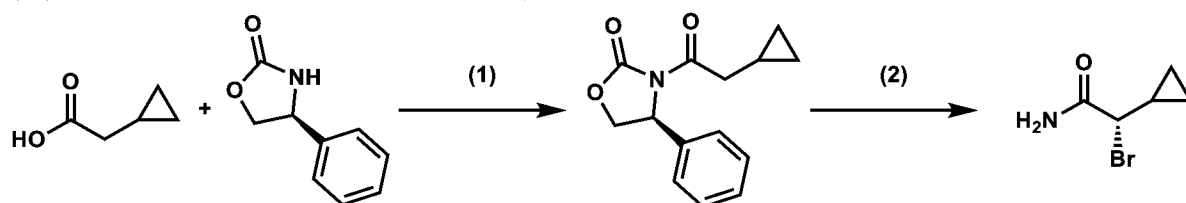
【0049】 (7) (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷之合成

向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (1.00 g , 2.38 mmol) 中加入三氟乙酸 (5.00 mL , 64.9 mmol) , 在室溫下攪拌20分鐘。將反應液在減壓下進行濃縮。向殘渣中加入2N氫氧化鈉水溶液 , 利用乙酸乙酯萃取 (3 次) 。將合併的有機層在無水硫酸鎂上進行乾燥並過濾 , 在減壓下進行濃縮 , 獲得標題化合物 (620 mg) 。

MS (ESI) m/z : 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0050】 製造例5

(S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成



【0051】 (1) (S)-3-(2-環丙基乙醯基)-4-苯基呋唑烷-2-酮之合成

在室溫下向四氫呋喃（7000 mL）中加入特戊醯氯（302 mL，2470 mmol）。在室溫下向其中加入環丙基乙酸（238 mL，2450 mmol），在0°C下進行冷卻。歷時10分鐘滴加三乙胺（350 mL）後，加入三乙胺（400 mL，總量5340 mmol），在0°C下攪拌76分鐘。向反應混合物中一次性加入(S)-4-苯基呋唑烷-2-酮（350 g，2140 mmol）後，一次性加入氯化鋰（109 g，2570 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌18小時後，加入乙酸乙酯（7000 mL）及水（3500 mL），在室溫下攪拌40分鐘。將有機層分離，依序利用5%碳酸氫鈉水溶液（3500 mL）及水（1750 mL）洗淨。將所獲得的有機層濃縮至1750 mL。加入乙酸乙酯（2100 mL），濃縮至1750 mL，將此共沸操作反復進行3次後，進一步加入乙酸乙酯（1050 mL），濃縮至1750 mL。將所獲得的濃縮液進行攪拌，滴加正庚烷（1000 mL）。將所產生的懸濁液攪拌10分鐘，進一步滴加正庚烷（2500 mL）。將其混合液在室溫下徹夜攪拌後，進一步在0°C下攪拌3.5小時。使用玻璃篩檢程式濾出所產生的固體，利用乙酸乙酯/正庚烷（1：3的混合溶液550 mL）洗淨。將所獲得的固體在減壓下進行乾燥，由此獲得標題化合物（407 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.09 - 0.24 (m, 2H) 0.46 - 0.58 (m, 2H) 1.00 - 1.13 (m, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 2.88 - 2.98 (m, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 8.83$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.83, 3.85$ Hz, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 5H).

【0052】 (2) (S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺之合成

在冰浴冷卻下，歷時40分鐘向(S)-3-(2-環丙基乙醯基)-4-苯基呋唑烷

-2-酮 (100 g, 408 mmol) 之二氯甲烷 (1000 mL) 溶液滴加三氟甲磺酸二丁硼的1M二氯甲烷溶液 (500 mL, 500 mmol), 在冰浴冷卻下攪拌10分鐘。在冰浴冷卻下歷時25分鐘滴加N,N-二異丙基乙基胺 (92 mL, 530 mmol) 後, 在冰浴冷卻下攪拌1小時。其後, 將反應混合物利用乾冰-乙醇浴冷卻至內溫 -72°C。一次性加入N-溴丁二醯亞胺 (80 g, 448 mmol), 在乾冰-乙醇浴下攪拌1小時20分鐘。加入28-30%胺水 (800 mL, 6390 mmol) 及四氫呋喃 (1000 mL) 後, 在水浴下攪拌2小時。分離有機層和水層後, 將水層利用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取3次。將所獲得的有機層在減壓下進行濃縮, 將所獲得的殘渣利用矽膠柱層析法 (矽膠4 kg, 30-40%乙酸乙酯/正庚烷) 進行純化, 獲得132 g的粗產物。向所獲得的粗產物中加入三級丁基甲醚 (1440 mL), 在50°C下攪拌一小時而使粗產物溶解後, 在室溫下攪拌1天。將所產生的固體進行過濾, 利用三級丁基甲醚 (200 mL) 洗淨。將濾液和洗淨液合併, 向其中加入乙酸乙酯 (700 mL) 及活性碳 (純化白鷺, 26 g), 在室溫下攪拌30分鐘。藉由矽藻土 (註冊商標) 過濾將活性碳去除, 利用乙酸乙酯 (700 mL) 將活性碳洗淨。合併濾液和洗淨液後, 在減壓下進行濃縮, 由此獲得標題化合物 (97.1 g, 含量65.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.40 - 0.52 (m, 1H), 0.63 - 0.73 (m, 1H), 0.77 - 0.86 (m, 1H), 0.86 - 0.97 (m, 1H), 1.41 - 1.50 (m, 1H), 3.59 - 3.83 (m, 1H), 5.34 - 5.71 (m, 1H), 5.94 - 6.30 (m, 1H).

MS (ESI) m/z : 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

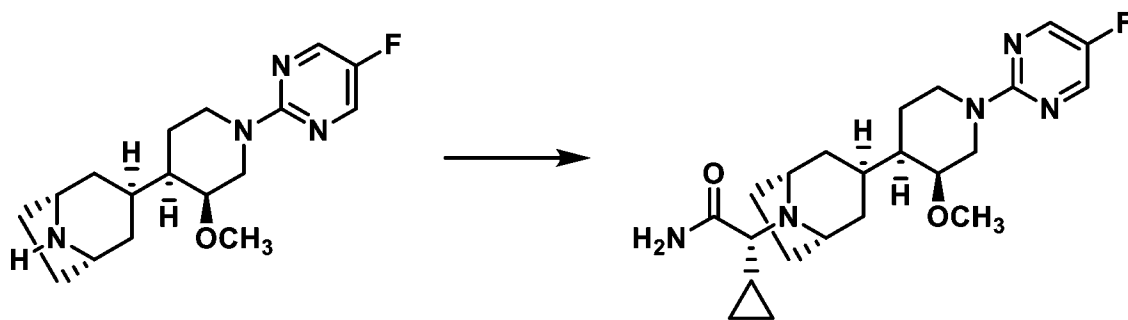
(分析條件) 使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK (註冊商標) IA (0.46 cm×25 cm×2條) 的層析法 (流動相 乙醇 : 正己烷 (10 : 90)),

40°C，流速：0.8 mL/分鐘，檢測：UV（210 nm））

（分析結果）標題化合物的滯留時間為24.5分鐘。

【0053】 實施方式1

(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之合成



向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷（260 mg，0.811 mmol）之乙腈（4.00 mL）溶液中加入2-溴-2-環丙基乙醯胺（433 mg，2.43 mmol）、碳酸鉀（793 mg，2.43 mmol）、及氧化銀（564 mg，2.43 mmol），在室溫下攪拌40小時。直接利用柱層析法（矽膠，20%甲醇/乙酸乙酯）純化反應液。使所獲得的產物溶解到甲醇（10 mL）中，供到Waters Porapak Rxn（註冊商標）CX（2條2 g墨水匣）上。將固相利用甲醇（20 mL）分別洗淨後，利用胺水（2 mol/L甲醇溶液，20 mL）分別將產物洗脫，將合併的溶出液在減壓下濃縮。使殘渣溶解到甲醇中，利用使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK（註冊商標）OD-H/SFC（2 cm×25 cm）的超臨界流體層析法（流動相 CO₂：甲醇（85：15）、120 巴、40°C、流速：70 mL/分鐘）每次各分取10 mg/500 μL（甲醇），獲得作為對映體混合物的滯留時間6.41分鐘的化合物（120 mg）。使所獲得的化合物溶解到甲醇中，利用使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK（註冊商標）IG/SFC（2 cm×25

cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 巴、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取 13 mg/500 μL (甲醇), 獲得以隨後溶出的成分為主的滯留時間 9.11 分鐘的化合物 (75 mg)。使所獲得的化合物溶解到甲醇中, 利用使用大賽璐公司製造的 CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm×25 cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 巴、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取 4 mg/100 μL (甲醇), 獲得以隨後溶出的成分為主的滯留時間 7.52 分鐘的化合物 (52 mg)。使所獲得的化合物溶解到甲醇中, 利用使用大賽璐公司製造的 CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm×25 cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 巴、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取 7 mg/500 μL (甲醇), 獲得隨後溶出的滯留時間 7.18 分鐘的標題化合物 (31.3 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.28 - 0.37 (m, 1H), 0.45 - 0.52 (m, 1H), 0.53 - 0.58 (m, 1H), 0.60 - 0.68 (m, 1H), 0.78 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 1.20 - 1.27 (m, 2H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.46 - 1.52 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.81 - 1.88 (m, 1H), 2.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.3, 1.1 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.24 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (brs, 1H), 3.86 - 3.91 (m, 1H), 4.65 - 4.76 (m, 1H), 5.10 (dt, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 5.14 - 5.24 (m, 1H), 6.92 - 7.02 (m, 1H), 8.14 (s, 2H).

MS (ESI) m/z: 418[M+H]⁺

(分析條件) 使用大賽璐公司製造的 CHIRALPAK (註冊商標) IA (0.46 cm×15 cm) 的層析法 (流動相 乙醇: 己烷 (20:80), 40°C, 流

速：1 mL/分鐘，檢測：UV（254 nm））

（分析結果）標題化合物的滯留時間為4.91分鐘，光學純度為> 99%ee。

【0054】 (R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺的單晶的製備及X射線晶體結構分析

使實施方式1中所獲得的標題化合物（2.97 mg）溶解到甲醇（1 mL）中。將其中500 μ L加入小玻璃瓶中，輕輕地合上蓋子（溶劑蒸發法）。1天後，在小玻璃瓶中獲得標題化合物的單晶。針對所獲得的單晶，在以下的條件下進行X射線晶體結構分析。將標題化合物的X射線晶體結構示於圖1。

分析機器：XtaLAB PRO P200 MM007HF（日本理學（Rigaku））

軟體：CrysAlisPro（理學牛津衍射）

X射線：多層鏡單色Cu-K α （40 kV/30 mA）

測定法： ω 軸振盪法

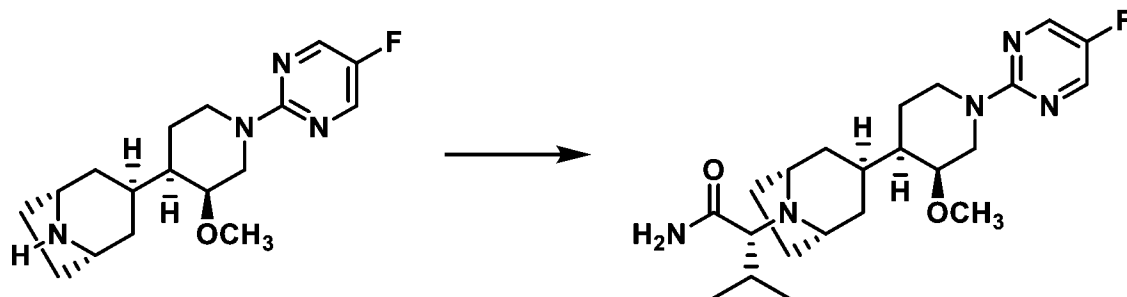
相機長度：35 mm

測定溫度：-170°C

【0055】 此外，實施方式1中所合成的(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺的IUPAC名係(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺。

【0056】 實施方式2

(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基丁醯胺之合成



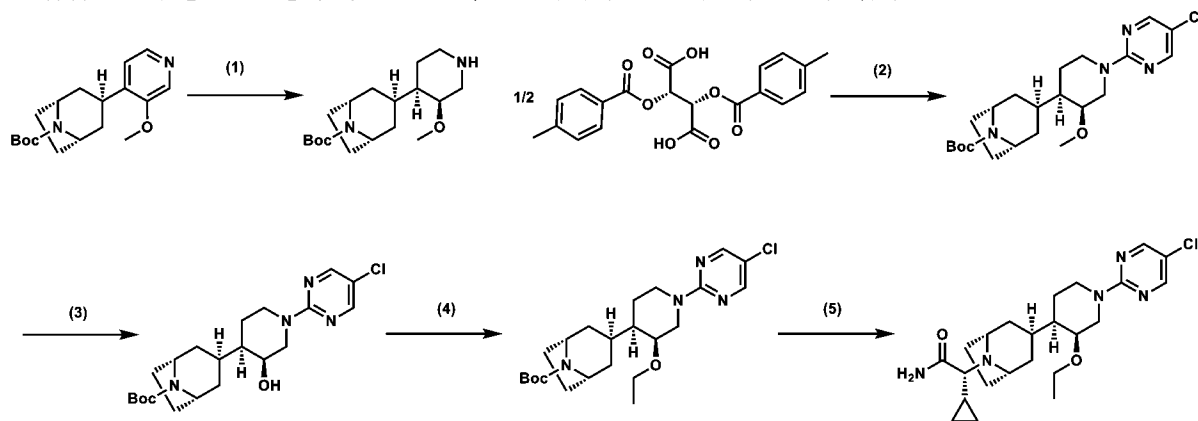
向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷 (290 mg, 0.905 mmol) 的乙腈 (8.00 mL) 溶液中加入(R)-2-溴-3-甲基丁醯胺 (326 mg, 1.81 mmol)、碳酸鉀 (590 mg, 1.81 mmol)、及氧化銀 (419 mg, 1.81 mmol)，並在室溫下攪拌40小時。將反應液進行矽膠過濾，將殘渣利用20%甲醇/乙酸乙酯洗淨。將所獲得的濾液在減壓下進行濃縮。使殘渣溶解到甲醇 (5 mL) 中，供到 Waters Porapak Rxn (註冊商標) CX (塊狀, 4 g) 上。將固相利用甲醇 (40 mL) 洗淨後，將產物利用胺水 (2N 甲醇溶液, 40 mL) 洗脫，將溶出液在減壓下進行濃縮。利用使用大賽璐公司製造 CHIRALPAK (註冊商標) IG/SFC (2 cm×25 cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (80:20)、120 巴、40°C、流速: 70 mL/分鐘) 每次各分取 5 mg 的殘渣，獲得滯留時間 4.41 分鐘的標題化合物 (154 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 - 1.56 (m, 8H), 1.75 (td, J = 10.8, 6.1 Hz, 3H), 1.86 - 2.10 (m, 2H), 2.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.27 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.33 - 3.46 (m, 2H), 4.70 (dt, J = 13.3, 2.2 Hz, 1H), 5.06 - 5.16 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 6.79 (brd, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 421[M+H]⁺

【0057】 實施方式3

(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘓啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺之合成



【0058】 (1) (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 半(2S,3S)-2,3-雙((4-甲基苯甲醯基)氧基)丁二酸酯之合成

將(1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (20 g, 62.8 mmol) 和10%鈀碳 (川研精細化學製造的AD型, 約50%含水晶, 6 g) 之乙酸 (160 mL) 混合物在氫氣環境下以70°C徹夜攪拌。利用過濾將鈀碳去除, 利用甲醇 (10倍量) 洗淨後, 將濾液濃縮至大約2倍量。向所獲得的濃縮液中加入乙酸異丙酯 (15倍量) 及正庚烷 (3倍量) 後, 利用48%氫氧化鈉水溶液 (54.7 mL) 洗淨。加入正庚烷 (100 mL) 並利用水 (5倍量) 洗淨後, 濃縮至大約5倍量。向所獲得的濃縮液中加入乙酸異丙酯 (5倍量), 濃縮至大約5倍量, 將此共沸操作反復進行2次, 由此獲得作為乙酸異丙酯溶液的(1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (15.1 g)。

向所獲得的(1R,3s,5S)-3-(3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛

烷-8-甲酸三級丁酯（7.55 g，23.3 mmol）和(+)-二新戊醯-D-酒石酸（1.85 g，5.82 mmol）的乙酸異丙酯（151 mL）、乙腈（30.2 mL）及甲醇（38 mL）溶液中加入(-)-二-對甲苯醯-L-酒石酸（2.70 g，6.98 mmol），在室溫下攪拌3天而獲得固體。

濾出所獲得的固體後，利用乙酸異丙酯和乙腈的混合溶液（9/1）將固體洗淨。將所獲得的母液濃縮至10倍量，加入乙酸異丙酯（10倍量）、5N氫氧化鈉水溶液（4.65 ml，23.269 mmol）及水（4倍量）。將水層去除後，利用水（4倍量）洗淨。濃縮至5倍量後，加入乙酸異丙酯（10倍量），共沸到5倍量，向(+)-二新戊醯-D-酒石酸（1.852 g，5.817 mmol）之甲醇（38 mL）、乙腈（30.2 mL）及乙酸異丙酯（151 mL）溶液中加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（3.15 g，8.144 mmol），在室溫下徹夜攪拌。加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（0.05當量）和乙酸異丙酯（10倍量）。藉由濃縮、利用氫氧化鈉進行的中和、利用純水進行的洗淨來回收全部，向(+)-二新戊醯-D-酒石酸（0.2當量）之乙酸異丙酯（151 mL）、乙腈（30.2 mL）及甲醇（38 mL）溶液中加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（3.15 g，8.144 mmol），在室溫下徹夜攪拌。向反應混合物中加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（0.05當量），在室溫下攪拌4小時。向反應混合物中加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（0.025當量）及乙酸異丙酯（10倍量），在室溫下徹夜攪拌。藉由濃縮、利用氫氧化鈉進行的中和、利用純水進行的洗淨來回收全部，向(+)-二新戊醯-D-酒石酸（0.2當量）的乙酸異丙酯（151 mL）、乙腈（30.2 mL）及甲醇（38 mL）溶液中加入(+)-二-對甲苯醯-D-酒石酸（3.15 g，8.14 mmol），在室溫下徹夜攪拌。加入乙酸異丙酯（10倍量）。7小時後，濾出所產生的固體，利用乙

酸異丙酯洗淨，由此獲得標題化合物（3.45 g）。

（分析條件）使用大賽璐公司製造CHIRALPAK（註冊商標）IA（0.46 cm×25 cm）的層析法（流動相 乙醇：正己烷（20：80），40°C，流速：1.0 mL/分鐘，檢測：UV（254 nm））

（分析結果）標題化合物的滯留時間為8.52分鐘，光學純度為99.2%ee。

【0059】（2）(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

將2,5-二氯嘧啶（288 mg，1.93 mmol）、(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯三級丁酯 半(2S,3S)-2,3-雙((4-甲基苯甲醯基)氧基)丁二酸酯（500 mg，0.966 mmol）和碳酸鉀（267 mg，1.93 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（10 mL）在80°C下攪拌24小時。冷卻至室溫後，加入水，利用乙酸乙酯萃取3次。收集有機層並進行濃縮。利用柱層析法（矽膠，10-100%乙酸乙酯/正庚烷）將所獲得的殘渣進行純化，獲得標題化合物（368 mg）。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.24 - 1.27 (m, 2H), 1.41 - 1.49 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.61 (brs, 4H), 1.82 - 1.98 (m, 4H), 2.68 (d, J = 14.04 Hz, 1H), 2.75 (td, J = 12.91, 3.17 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (brs, 1H), 4.11 - 4.32 (m, 2H), 4.68 - 4.80 (m, 1H), 5.12 (dt, J = 14.27, 2.61 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H).

【0060】（3）(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

將(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-

氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（300 mg，0.687 mmol）和48%氫溴酸（5 mL）的混合物在室溫下攪拌20分鐘後，在100°C下加熱2.5小時。其後在室溫下徹夜攪拌，將所獲得的反應混合物在減壓下進行濃縮。向所獲得的殘渣中加入四氫呋喃（10 mL）及飽和碳酸氫鈉水溶液，在室溫下向其中加入二碳酸二三級丁酯（165 mg，0.755 mmol）。利用UPLC確認到反應結束後，加入乙酸乙酯和水，將有機層分離。利用乙酸乙酯再次將水層萃取，和首先獲得的有機層合併，利用無水硫酸鈉進行乾燥，在減壓下進行濃縮。利用10%乙酸乙酯/正庚烷的混合溶劑洗淨所獲得的殘渣，獲得標題化合物（226 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 - 1.34 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.59 - 1.72 (m, 6H), 1.75 - 1.97 (m, 4H), 2.70 - 2.83 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 14.04, 0.91$ Hz, 1H), 3.97 - 4.03 (m, 1H), 4.09 - 4.34 (m, 2H), 4.68 - 4.79 (m, 1H), 4.81 - 4.91 (m, 1H), 8.18 (s, 2H). MS (ESI) m/z : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0061】（4）(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯之合成

在冰浴冷卻下向(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-羥基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯（50 mg，0.118 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（1 mL）溶液中加入氫化鈉（60%，分散在液態石蠟中，7.09 mg，0.177 mmol）。攪拌30分鐘後，加入碘乙烷（0.019 mL，0.236 mmol），在室溫下攪拌16小時。向反應液中加入水和乙酸乙酯後，將有機層分離並濃縮。利用柱層析法（矽膠，1-20%乙酸乙酯/正庚烷）對所獲得的殘渣進行純化，而獲得標題化合物（42.5 mg）。

MS (ESI) m/z : 451[M+H]⁺

【0062】 (5) (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺之合成

利用三氟乙酸 (1 mL) 對(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯 (42.5 mg, 0.094 mmol) 進行30分鐘處理後，進行濃縮。使所獲得的殘渣溶解到甲醇中，供到Waters Porapak Rxn (註冊商標) CX (0.4 g) 上。利用甲醇 (6 mL) 將固相洗淨後，利用胺水 (2 mol/L 甲醇溶液, 6 mL) 將產物洗脫，將溶出液在減壓下濃縮。將所獲得的殘渣、藉由和製造例5相同的操作獲得的(S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺 (51.6 mg, 0.188 mmol)、碳酸鉀 (26.0 mg, 0.188 mmol) 及乙腈 (2 mL) 的混合物在室溫下攪拌17天。使用乙腈 (3 mL) 將反應混合物進行過濾，利用使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK (註冊商標) IA/SFC (3 cm×25 cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (75:25)、120 巴、40°C、流速: 100 mL/分鐘) 每次各分取500 μL的所獲得的濾液，獲得滯留時間7.55分鐘的標題化合物 (22.2 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.26 - 0.38 (m, 1H), 0.40 - 0.58 (m, 2H), 0.59 - 0.68 (m, 1H), 0.71 - 0.83 (m, 1H), 0.98 - 1.92 (m, 12H), 1.04 (t, J = 7.02 Hz, 3H), 2.07 (brd, J = 9.06 Hz, 1H), 2.61 - 2.81 (m, 2H), 3.13 - 3.30 (m, 2H), 3.45 (brs, 1H), 3.61 - 3.75 (m, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 4.66 - 4.76 (m, 1H), 4.93 - 5.11 (m, 1H), 5.17 - 5.32 (m, 1H), 6.90 - 7.03 (m, 1H), 8.16 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 448[M+H]⁺

(分析條件) 使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK (註冊商標) IA-3 (0.46 cm×25 cm) 的超臨界流體層析法 (流動相 CO₂: 甲醇 (80:20), 40°C, 流速: 1.2 mL/分鐘, 檢測: UV (257 nm))

(分析結果) 標題化合物的滯留時間為2.19分鐘, 光學純度為>99.9%ee。

【0063】 (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺的單晶的製備及X射線晶體結構分析

使實施方式3中所獲得的標題化合物 (1.37 mg) 溶解到乙腈 (600 μL) 中。將其中200 μL加入小玻璃瓶, 輕輕地合上蓋子 (溶劑蒸發法)。1天後, 在小玻璃瓶中獲得標題化合物的單晶 (加成2分子乙腈後所得的二聚物的結晶)。針對所獲得的單晶, 在以下的條件下進行X射線晶體結構分析。將標題化合物的X射線晶體結構示於圖2。

分析機器: XtaLAB PRO P200 MM007HF (日本理學)

軟體: CrysAlisPro (理學牛津衍射)

X射線: 多層鏡單色Cu-Kα (40 kV/30 mA)

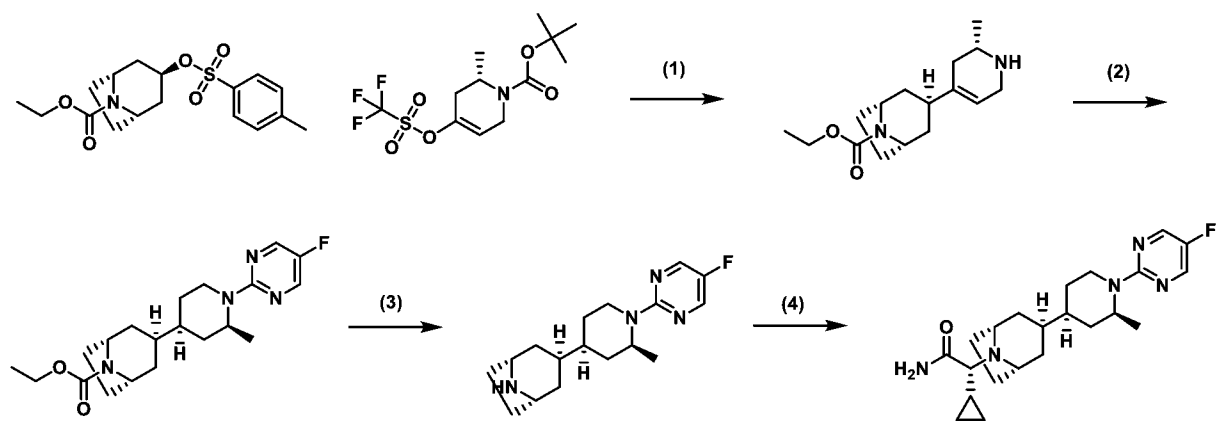
測定法: ω軸振盪法

相機長度: 35 mm

測定溫度: -170°C

【0064】 實施方式4

(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之合成



【0065】 (1) (1R,3s,5S)-3-((S)-2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯之合成

在13 mm螺旋蓋試驗管中加入(1R,3s,5S)-3-(甲苯磺醯氧基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯 (CAS No.2236076-85-8) (200 mg, 0.566 mmol)、溴化鎳(II)乙二醇二甲基醚錯合物(17.5 mg, 0.057 mmol)、4,4-二-三級丁基-2,2-二吡啶(15.2 mg, 0.057 mmol)、碘化鉀(94.0 mg, 0.566 mmol)及錳(62.2 mg, 1.13 mmol)。然後，在氮氣氣流下加入(S)-2-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(CAS No.876922-74-6) (195 mg, 0.566 mmol)的N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)溶液及4-乙基吡啶(0.064 mL, 0.566 mmol)。在氮氣環境下，在80°C下將所獲得的混合物攪拌12.5小時。冷卻到室溫後，利用乙酸乙酯進行稀釋。利用棉塞過濾將不溶物去除，利用水及乙酸乙酯分配溶出物。分取水層，利用乙酸乙酯萃取。合併有機層，利用水洗淨3次，在減壓下進行濃縮，獲得作為粗產物的偶合反應產物。

向所獲得的粗產物的二氯甲烷(4.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(1.0 mL)，在室溫下攪拌1小時。藉由向反應混合物吹送氮氣而蒸餾去除溶劑，將殘渣利用甲醇稀釋。將所獲得的甲醇溶液供到Waters PoraPak Rxn (註冊商標) CX (20cc (2 g) 墨水匣)上。利用甲醇(20.0 mL)洗淨

固相後，利用胺水（2N甲醇溶液，20 mL）使其溶出。藉由將溶出液在減壓下進行濃縮而獲得標題化合物的粗產物（120 mg）。

MS (ESI) m/z : 279[M+H]⁺

【0066】 (2) (1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯之合成

將(1R,3s,5S)-3-((S)-2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯（120 mg，0.431 mmol）、10%鈀碳（NE Chemcat股份有限公司，48.47%含水量，183 mg，0.083 mmol）及甲醇（4.0 mL）的混合物在氫氣環境下攪拌6.5小時。將不溶物利用矽藻土（註冊商標）過濾去除，在減壓下進行濃縮，由此獲得作為順式反式混合物的還原體（113 mg）。

MS (ESI) m/z : 281[M+H]⁺

將所獲得的還原體（113 mg）、2-氯-5-氟嘧啶（0.048 mL，0.517 mmol）、碳酸銨（281 mg，0.862 mmol）及N,N-二甲基乙醯胺（2.0 mL）的混合物在100°C下攪拌8小時。將混合物利用柱層析法（矽膠，0-30%乙酸乙酯/正庚烷）進行純化，獲得作為順式反式混合物的標題化合物（82.0 mg）。

MS (ESI) m/z : 377[M+H]⁺

（分析條件）使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK（註冊商標）IF-3（3.0 mm×50 mm）的超臨界流體層析法（流動相 CO₂：甲醇（70：30），40°C，流速：1.2 mL/分鐘，檢測：UV（210-400 nm））

（分析結果）標題化合物的滯留時間為1.02分鐘，反式體的滯留時間為1.23分鐘。順式：反式為4：5（峰面積比），光學純度為>99%ee。

利用使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK（註冊商標）IF/SFC（3 cm×25 cm）的超臨界流體層析法（流動相 CO₂：甲醇（70：30）、120 巴、40°C、流速：100 mL/分鐘）每次各分取10 mg的所獲得的順式反式混合物，獲得首先溶出的滯留時間5.55分鐘的標題化合物（34.0 mg）。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.17 (d, J = 6.34 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.25 Hz, 3H), 1.19 - 2.02 (m, 14H), 3.09 (ddd, J = 13.70, 10.99, 5.66 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 4.17 - 4.30 (m, 3H), 4.34 (dd, J = 13.59, 7.25 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 377[M+H]⁺

（分析條件）使用大賽璐公司製造的CHIRALPAK（註冊商標）IF-3（3.0 mm×50 mm）的超臨界流體層析法（流動相 CO₂：甲醇（70：30），40°C，流速：1.2 mL/分鐘，檢測：UV（245 nm））

（分析結果）標題化合物的滯留時間為1.02分鐘，順式：反式為> 99：1，光學純度為> 99%ee。

【0067】（3）(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷之合成

將(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯（34 mg，0.09 mmol）和48%氫溴酸（2.0 mL）的混合物在100°C下攪拌1小時。在0°C下向反應混合物中加入5N氫氧化鈉水溶液以進行中和。將混合物利用二氯甲烷萃取3次，將有機層利用無水硫酸鎂進行乾燥，在減壓下進行濃縮，由此獲得標題化合物（21.7 mg）。

MS (ESI) m/z : 305[M+H]⁺

【0068】 (4) (R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺之合成

在室溫下，將(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷 (5.00 mg, 0.016 mmol)、碳酸鉀 (4.54 mg, 0.033 mmol)、(S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺 (8.24 mg, 0.033 mmol) 及乙腈 (1.0 mL) 的混合物在室溫下攪拌7天。向反應混合物中加入碳酸鉀 (4.54 mg, 0.033 mmol) 及(S)-2-溴-2-環丙基乙醯胺 (8.24 mg, 0.033 mmol)，進一步在室溫下攪拌3天。向反應混合物中加入氯化銨水溶液而使反應終止。將混合物利用乙酸乙酯進行萃取，利用水洗淨有機層，在減壓下進行濃縮，由此獲得粗產物。

將所獲得的粗產物利用甲醇進行稀釋，供到Waters PoraPak Rxn (註冊商標) CX (6cc (400 mg) 墨水匣) 上。利用甲醇 (6.0 mL) 洗淨固相後，利用胺水 (2N甲醇溶液, 6 mL) 使固相溶出。將溶出液在減壓下進行濃縮，利用薄層層析法 (NH, 二氯甲烷) 對所獲得的殘渣進行純化，由此獲得標題化合物 (3.74 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.25 - 0.36 (m, 1H), 0.39 - 0.51 (m, 1H), 0.51 - 0.59 (m, 1H), 0.59 - 0.70 (m, 1H), 0.70 - 0.84 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.34$ Hz, 3H), 1.21 - 1.55 (m, 9H), 1.61 - 1.95 (m, 5H), 2.04 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J = 13.70, 10.99, 5.21$ Hz, 1H), 3.15 - 3.28 (m, 1H), 3.80 - 3.94 (m, 1H), 4.17 - 4.29 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 13.59, 7.25$ Hz, 1H), 5.18 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 8.14 (s, 2H).

MS (ESI) m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0069】 (R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-

基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺的單晶的製備及X射線晶體結構分析

使實施方式4中所獲得的標題化合物 (0.81 mg) 溶解到甲醇 (600 μ L) 中。將裝有其中200 μ L的小玻璃瓶緩慢地放入較該小玻璃瓶大1號且裝有三級丁基甲醚2 mL的小玻璃瓶中，合上蓋子 (蒸氣擴散法)。12天後，在小玻璃瓶中獲得標題化合物的單晶。針對所獲得的單晶，在以下條件下進行X射線晶體結構分析。將標題化合物的X射線晶體結構示於圖3。

分析機器：XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Japan)

軟體：CrysAlisPro (理學牛津衍射)

X射線：多層鏡單色Cu-K α (40 kV/30 mA)

測定法： ω 軸振盪法

相機長度：35 mm

測定溫度：-170°C

【0070】 藥理試驗例

使用實施方式1~4的化合物，進行以下的藥理試驗。

【0071】 試驗例1-1 對於OX1R及OX2R的激動活性評價

將強制表現hOX1R、hOX2R的人胚胎腎細胞293 (HEK293, Human Embryonic Kidney cells 293) 細胞以每孔有10,000個的方式接種到384孔微量板 (Greiner公司) 的各孔中，在添加有10%FBS (賽默飛世爾科技公司) 及1%青黴素-鏈黴素 (富士膠片和光純藥公司) 的高糖DMEM (富士膠片和光純藥公司) 中培養24小時。去除培養基後，添加包含鈣4染料 (Molecular Devices公司) 及2.5 mM 丙磺舒 (西格瑪奧德里奇公司) 的分析用緩衝液 (20 mM HEPES (西格瑪奧德里奇公司)、

漢克氏（Hank's）平衡鹽溶液（吉布柯公司）、0.1%BSA（西格瑪奧德里奇公司）、0.1%普朗尼克F-127（Biotium公司））40 μL，並培養60分鐘。進一步添加分析用緩衝液20 μL後，添加包含試驗化合物的分析用緩衝液20 μL而使反應開始。反應會使細胞內鈣離子濃度產生變化，此變化係藉由使用FDSS7000（浜松光子公司），測定由480 nm及540 nm的二波長激發獲得的螢光強度比作為螢光值而測得。此外，試驗化合物以10 mM溶解到DMSO中，並經分析用緩衝液稀釋，使得最終濃度從 $3\times10^{-10}\text{M}$ 變為 $1\times10^{-7}\text{M}$ （DMSO的最終濃度為0.1%）。將添加有不含化合物的緩衝液的孔的螢光值設為0%，將添加有OX-A（肽研究所公司）10 nM的孔的螢光值設為100%而算出，根據添加有各種濃度的試驗化合物時的螢光值，求出50%激動作用濃度（EC50值）。表1中示出各化合物的激動活性值。

【0072】 [表1]

實施方式編號	hOX1R EC50 (nM)	hOX2R EC50 (nM)
1	> 100	0.99
2	> 100	3.08

【0073】 試驗例1-2 對於OX1R及OX2R的激動活性評價

將強制表現hOX1R、hOX2R的人胚胎腎細胞293（HEK293）細胞以每孔有10,000個的方式接種到384孔微量板（Greiner公司）的各孔中，在添加有10%FBS（賽默飛世爾科技公司）及1%青黴素-鏈黴素（富士膠片和光純藥公司）的高糖DMEM（富士膠片和光純藥公司）中培養1天。去除培養基後，添加包含鈣4染料（Molecular Devices公司）及2.5 mM 丙磺舒（西格瑪奧德里奇公司）的分析用緩衝液（20 mM HEPES（西格瑪奧德里奇公司）、漢克氏平衡鹽溶液（吉布柯公司）、0.1% BSA（西格瑪奧德里奇公司）、0.1%普朗尼克F-127（Biotium公司））30 μL，並培

養60分鐘。添加包含試驗化合物的分析用緩衝液30 μL而使反應開始。反應會使細胞內鈣離子濃度產生變化，此變化係藉由使用FDSS7000（浜松光子公司），測定由480 nm及540 nm的二波長激發獲得的螢光強度比作為螢光值而測得。此外，試驗化合物以10 mM溶解到DMSO中，並經分析用緩衝液稀釋，使得最終濃度從 3×10^{-11} M變為 1×10^{-5} M（DMSO的最終濃度為0.1%）。將添加有不含化合物的緩衝液的孔的螢光值設為0%，將添加有OX-A（肽研究所公司）10 nM的孔的螢光值設為100%而算出，根據添加有各種濃度的試驗化合物時的螢光值，求出50%激動作用濃度（EC50值）。表2中示出各化合物的激動活性值。

【0074】 [表2]

實施方式編號	hOX1R EC50 (nM)	hOX2R EC50 (nM)
1	4700	2.3
3	1400	4.3
4	3900	4.4

【0075】 試驗例2 關於自發運動量的增加

小鼠的運動量的增加和清醒時間的增加、體溫的上升、心血管系統參數的增強等一樣，均為清醒作用的一個指標。在該試驗例中，藉由測定小鼠的自發運動量來評價清醒作用。實驗中使用雄性C57BL/6NCr1小鼠（18-19週齡，Charles River Laboratories Japan公司，每組各4例）。自發運動量係藉由如下方式測得：使用運動量測定裝置（VersaMax曠場，AccuScan Instrument公司）從測定籠的側部照射紅外線，對小鼠藉由照射線的次數進行測定。將小鼠放入測定籠中，使小鼠適應3小時後，口服投予化合物（10 mg/kg）。自發運動量是在投予後2小時進行測定。在試驗化合物投予組中，將試驗化合物溶解到包含5%（v/v）DMSO及5%（v/v）Kolliphor（注冊商標）EL的0.1 mol/L鹽酸中而獲得溶液，將所

獲得的溶液投予於小鼠。在對照組中，僅將不含試驗化合物的該溶劑投予於小鼠。

【0076】 將結果示於表3。關於自發運動量，將對照組的自發運動量設為100%時，以%表示試驗化合物投予組的自發運動量。

【0077】 [表3]

試驗化合物	自發運動量 (相對於對照組%)
溶劑	100
實施方式1	865
實施方式2	253

【0078】 根據表3表明，本發明之化合物使得小鼠的自發運動量增強。即，表明本發明之化合物具有清醒效果。

【0079】 試驗例3 在暗期向野生型小鼠口服投予本發明化合物所帶來的清醒效果

實驗動物係使用C57BL/6系統的野生型（WT）雄性小鼠。在異氟醚麻醉下，對13週齡的小鼠進行腦波及肌電圖測定用電極置入手術。手術後，使小鼠適應照明週期、實驗操作後，再測定腦波及肌電圖，將可以正常記錄腦波及肌電圖的小鼠供於實驗。在燈滅的30~15分鐘前口服投予使溶劑（0 mg/kg）或實施方式1的化合物溶解到溶劑中所獲得的溶液（1、3或10 mg/kg）。此外，溶劑使用包含5%（v/v）DMSO及5%（v/v）Kolliphor（注冊商標）EL的0.1 mol/L鹽酸溶液。腦波及肌電圖是從燈滅1小時前開始記錄約24小時。對於小鼠，設置2天以上的洗脫期並反復使用。所獲得的各小鼠的腦波及肌電圖數據是利用睡眠分析軟體（SleepSign；KISSEI COMTEC股份有限公司），每1epoch（10秒）判定為一次睡眠階段。每1例都測定燈滅後直到出現最初睡眠（從非快速眼

動睡眠（non-REM）開始到8epoch以上的睡眠）的時間（睡眠潛伏期）。將各投予組的例數設為16，在溶劑投予組（對照組）和實施方式1的化合物投予組間有關睡眠潛伏期的比較中，考慮同一個體和實驗次數的對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水準都設為兩側5%。

【0080】投予了溶劑及1、3及10 mg/kg的實施方式1的化合物的小鼠的睡眠潛伏期分別為0.23小時、0.28小時、0.44小時及2.07小時。另外，在3或10 mg/kg的實施方式1的化合物投予組中，和溶劑投予組相比，睡眠潛伏期明顯增加。即，當在小鼠活動期開始的明期（ZT12）口服投予實施方式1的化合物時，確認到睡眠潛伏期的延長具投予量依賴性。

【0081】試驗例4 由在暗期向食慾激素缺陷小鼠（食慾激素/共濟失調蛋白3小鼠）口服投予本發明化合物所帶來的清醒效果、及猝倒症樣行動抑制效果

實驗動物使用以C57BL/6系統作為遺傳背景的食慾激素/共濟失調蛋白3小鼠（orexin/ataxin-3 Tg/+（以下記為「Tg小鼠」）、Hara等人, Neuron [神經元], 30, 345-54, 2001），作為對照組，使用同窩仔的野生型小鼠（以下記為「WT小鼠」）。在異氟醚麻醉下對於12週齡（±2週）的小鼠進行腦波及肌電圖測定用電極置入手術。手術後，使小鼠適應照明週期、實驗操作後，再測定腦波及肌電圖，將可以正常記錄腦波及肌電圖的小鼠供於實驗。在燈滅的30~15分鐘前口服投予溶劑（0 mg/kg）或樣本（使實施方式1的化合物溶解到溶劑中所得的溶液；0.3、1、或3 mg/kg）。此外，溶劑使用包含5%（v/v）DMSO及5%（v/v）Kolliphor（注冊商標）EL的0.1 mol/L鹽酸溶液。腦波及肌電圖是從燈滅1小時前

開始記錄約24小時。對於小鼠，設置2天以上的洗脫期以重複使用。所獲得的各小鼠的腦波及肌電圖數據是利用睡眠分析軟體（SleepSign；KISSEI COMTEC股份有限公司），每1epoch（10秒）判定為一次睡眠階段，最多4小時。本實驗中的猝倒症樣症狀係指在連續4epoch以上的清醒狀態後立即出現快速眼動睡眠的現象（從清醒到快速眼動睡眠的直接過渡（DREM））。小鼠的DREM和人的猝倒症類似（Exp Neurol. 2009; 217: 46-54）。每1例都測定燈滅後直到出現最初睡眠（除DREM以外的連續8epoch以上的睡眠）的時間（睡眠潛伏期）及直到出現最初DREM的時間（DREM潛伏期）。關於例數，在溶劑投予組中為8例，在實施方式1的化合物投予組中為14例。在病情對照組和化合物投予組間有關睡眠潛伏期的比較中，考慮同一個體和實驗次數的對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水準都設為兩側5%。另外，在正常對照組和病情對照組間有關DREM潛伏期的比較中，考慮同一個體和實驗次數的對應關係來分析存活時間。在所述檢驗有意義的情況下的病情對照組和實施方式1的化合物投予組間的比較中，考慮同一個體和實驗次數的對應關係來分析存活時間後，進行Dunnet型多重比較檢驗，顯著性水準都設為兩側5%。

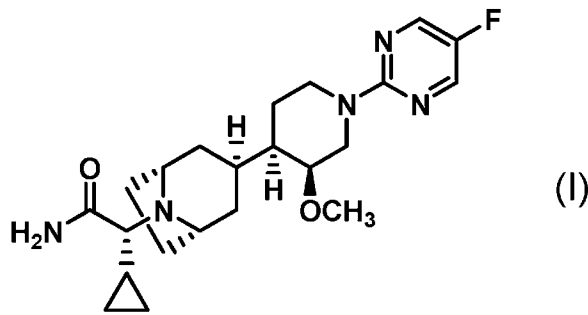
【0082】投予了溶劑及0.3、1及3 mg/kg的實施方式1的化合物的Tg小鼠的睡眠潛伏期分別為0.21小時、0.31小時、0.64小時、及2.42小時，在1及3 mg/kg的實施方式1的化合物投予組中，睡眠潛伏期明顯增加。即，當在小鼠活動期開始的明期（ZT12）口服投予實施方式1的化合物時，在食慾激素缺陷小鼠中確認到從1 mg/kg開始睡眠潛伏期延長，該睡眠潛伏期延長具投予量依賴性。

【0083】 WT小鼠在投予媒介物時DREM潛伏期為4.00小時。另一方面，Tg小鼠在投予溶劑及0.3、1及3 mg/kg的實施方式1的化合物體時DREM潛伏期分別為1.16小時、1.50小時、2.26小時及4.00小時，在0.3、1及3 mg/kg的實施方式1的化合物投予組中，和溶劑投予組相比，確認到DREM潛伏期的增加明顯且具投予量依賴性。即，藉由投予本發明之化合物，投予量依賴性地抑制了食慾激素缺陷小鼠所呈現的猝倒症樣症狀（DREM）。

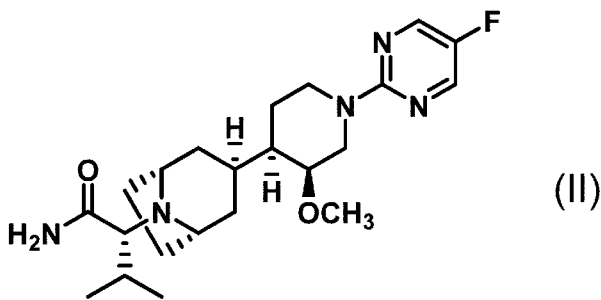
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

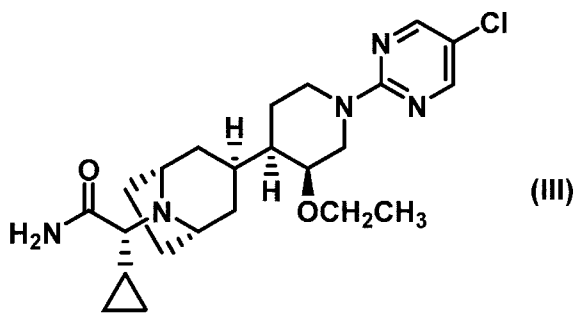
一種化合物或其藥劑學上允許的鹽，該化合物係選自由下述式（I）



所表示的(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺、
下述式（II）

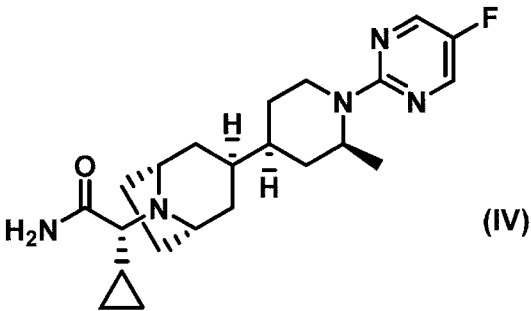


所表示的(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基丁醯胺、
下述式（III）



所表示的(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺、
及

下述式 (IV)

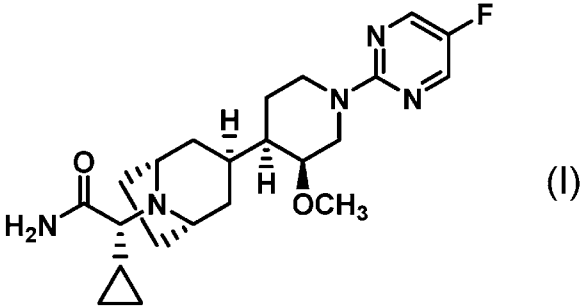


所表示的(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺

所組成之群組中的一種。

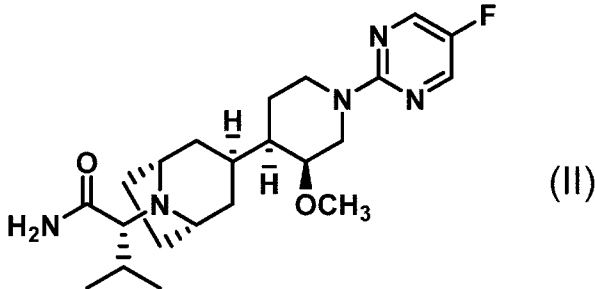
【請求項2】

一種(2R)-2-環丙基-2-{(1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基}乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (I) 表示，



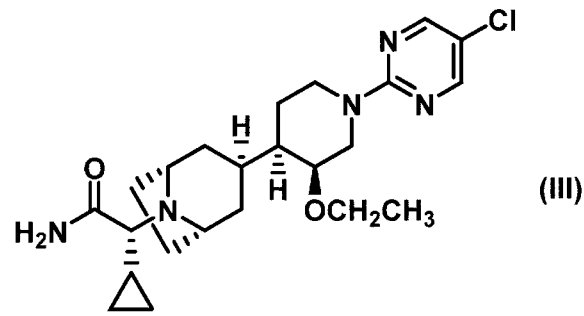
【請求項3】

一種(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-3-甲氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-3-甲基丁醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (II) 表示，



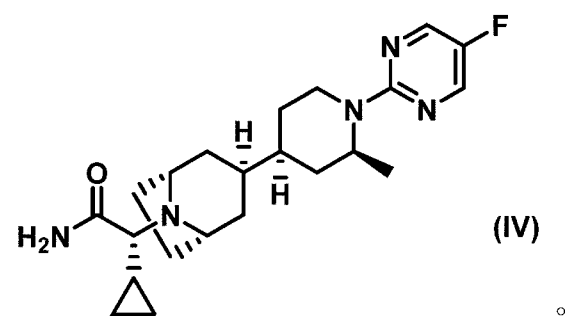
【請求項4】

一種(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-氯嘓啶-2-基)-3-乙氧基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-環丙基乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (III) 表示，

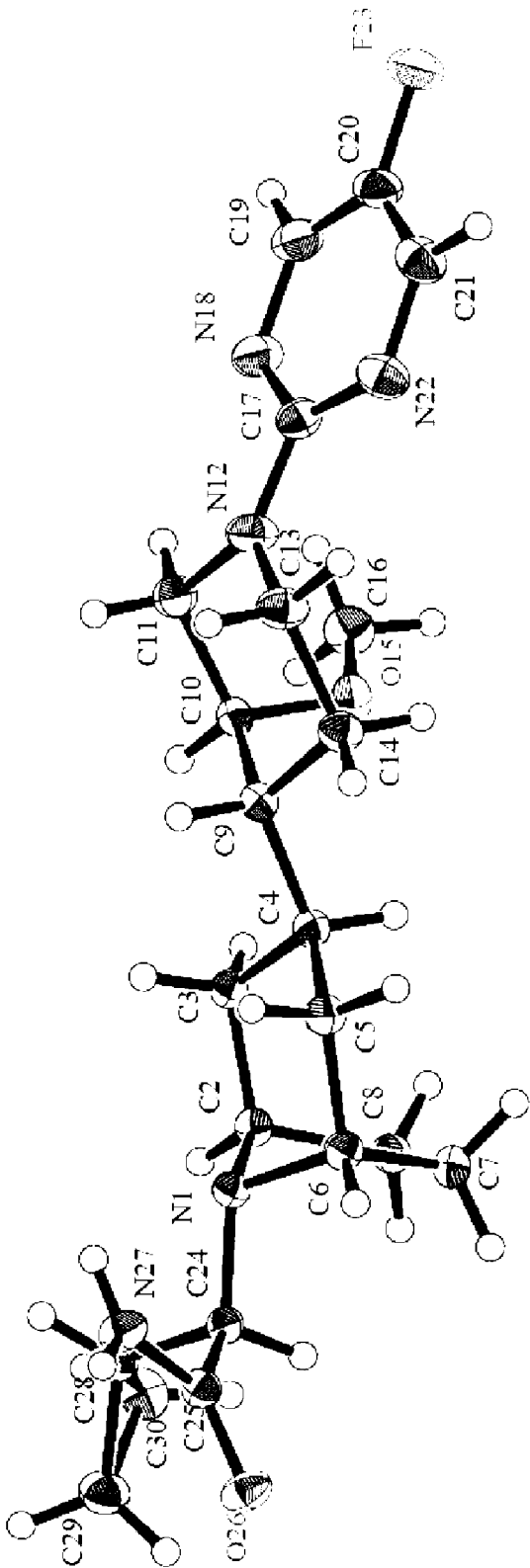


【請求項5】

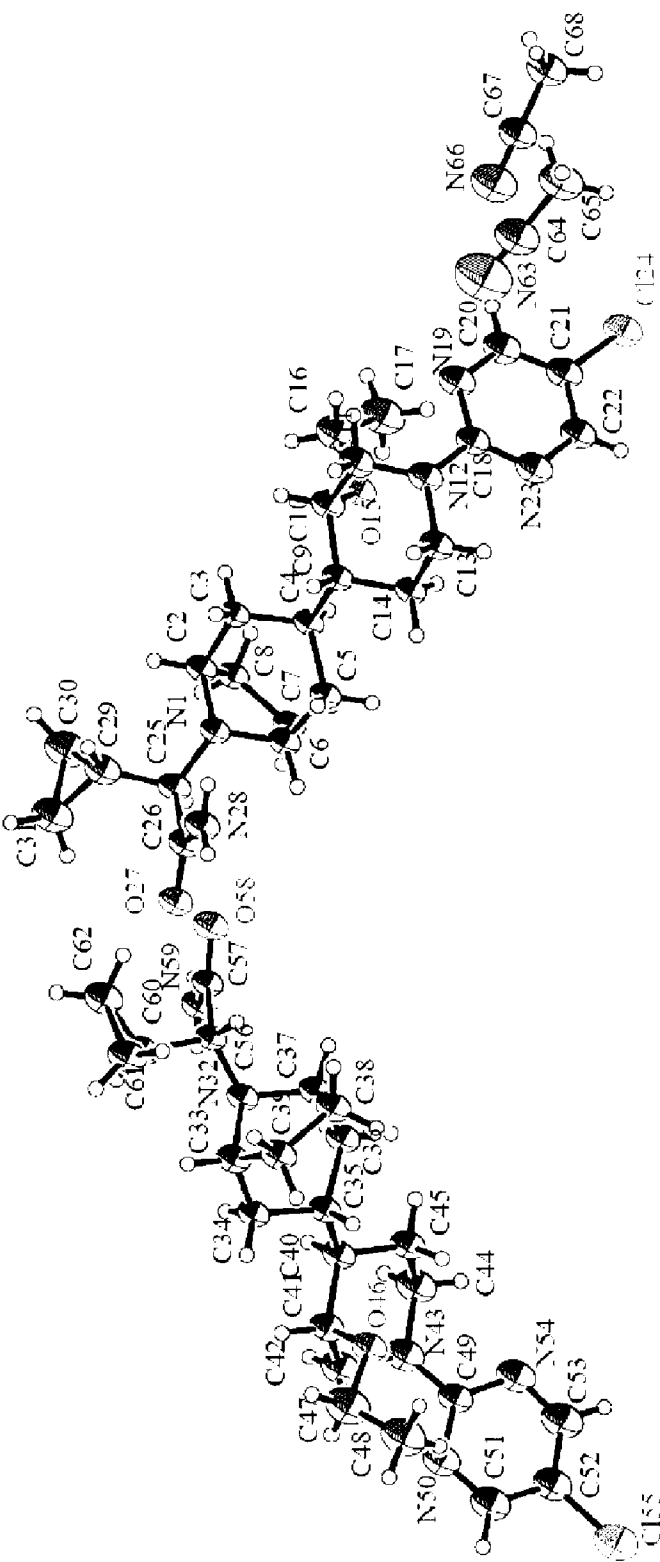
一種(R)-2-環丙基-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-氟嘓啶-2-基)-2-甲基哌啶-4-基)-8-氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)乙醯胺或其藥劑學上允許的鹽，該化合物以下述式 (IV) 表示，



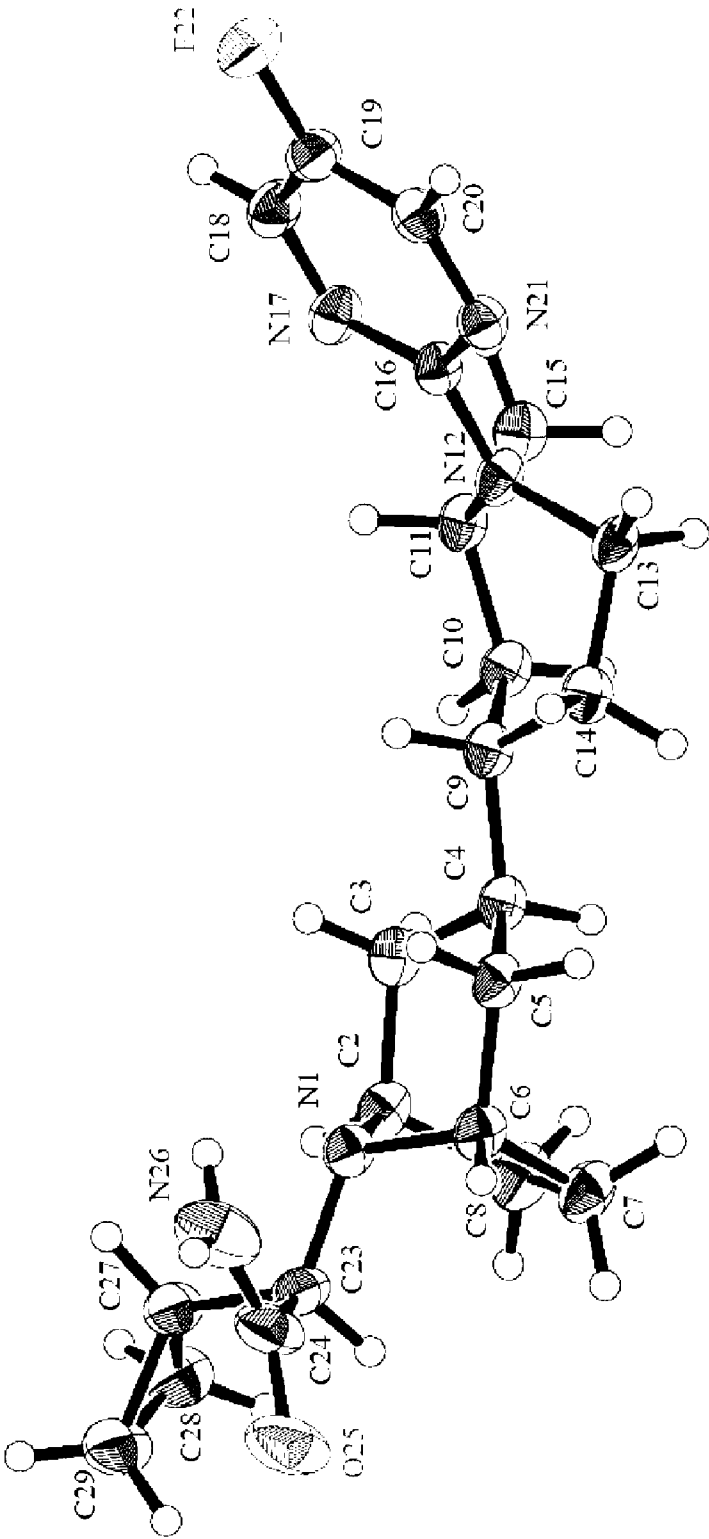
【發明圖式】



【圖 1】



【圖 2】



【圖 3】