



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129636** (13) **C2**
(51) МПК (2025.01)**C07D 451/02** (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)

A61P 25/00

A61P 43/00

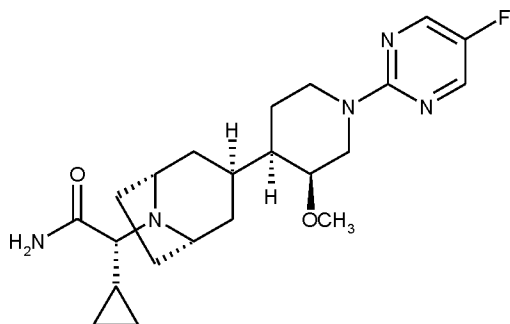
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2022 04882	(72) Винахідник(и):	Йосіда Ю (JP),
(22) Дата подання заявки:	15.07.2021		Кіта Йоїті (JP),
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	19.06.2025		Котаке Макото (JP),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2020-122864		Сорімати Кейіті (JP),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	17.07.2020	(73) Володілець (володільці):	Офуса Тосіюкі (JP),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	JP		Мотокі Такафумі (JP),
(41) Публікація відомостей про заяву:	26.07.2023, Бюл.№ 30	(74) Представник:	Асаба Таро (JP)
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	18.06.2025, Бюл.№ 25		Бондаренко Ольга Миколаївна,
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2021/026649, 15.07.2021	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	реєстр. №308
			WO 2005/028438 A1, 31.03.2005
			WO 2014/159591 A1, 02.10.2014
			WO 2006/045716 A1, 04.05.2006

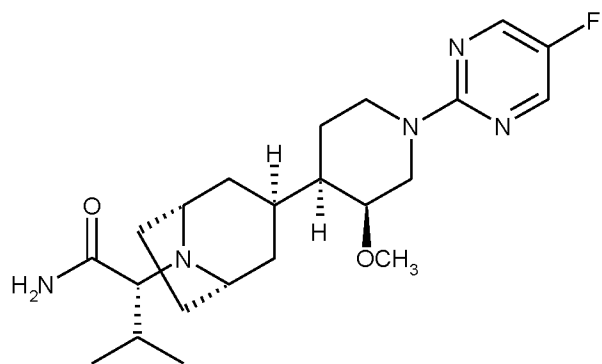
(54) ЗАМІЩЕНА ПІПЕРИДИНОВА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Представлені сполуки, що представлені наступними формулами (I), (II), (III) та (IV), які характеризуються активністю, яка активує орексиновий рецептор 2 типу, або їхні фармацевтично прийнятні солі.

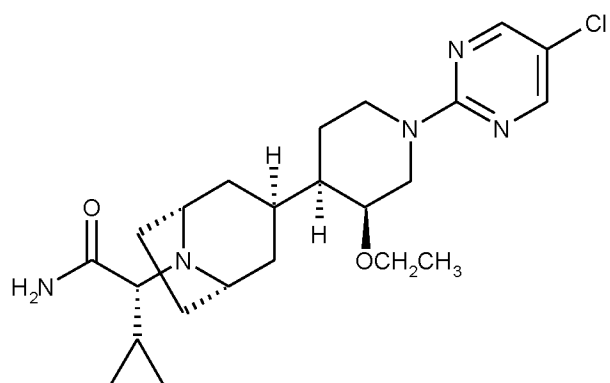


, (I)

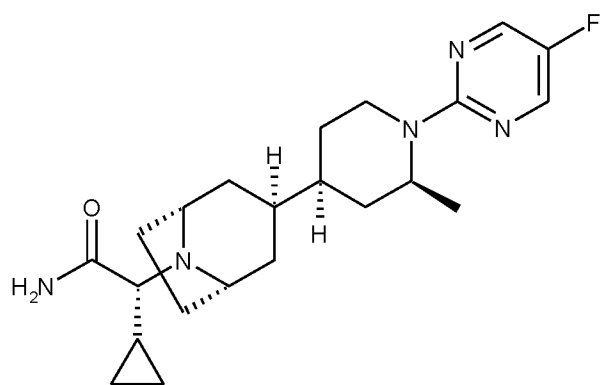
UA 129636 C2



, (II)



, (III)



(IV).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Даний винахід стосується заміщених піперидинових сполук, що характеризуються активністю, яка активує орексиновий рецептор 2 типу, та їх фармацевтично прийнятних солей, а також медичного застосування. Даний винахід додатково стосується лікарських засобів, що

5 містять сполуки як активні інгредієнти.

РІВЕНЬ ТЕХНИКИ

Орексин-А (ОХ-А) та орексин-В (ОХ-В), два типи внутрішньомозкових нейропептидів, що специфічно продукуються специфічними нейронами, локалізованими у зовнішньому полі гіпоталамуса головного мозку, були виявлені як ендogenous ліганди рецепторів орексину (PTL 1-4), які є сполученими з G білком рецепторами та присутні в основному в головному мозку (див. PTL 5 та NPL 1). Відомі два підтипи рецепторів орексину: рецептори ОХ₁ 1 підтипу (ОХ1R) та рецептори ОХ₂ 2 підтипу (ОХ2R). Було встановлено, що орексини сприяють розвитку харчової поведінки у щурів (NPL 1).

Повідомлялося, що мутація гена ОХ2R є однією з причин нарколепсії у собак (NPL 2), а у мишей з нокаутом орексину спостерігаються подібні до нарколепсії симптоми, дуже схожі на нарколепсію у людини або собаки (NPL 3). Дослідження з використанням трансгенних мишей із модифікованими нейронами орексину та двічі трансгенних мишей, одержаних шляхом схрещування цих мишей із трансгенними мишами, які характеризуються надекспресією орексину, показали, що симптоми, подібні до нарколепсії, які проявляються у разі модифікації нейронів орексину, усуваються шляхом постійної експресії орексину (NPL 4). Подібним чином, було виявлено, що інтрацеребровентрикулярне введення ОХ-А трансгенним мишам із модифікованими орексиновими нейронами пригнічує гальмівну дію, що подібна до катаплексії (афективної катаплексії), та покращує симптоми нарколепсії, наприклад, шляхом підвищення алертності (NPL 4). Дослідження на мишах з нокаутом ОХ2R також дозволяють припустити, що ОХ2R важливий для підтримки алертності (NPL 5). Також було висловлено припущення, що пошкодження орексинових нервів є причиною денної сонливості у пацієнтів із хворобою Паркінсона (NPL 6). Крім того, було висловлено припущення, що рівні концентрації ОХ-А у плазмі крові у пацієнтів із синдромом апное уві сні низький (NPL 7). Виходячи з цього, було висловлено припущення, що агоністи ОХ2R можуть служити як засоби лікування нарколепсії або терапевтичні засоби для лікування інших порушень сну, у яких спостерігається гіперсомнія (NPL 8).

Тому вважається, що сполуки з активністю, яка активує ОХ2R, можуть бути використані як терапевтичні засоби для лікування нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії, синдрому апное уві сні, станів порушеної свідомості, таких як кома, синдрому нарколепсії, що супроводжується подібними до нарколепсії симптомами, та синдрому гіперсомнії, що супроводжується денною гіперсомнією (наприклад, хвороба Паркінсона, синдром Гійєна-Барре та синдром Кляйне-Левіна).

ТАК-925, сполука з активністю, яка активує ОХ2R, увійшла у фазу I випробувань (внутрішньовенна інфузія) на здорових людях та пацієнтах з нарколепсією.

Перелік цитованої літератури

Патентні літературні джерела

[PTL 1] Публікація міжнародної заявки на патент № WO 1996/34877.

[PTL 2] Публікація заявки на патент Японії HEI № 10-327888, що не пройшла експертизу.

[PTL 3] Публікація заявки на патент Японії HEI № 10-327889, що не пройшла експертизу.

45 [PTL 4] Публікація заявки на патент Японії HEI № 11-178588, що не пройшла експертизу.

[PTL 5] Публікація заявки на патент Японії HEI № 10-229887, що не пройшла експертизу.

Непатентні літературні джерела

[NPL 1] Sakurai T. et al, Cell, 1998, 92, 573-585.

[NPL 2] Lin L. et al, Cell, 1999, 98, 365-376.

50 [NPL 3] Chemelli R.M. et al, Cell, 1999, 98, 437-451.

[NPL 4] Mieda M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 4649-4654.

[NPL 5] Willie J.T. et al, Neuron, 2003, 38, 715-730.

[NPL 6] Thannickal T.C. et al, Brain, 2007, 130, 1586-1595.

[NPL 7] Busquets X. et al, Respiration, 2004, 71, 575-579.

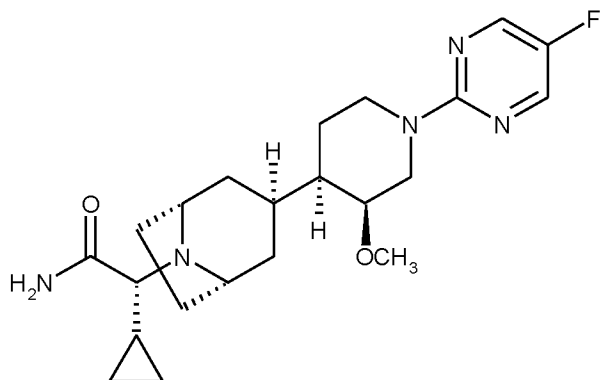
55 [NPL 8] Mieda M. et al, CNS Drugs, 2013, 27, 83-90.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Метою даного винаходу є забезпечення піперидинових сполук, що характеризуються активністю, яка активує орексиновий рецептор 2 типу, їх фармацевтично прийнятних солей та фармацевтичних композицій, що містять їх.

60 Зокрема, даний винахід стосується наступних пунктів 1-21.

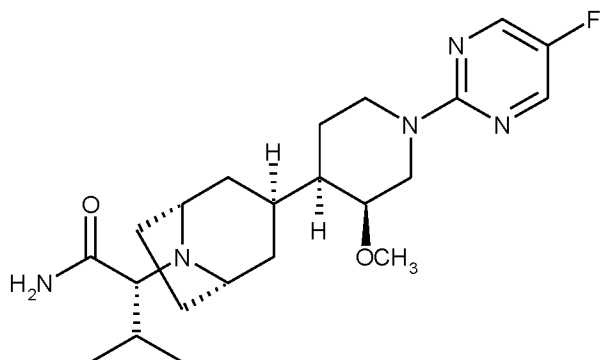
1. Сполука, вибрана із групи, що складається з (2R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представленого наступною формулою (I):



5

(I);

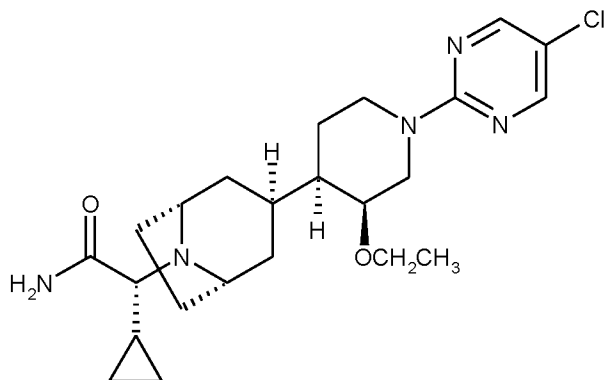
(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанаміду, представленого наступною формулою (II):



10

(II);

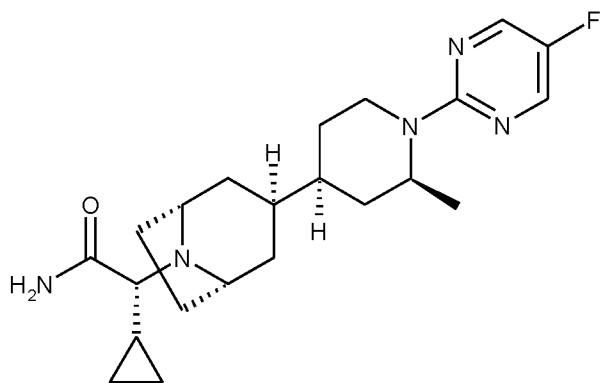
(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду, представленого наступною формулою (III):



15

(III);

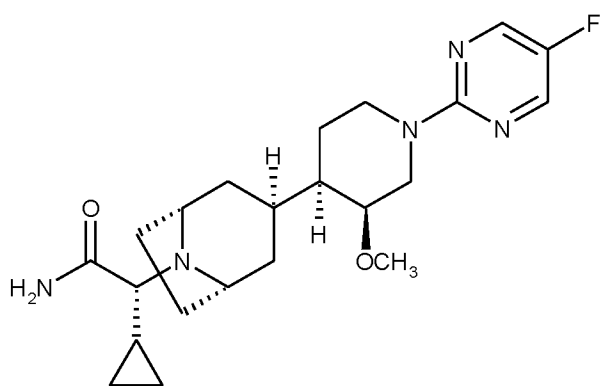
та (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представленого наступною формулою (IV):



(IV);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

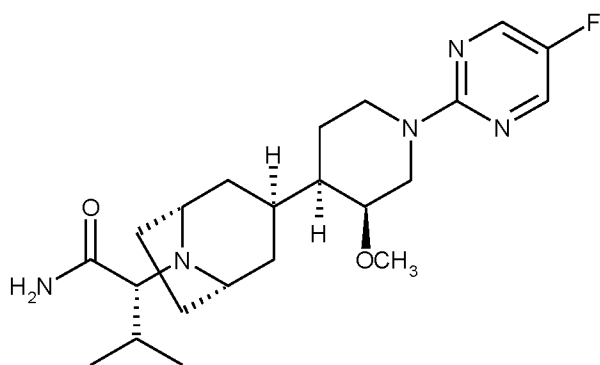
2. (2R)-2-Циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]ацетамід, представлений наступною формулою (I):



(I);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

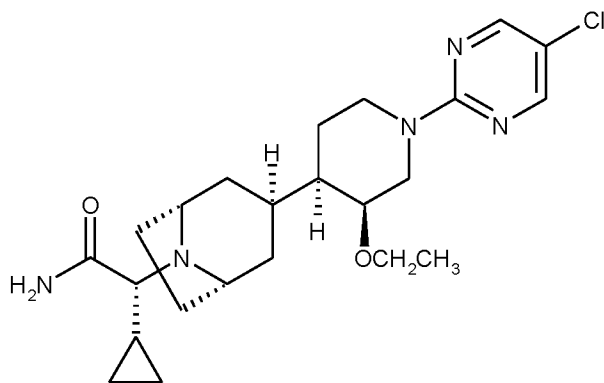
3. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанамід, представлений наступною формулою (II):



(II);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

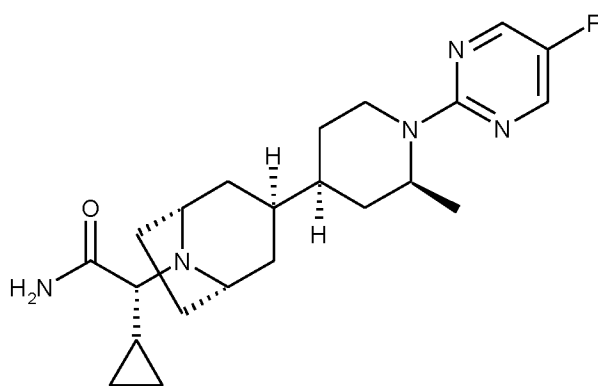
4. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-Хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетамід, представлений наступною формулою (III):



(III);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 5. (R)-2-Циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, представлений наступною формулою (IV):



(IV);

або його фармацевтично прийнятна сіль.

- 10 6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
7. Агоніст орексинового рецептора 2 типу, що передбачає сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
- 15 8. Терапевтичний засіб для лікування нарколепсії, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
9. Спосіб лікування нарколепсії, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
- 10 10. Спосіб активації орексинового рецептора 2 типу, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
- 20 11. Спосіб лікування нарколепсії, що включає введення суб'єкту сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
12. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування нарколепсії.
- 25 13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для застосування у лікуванні нарколепсії.
14. Терапевтичний засіб для лікування катаплексії, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
- 30 15. Спосіб лікування катаплексії, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.
16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для застосування у лікуванні катаплексії.
17. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування катаплексії.
- 35

18. Терапевтичний засіб для лікування синдрому гіперсомнії, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.

19. Спосіб лікування синдрому гіперсомнії, що включає введення суб'єкту фармакологічно ефективної дози сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище.

20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для застосування у лікуванні синдрому гіперсомнії.

21. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пунктів 1-5, описаних вище, для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування синдрому гіперсомнії.

Заміщені піперидинові сполуки, представлені формулами (I), (II), (III) та (IV) (які далі у даному документі називаються сполуками (I), (II), (III) та (IV)), або їх фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом характеризуються активністю, що активує орексиновий рецептор 2 типу, як показано у даних щодо активності у прикладах фармакологічних тестів, описаних нижче. Сполуки (I), (II), (III) та (IV) за даним винаходом характеризуються активністю, що активує орексиновий рецептор 2 типу, та можуть бути використані як терапевтичні засоби для лікування нарколепсії.

СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На фіг. 1 представлена діаграма ORTEP, яка демонструє результати кристалографічного аналізу за допомогою рентгенівських променів сполуки, одержаної у прикладі 1.

На фіг. 2 представлена діаграма ORTEP, яка демонструє результати кристалографічного аналізу за допомогою рентгенівських променів сполуки, одержаної у прикладі 3 (димеру, що містить дві додані молекули ацетонітрилу).

На фіг. 3 представлена діаграма ORTEP, яка демонструє результати кристалографічного аналізу за допомогою рентгенівських променів сполуки, одержаної у прикладі 4.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Даний винахід далі буде пояснений докладно.

Також можуть існувати поліморфні кристали сполук за даним винаходом, та будь-яка кристалічна форма або їх суміш, а також аморфні форми можуть бути використані без будь-яких обмежень, при цьому сполуки за даним винаходом також включають як безводні, так і сольватовані (особливо гідратовані) форми.

Мічені ізотопом форми сполук (I), (II), (III) та (IV) також охоплюються даним винаходом. Мічена ізотопом сполука є такою ж, як і будь-яка із сполук (I), (II), (III) та (IV), за винятком того, що один або декілька атомів замінені атомом, що має іншу атомну масу або масове число, ніж атомна маса або масове число, що зазвичай зустрічається у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фтору, фосфору, сірки, йоду та хлору і, зокрема, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{123}I та ^{125}I .

Мічені ізотопом сполуки, наприклад, сполуки, які включають радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та/або ^{14}C , є придатними для аналізів розподілу у тканинах лікарських препаратів та/або субстратів. Ізотопи ^3H та ^{14}C вважаються придатними через легкість їх одержання і виявлення. Ізотопи ^{11}C і ^{18}F вважаються придатними для PET (позитронно-емісійної томографії), тоді як ізотоп ^{125}I вважається придатним для SPECT (однофотонної емісійної комп'ютерної томографії), і всі вони придатні для візуалізації головного мозку. Заміна ^2H та подібних ізотопів на важчі ізотопи надає переваги у певних типах лікування, наприклад, більш тривалий період напіввиведення in vivo та нижчі необхідні дозування через вищу метаболічну стабільність і, отже, вони вважаються придатними у певних ситуаціях. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути одержані за єдиним принципом за допомогою процедур, розкритих у прикладах нижче, із використанням простих у застосуванні реагентів, мічених ізотопами, замість реагентів, які не мічені ізотопами.

"Фармацевтично прийнятна сіль", що згадується в даному документі, конкретно не обмежена за умови, що вона утворена зі сполукою за даним винаходом, та конкретні приклади включають солі приєднання кислоти, такі як солі неорганічних кислот, солі органічних кислот або солі кислих амінокислот.

Якщо не зазначено інше, термін "фармацевтично прийнятна сіль", застосовуваний у даному документі, стосується такої солі, в якій кількість молекул кислоти по відношенню до однієї молекули сполуки становить без обмеження переважно від приблизно 0,5 до приблизно 2 молекул кислоти по відношенню до однієї молекули сполуки, або більш переважно приблизно 0,5, приблизно 1 або приблизно 2 молекули кислоти по відношенню до однієї молекули сполуки для солі, утвореної у відповідній пропорції.

Переважні приклади солей неорганічних кислот включають гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, нітрати та фосфати, та переважні приклади солей органічних кислот включають ацетати, сукцинати, фумарати, малеати, тартрати, цитрати, лактати, стеарати, бензоати, метансульфонати, п-толуолсульфонати та бензолсульфонати.

5 Переважні приклади солей кислих амінокислот включають солі аспарагінової кислоти та солі глутамінової кислоти.

Під час одержання будь-якої зі сполук (I), (II), (III) та (IV) за даним винаходом у вільній формі її можна перетворити в прийнятну сіль або гідрат сполуки (I), (II), (III) або (IV) звичайним способом.

10 Під час одержання будь-якої зі сполук (I), (II), (III) та (IV) за даним винаходом у формі солі сполуки (I), (II), (III) або (IV) або гідрату сполуки (I), (II), (III) або (IV) її можна перетворити у вільну форму сполуки (I), (II), (III) або (IV) звичайним способом.

Різні ізомери (наприклад, оптичні ізомери, обертальні ізомери та стереоізомери), одержані для сполук (I), (II), (III) та (IV) за даним винаходом, можуть бути очищені та виділені з використанням звичайних засобів розділення, таких як, наприклад, перекристалізація, спосіб з використанням солі діастереомера, ферментативне розділення або хроматографічні способи (наприклад, тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія, газова хроматографія).

[Склад]

20 Фармацевтична композиція за даним винаходом може бути одержана шляхом змішування фармацевтично прийнятної добавки зі сполукою, вибраною з групи сполук (I), (II), (III) та (IV), або її фармацевтично прийнятною сіллю. Фармацевтична композиція за даним винаходом може бути одержана за допомогою відомого способу, такого як спосіб, описаний в розділі "Загальні правила одержання" у Японській фармакопеї, 17-те видання.

25 Фармацевтичну композицію за даним винаходом можна відповідним чином вводити пацієнту згідно з лікарською формою.

Дозування будь-якої зі сполук (I), (II), (III) та (IV) або їх фармацевтично прийнятних солей за даним винаходом може змінюватися залежно від тяжкості симптомів, віку, статі, ваги тіла пацієнта, лікарської форми або виду солі та конкретного типу захворювання, але загалом вона становить від приблизно 30 мкг до 10 г, переважно від 100 мкг до 5 г та ще більш переважно від 100 мкг до 1 г для перорального введення, та від приблизно 30 мкг до 1 г, від переважно 100 мкг до 500 мг та ще більш переважно від 100 мкг до 300 мг для введення шляхом ін'єкції на добу для дорослої людини одноразово або у розділених дозах.

35 Як використовується в даному документі, "агоніст орексинового рецептора 2 типу" стосується засобу, що зв'язується з орексиновим рецептором 2 типу та має дію активації орексинового рецептора 2 типу, а також ліганду *in vivo*.

40 Сполуки за даним винаходом можна застосовувати як хімічні зонди для захоплення цільових білків фізіологічно активних низькомолекулярних сполук. Зокрема, сполуки за даним винаходом можна перетворювати на зонди для афінної хроматографії або фотоафінні зонди шляхом введення груп-міток або лінкерів у ті частини сполук, які відмінні від їхніх структурних частин, необхідних для проявлення їхньої активності, за допомогою способу, описаного у J. Mass Spectrum. Soc. Jpn. Vol. 51, No. 5 2003, p492-498, або, наприклад, WO2007/139149.

Група-мітка або лінкер, що використовуються у хімічному зонді, можуть являти собою групу, наприклад, з будь-яких із наступних (1) - (5):

45 (1) групи-мітки білків, що включають фотоафінні групи-мітки (наприклад, бензоїл, бензофенон, азид, карбонілазид, діазиридин, енон, діазо- та нітрогрупи) та групи хімічної афінності (наприклад, кетонні групи з альфа-атомом вуглецю, заміщений атомом галогену, карбамоїл, естерні та алкілтіогрупи, α,β -ненасичені кетони, акцептори Міхаеля, такі як естери та оксиран);

50 (2) лінкери, що здатні до відщеплення, такі як -S-S-, -O-Si-O-, моносахариди (такі як глюкоза або галатоза) і дисахариди (такі як лактоза) та олігопептидні лінкери, які здатні до відщеплення за допомогою ферментативної реакції;

(3) маркерні групи для флуоресцентної гібридизації *in situ*, такі як біотин, 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а та 4а-діаза-4-бора-*s*-індацен-3-іл)пропіоніл;

55 (4) маркери, які виявляються, що включають радіоактивні групи-мітки, такі як ^{125}I , ^{32}P , ^3H та ^{14}C ; флуоресцентні групи-мітки, такі як флуоресцеїн, родамін, дансил, умбеліферон, 7-нітрофуразаніл та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4Н-3а та 4а-діаза-4-бора-*s*-індацен-3-іл)пропіонільна група; хемілюмінесцентні групи, такі як люциферин і люмінол; та іони важких металів, такі як іони металів-лантаноїдів та іони радію; або

(5) групи, які пов'язані з твердофазними носіями, такими як скляні кульки, скляні пластини, титрувальні мікропланшети, агарозні гранули, агарозні шари, полістирольні гранули, полістирольні шари, нейлонові гранули та нейлонові шари.

Зонд, одержаний шляхом введення групи-мітки, вибраної із вищезазначених пунктів (1) - (5), у сполуку за даним винаходом за допомогою способу, описаного у вищезазначеній літературі, може бути застосований як хімічний зонд для ідентифікації мічених білків, застосовних для відкриття нових інноваційних цілей в розробці лікарських засобів.

ПРИКЛАДИ

Сполуки (I), (II), (III) та (IV) за даним винаходом можна одержувати за допомогою способів, описаних у наступних прикладах, і ефекти сполук можна підтверджувати за допомогою способів, описаних у наступних прикладах випробування. Однак ці конкретні приклади є виключно ілюстративними та не призначені для обмеження даного винаходу будь-яким чином, при цьому також можуть бути реалізовані різні модифікації, що не виходять за межі обсягу даного винаходу.

Сполуки, згадані з посиланням на опубліковані документи, одержані способом, описаним у цих документах.

Скорочення, застосовувані в даному документі, є загальновідомими серед фахівців в даній галузі. Зокрема, застосовуються наступні.

n-: нормальний

трет-: третинний

¹H-ЯМР: спектрометрія протонного ядерного магнітного резонансу

MS: мас-спектрометрія

HPLC: високоефективна рідинна хроматографія

Термін "кімнатна температура", застосовуваний у всіх прикладах та прикладах одержання, загалом стосується інтервалу від приблизно 10 °C до 35 °C. Відсоткові значення являють собою масові відсотки, якщо не вказано інше.

Хімічні зсуви в спектрах протонного ядерного магнітного резонансу реєструються в одиницях вимірювання δ (ppm) відносно тетраметилсилану, а константи взаємодії реєструються в герцах (Гц). Позначення мультиплетності представлені як s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, m: мультиплет, br: широкий та brs: широкий синглет.

Мас-спектрометрію проводили із застосуванням Acquity UPLC™ або Acquity UPC²™ компанії Waters Co.

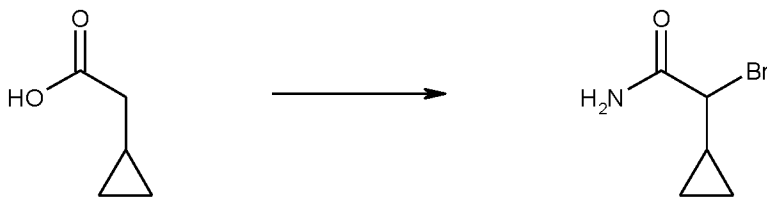
Для хроматографії як силікагель застосовували Silica Gel60 компанії Merck (70-230 меш або 230-400 меш ASTM) або PSQ60B компанії Fuji Silysia Chemical, Ltd. або застосовували попередньо упаковану колонку {колонка: Hi-Flash™ Column (силікагель) компанії Yamazen, розмір: S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) або 3L (46×130 мм), або Biotage™ SNAP Ultra Silica Cartridge компанії Biotage Co., розмір: 10 г, 25 г або 50 г}. Фракціонування за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (SFC) проводили із застосуванням Prep100q компанії Waters Co.

Як NH-силікагель застосовували CHROMATOREX NH-DM2035 компанії Fuji Silysia Chemical Ltd. або застосовували попередньо упаковану колонку {колонка: Hi-Flash™ Column (Amino) компанії Yamazen, розмір: S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) або 3L (46×130 мм), або Presep™ (Luer Lock) NH₂(HC) компанії Wako Pure Chemical Industries, Ltd., розмір: тип M (14 г/25 мл), тип L (34 г/70 мл), тип 2L (50 г/100 мл) або тип 3L (110 г/200 мл)}.

Номенклатура наступних сполук відповідає номенклатурі, зазначеній у "E-Notebook" версії 12 або 13 (Perkin-Elmer), за винятком зазвичай застосовуваних реагентів.

Приклад одержання 1

Синтез 2-бром-2-циклопропілацетаміду



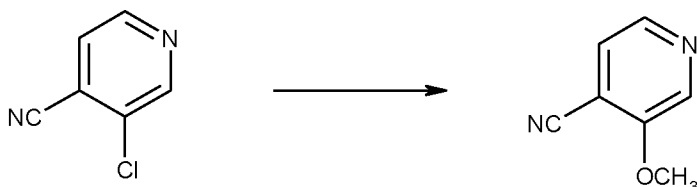
Оксалілхлорид (CAS № 79-37-8) (3,11 мл, 36,3 ммоль) та N, N-диметилформамід (60,0 мкл, 0,775 ммоль) додавали у розчин циклопропілоцтової кислоти (CAS № 5239-82-7) (3,30 г, 33,0 ммоль) в 1,2-дихлоретані (60 мл) та суміш перемішували протягом 40 хвилин за кімнатної температури. Бромистоводневу кислоту (56,0 мг, 0,330 ммоль) та N-бромсукцинімід

(CAS № 128-08-5) (7,04 г, 39,6 ммоль) додавали у реакційну суміш, яку потім нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш додавали в аміак (28 % водний розчин, 60 мл, 2,77 моль) при 0 °С, а потім додавали етилацетат та гідроксид натрію (2 н. водний розчин) для розділення. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом/н-гептаном та осад відфільтровували. Одержану тверду речовину висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,20 г).

MS (ESI)маса/заряд: 178[M+H]⁺

Приклад одержання 2

Синтез 3-метоксиізонікотинонітрилу



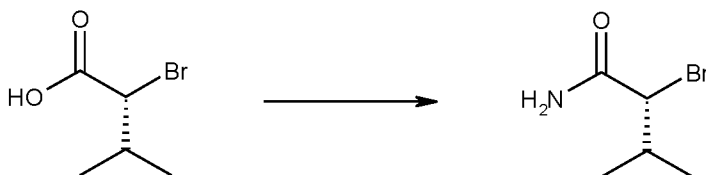
Етоксид натрію (CAS № 124-41-4) (3,90 г, 72,2 ммоль) додавали до розчину 3-хлор-4-ціанопіридину (CAS № 68325-15-5) (5,00 г, 36,1 ммоль) в тетрагідрофурани (36,0 мл) за кімнатної температури та суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 1 часа. У реакційну суміш додавали воду та етилацетат і органічний шар відділяли. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом/н-гептаном та осад відфільтровували. Одержану тверду речовину висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,91 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ(ppm): 4,06 (s, 3H), 7,44 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H).

MS (ESI)маса/заряд: 135[M+H]⁺

Приклад одержання 3

Синтез (R)-2-бром-3-метилбутанаміду



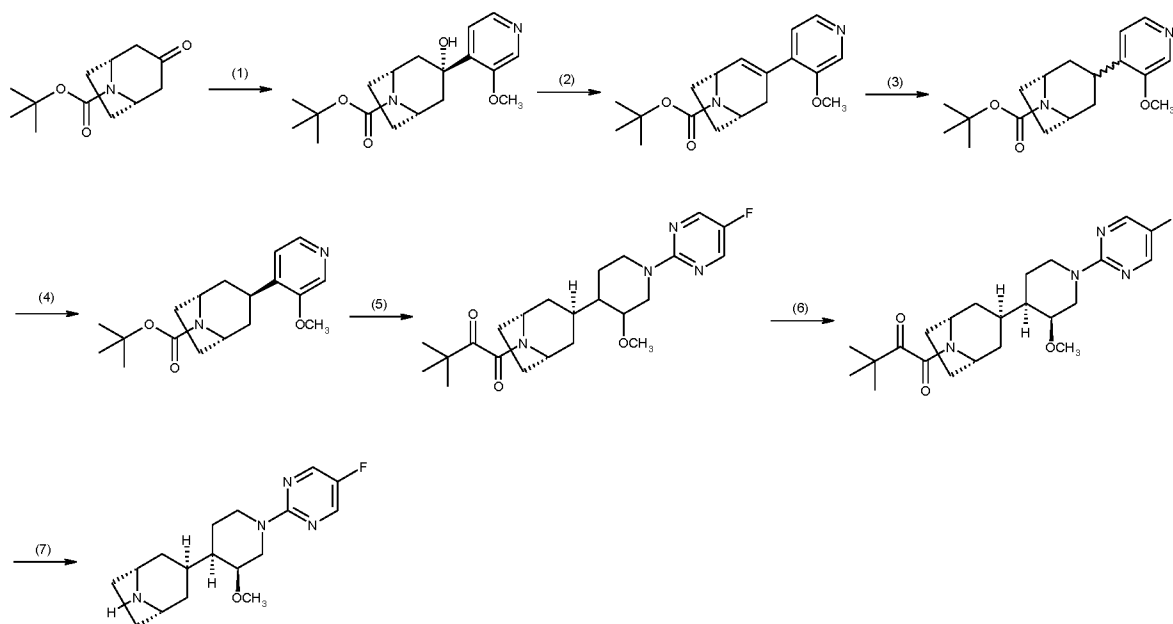
Оксалілхлорид (9,28 мл, 108 ммоль) та N,N-диметилформамід (30,0 мкл, 0,387 ммоль) додавали в розчин (R)-2-бром-3-метилмасляної кислоти (CAS № 76792-22-8) (9,80 г, 54,1 ммоль) в метиленхлориді (100 мл) при 0 °С та суміш перемішували протягом 6 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш додавали в аміак (28 % водний розчин, 50,0 мл, 2,31 моль) при 0 °С, а потім екстрагували метиленхлоридом. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом/н-гептаном та осад відфільтровували. Одержану тверду речовину висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (8,20 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ(ppm): 1,01 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3H), 2,34-2,39 (m, 1H), 4,28 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5,58 (brs, 1H), 6,41 (brs, 1H).

MS (ESI)маса/заряд: 180[M+H]⁺

Приклад одержання 4

Синтез (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану



(1) Синтез трет-бутил-(1R,3r,5S)-3-гідрокси-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Після додавання 3-метоксиізонікотинонітрилу (1,19 г, 8,88 ммоль) та біс(пінаcolato)дибору (CAS № 73183-34-3) (2,25 г, 8,88 ммоль) в розчин N-(трет-бутоксикарбоніл)-нортропінону (CAS № 185099-67-6) (1,00 г, 4,44 ммоль) в метил-трет-бутиловому етері (18,0 мл) суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 годин. Карбонат натрію (2 моль/л водний розчин, 20,0 мл) додавали у реакційну суміш при 0 °C і суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0 °C. У реакційну суміш додавали етилацетат та органічний шар відділяли. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 0-20 % метанол/етилацетат) з одержанням указаної в заголовку сполуки (1,12 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 335[M+H]⁺

(2) Синтез трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату

Концентровану сірчану кислоту (1,60 мл, 30,0 ммоль) додавали до трет-бутил-(1R, 3r, 5S)-3-гідрокси-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (610 мг, 1,82 ммоль) та суміш перемішували протягом 40 хвилин за кімнатної температури. Реакційну суміш додавали у розчин гідроксиду калію (5,00 г, 89,1 ммоль) у воді (10,0 мл) за 0 °C. Тетрагідрофуран (10,0 мл) та ди-трет-бутилдикарбонат (CAS № 24424-99-5) (478 мг, 2,19 ммоль) додавали у реакційну суміш, яку потім перемішували протягом 10 хвилин за кімнатної температури. Етилацетат додавали у реакційну суміш та органічний шар відділяли. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 5-100 % етилацетат/н-гептан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (420 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H).

MS (ESI)маса/заряд: 317[M+H]⁺

(3) Синтез трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Після додавання 10 % паладію на вугіллі (AD, 52,7 % водного, 284 мг, 0,126 ммоль, продукт компанії Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) у розчин трет-бутил-(1R, 5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилату (400 мг, 1,26 ммоль) в метанолі (3,00 мл) суміш перемішували протягом 1 години за кімнатної температури в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через CeliteTM та залишок промивали етилацетатом. Одержаний фільтрат

концентрували за зниженого тиску з одержанням суміші ендо-форми і екзо-форми (ендо:екзо = 1:2, 398 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 2/3H), 7,06 (d, J=5,0 Гц, 1/3H), 8,13-8,23 (m, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 319[M+H]⁺

(4) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

трет-Бутоксид калію (281 мг, 2,50 ммоль) додавали у розчин трет-бутил-(1R,5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (398 мг, 1,25 ммоль) у трет-бутанолі (4,00 мл) і суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 17 годин. Етилацетат та сольовий розчин додавали у реакційну суміш та органічний шар відділяли. Органічний шар потім висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (385 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 1H), 8,17-8,19 (m, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 319[M+H]⁺

(5) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Після додавання 10 % паладію на вугіллі (AD, 52,7 % водного, 7,91 г, 3,52 ммоль, продукт компанії Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) у розчин трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (11,2 г, 35,2 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) суміш перемішували протягом 18 годин за 70 °С в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через Celite™ та залишок промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Етилацетат та гідроксид натрію (2 н.) додавали до залишку й органічний шар відділяли. Органічний шар висушували за допомогою ISOLUTE™ HM-N, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Після додавання N,N-диметилформаміду (50,0 мл), 2-хлор-5-фторпіримідину (CAS № 62802-42-0) (5,21 мл, 42,2 ммоль) та карбонату калію (7,29 г, 52,8 ммоль) до залишку суміш перемішували протягом 40 хвилин за 80 °С. Етилацетат і сольовий розчин додавали у реакційну суміш та органічний шар відділяли. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 10-60 % етилацетат/н-гептан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (9,84 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 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)маса/заряд: 421[M+H]⁺

(6) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Сполуку трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (7,00 г, 16,6 ммоль) фракціонували по 100 мг за один раз за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK[®] IC/SFC (3 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (90:10), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 100 мл/хв.) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,02 г), що потім елюють, з часом утримування, що становить 8,45 хвилин.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 1H), 2,75 (td, J=12,9, 3,2 Гц, 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 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 443[M+Na]⁺

(Умови аналізу) надкритична рідинна хроматографія із застосуванням CHIRALPAK[™] IC-3 (3,0 мм×50 мм) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (85:15), 40 °С, швидкість потоку: 1,2 мл/хв., виявлення: UV (254 нм)).

(Результати аналізу) Час утримування вказаної в заголовку сполуки становив 1,34 хвилини, і оптична чистота становила >99 % е. н.

(7) Синтез (1R, 3s, 5S)-3-((3S, 4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану

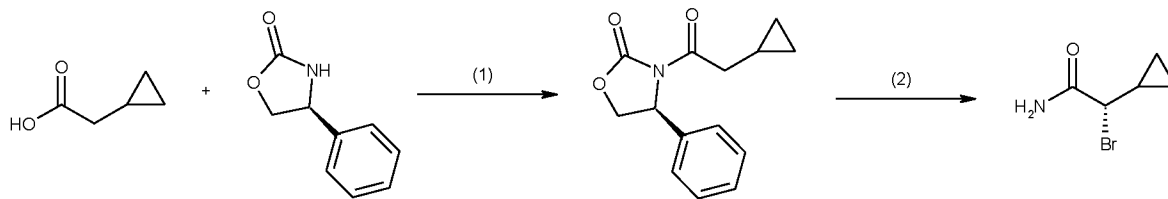
Трифтороцтову кислоту (5,00 мл, 64,9 ммоль) додавали до трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (1,00 г, 2,38 ммоль) і суміш перемішували протягом 20 хвилин за кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Водний насичений 2 н. розчин гідроксиду

натрію додавали у залишок і проводили екстракцію за допомогою етилацетату (3 рази). Об'єднані органічні шари висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (620 мг).

MS (ESI)маса/заряд: 321[M+H]⁺

5 Приклад одержання 5

Синтез (S)-2-бром-2-циклопропілацетаміду



10 (1) Синтез (S)-3-(2-циклопропілацетил)-4-фенілоксазолідин-2-ону

Півалоїлхлорид (302 мл, 2470 ммоль) додавали до тетрагідрофурану (7000 мл) за кімнатної температури. Циклопропілоцтову кислоту (238 мл, 2450 ммоль) додавали за кімнатної температури і суміш охолоджували до 0 °С. Після додавання краплями триетиламіну (350 мл) протягом 10 хвилин додавали триетиламін (400 мл, загальна кількість: 5340 ммоль) і суміш перемішували протягом 76 хвилин за 0 °С. Потім після додавання (S)-4-фенілоксазолідин-2-ону (350 г, 2140 ммоль) у реакційну суміш за один раз додатково додавали хлорид літію (109 г, 2570 ммоль) за один раз. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин за кімнатної температури, і потім додавали етилацетат (7000 мл) та воду (3500 мл), і суміш перемішували протягом 40 хвилин за кімнатної температури. Органічний шар відділяли та промивали водним 5 % розчином гідрокарбонату натрію (3500 мл) та водою (1750 мл) у вказаному порядку. Одержаний органічний шар концентрували до 1750 мл. Азеотропну процедуру додавання етилацетату (2100 мл) та концентрування до 1750 мл повторювали 3 рази, після чого додавали етилацетат (1050 мл) і суміш концентрували до 1750 мл. Одержаний концентрат перемішували і додавали краплями н-гептан (1000 мл). Одержану суспензію перемішували протягом 10 хвилин і додатково додавали краплями н-гептан (2500 мл). Рідку суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури і потім додатково перемішували протягом 3,5 години при 0 °С. Одержану тверду речовину фільтрували із застосуванням скляного фільтру та промивали за допомогою суміші етилацетат/н-гептан (550 мл суміші у співвідношенні 1:3). Одержану тверду речовину висушували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (407 г).

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 1H), 5,45 (dd, J=8,83, 3,85 Гц, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H).

(2) Синтез (S)-2-бром-2-циклопропілацетаміду

1 М розчин дихлорметановий розчин дибутилбортрифлату (500 мл, 500 ммоль) додавали краплями у розчин (S)-3-(2-циклопропілацетил)-4-фенілоксазолідин-2-ону (100 г, 408 ммоль) у дихлорметані (1000 мл) протягом 40 хвилин з охолодженням на льоду і суміш перемішували протягом 10 хвилин з охолодженням на льоду. Після додавання краплями N, N-діізопропілетиламіну (92 мл, 530 ммоль) протягом 25 хвилин з охолодженням на льоду суміш перемішували протягом 1 години з охолодженням на льоду. Реакційну суміш потім охолоджували до внутрішньої температури -72 °С на бані із сухого льоду й етанолу. Потім N-бромсукцинімід (80 г, 448 ммоль) додавали за один раз і суміш перемішували протягом 1 години та 20 хвилин на бані із сухого льоду й етанолу. Після додавання 28-30 % водного аміаку (800 мл, 6390 ммоль) і тетрагідрофурану (1000 мл) суміш перемішували протягом 2 годин на водяній бані. Органічний шар і водний шар розділяли та водний шар екстрагували 3 рази етилацетатом (500 мл). Одержаний органічний шар концентрували за зниженого тиску та одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (4 кг силікагелю, 30-40 % етилацетат/н-гептан) з одержанням 132 г неочищеного продукту. Після додавання трет-бутилметилового етеру (1440 мл) до одержаного неочищеного продукту та перемішування протягом 1 години при 50 °С для розчинення суміш додатково перемішували протягом 1 доби за кімнатної температури. Одержану тверду речовину фільтрували та промивали трет-бутилметиловим етером (200 мл). Фільтрат та розчин для промивання об'єднували, додавали етилацетат (700 мл) та активоване вугілля (SEISEI SHIRASAGI, 26 г) і суміш перемішували протягом 30 хвилин за кімнатної температури. Активоване вугілля видаляли шляхом фільтрації через Celite[®] та активоване вугілля промивали етилацетатом

(700 мл). Після об'єднання фільтрату і розчину для промивання суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням указаної в заголовку сполуки (97,1 г, вміст 65,9 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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).

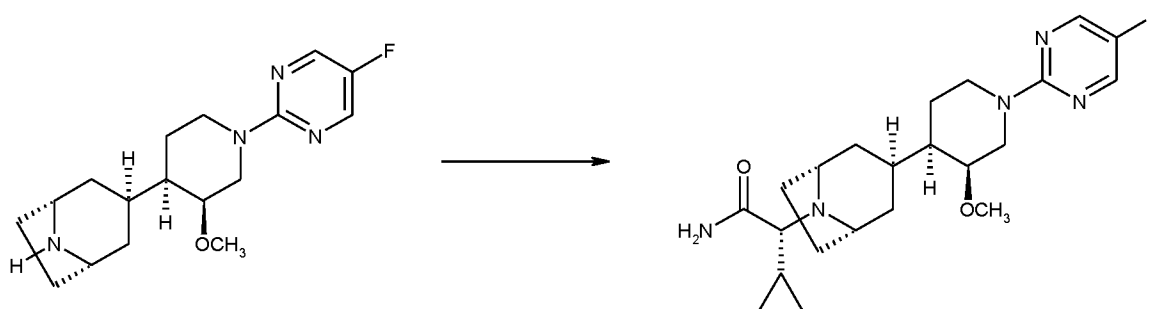
5 MS (ESI)маса/заряд: 180[M+H]⁺

(Умови аналізу) Хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IA (0,46 см×25 см×2) за допомогою Daicel (рухома фаза: етанол:н-гексан (10:90), 40 °С, швидкість потоку: 0,8 мл/хв., виявлення: UV (210 нм)).

(Результати аналізу) Час утримування указаної в заголовку сполуки становив 24,5 хвилини.

10 Приклад 1

Синтез (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду



15

Після додавання 2-бром-2-циклопропілацетаміду (433 мг, 2,43 ммоль), карбонату цезію (793 мг, 2,43 ммоль) та оксиду срібла (564 мг, 2,43 ммоль) у розчин (1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану (260 мг, 0,811 ммоль) в ацетонітрилі (4,00 мл) суміш перемішували протягом 40 годин за кімнатної температури.

20 Реакційну суміш очищали за допомогою прямої колонкової хроматографії (сілікагель, 20 % метанол/етилацетат). Одержаний продукт розчиняли в метанолі (10 мл) та подавали у Waters Porapak Rxn™ CX (два картриджа по 2 г). Кожну тверду фазу промивали метанолом (20 мл), а потім кожен продукт елюювали за допомогою аміаку (2 моль/л метанольний розчин, 20 мл), та елюати об'єднували і концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в метанолі та

25 фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK™ (OD-H/SFC (2 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (85:15), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 70 мл/хв.) за 10 мг/500 мкл (метанол) на цикл з одержанням сполуки з часом утримування 6,41 хвилини (120 мг) у вигляді енантіомерної суміші. Одержану

30 сполуку розчиняли в метанолі та фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK™ (IG/SFC (2 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (75:25), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 70 мл/хв.) за 13 мг/500 мкл (метанол) на цикл з одержанням сполуки, що складається в основному з компоненту,

35 що потім елюють, з часом утримування 9,11 хвилини (75 мг). Одержану сполуку розчиняли в метанолі та фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK™ (IG/SFC (2 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (75:25), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 70 мл/хв.) за 4 мг/100 мкл (метанол) на цикл з одержанням

40 сполуки, що складається в основному з компоненту, що потім елюють, з часом утримування 7,52 хвилини (52 мг). Одержану сполуку розчиняли в метанолі та фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK™ (IG/SFC (2 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (75:25), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 70 мл/хв.) за 7 мг/500 мкл (метанол) на цикл з одержанням указаної в заголовку сполуки, що складається в основному з компоненту, що потім елюють, з часом утримування 7,18 хвилини (31,3 мг).

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, 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 Гц, 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 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=14,3, 1,1 Гц, 1H), 2,75 (td, J=12,8, 2,9 Гц, 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 Гц, 1H), 5,14-5,24 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 8,14 (s, 2H).

50 MS (ESI)маса/заряд: 418[M+H]⁺

(Умови аналізу) Хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IA (0,46 см×15 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: етанол:гексан (20:80), 40 °С, швидкість потоку: 1 мл/хв., виявлення: UV (254 нм)).

5 (Результати аналізу) Час утримування вказаної в заголовку сполуки становив 4,91 хвилини, і оптична чистота становила >99 % е. н.

Одержання монокристалу (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду та кристалографічний аналіз за допомогою рентгенівських променів

10 Указану в заголовку сполуку, одержану в прикладі 1 (2,97 мг), розчиняли в метанолі (1 мл). Після розміщення 500 мкл розчину у флаконі кришку обережно закривали (спосіб випаровування розчинника). Через 1 день у флаконі одержували монокристал зазначеної в заголовку сполуки. Одержаний монокристал піддавали кристалографічному аналізу за допомогою рентгенівських променів в наступних умовах. Рентгенівська кристалічна структура

15 Аналітичний прилад: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Японія)

Програмне забезпечення: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction)

Рентгенівське випромінювання: Монохроматизоване Cu-Kα з багат шаровим дзеркалом (40 кВ/30 мА).

Вимірювання: спосіб коливань осі ω.

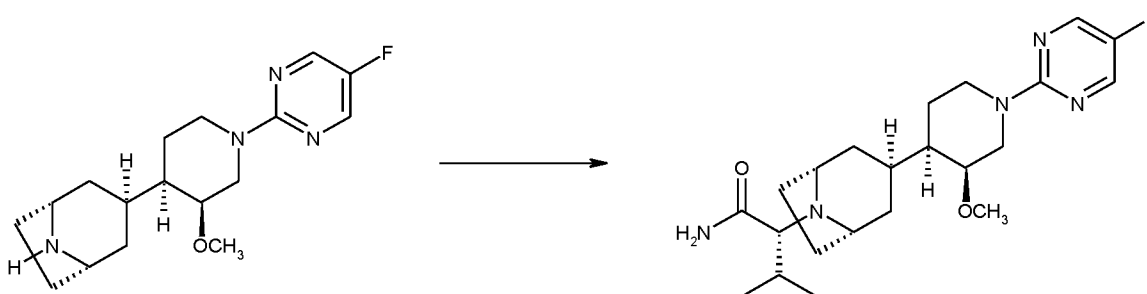
20 Довжина камери: 35 мм.

Температура вимірювання: -170 °С.

[0055] Згідно з IUPAC (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S, 4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, синтезований у прикладі 1, називається (2R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S, 4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамідом.

25 Приклад 2

Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанаміду



30

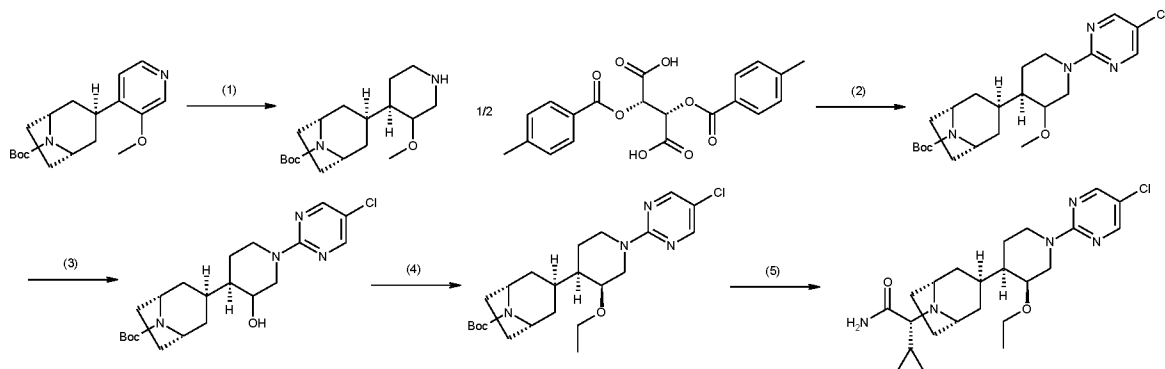
Після додавання (R)-2-бром-3-метилбутанаміду (326 мг, 1,81 ммоль), карбонату цезію (590 мг, 1,81 ммоль) та оксиду срібла (419 мг, 1,81 ммоль) у розчин (1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану (290 мг, 0,905 ммоль) в ацетонітрилі (8,00 мл) суміш перемішували протягом 40 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували за допомогою силікагелю і залишок промивали 20 % метанолом/етилацетатом. Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл) та подавали у Waters Porapak Rxn™ CX (партія 4 г). Тверду фазу промивали метанолом (40 мл), а потім продукт елюювали за допомогою аміаку (2 н. метанольний розчин, 40 мл), та елюат концентрували за зниженого тиску. Залишок фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK™ (IG/SFC (2 см × 25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (80:20), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 70 мл/хв.) за 5 мг на цикл з одержанням вказаної в заголовку сполуки з часом утримування 4,41 хвилини (154 мг).

45 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ(ppm): 0,95 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15-1,56 (m, 8H), 1,75 (td, J=10,8, 6,1 Гц, 3H), 1,86-2,10 (m, 2H), 2,67 (d, J=13,1 Гц, 1H), 2,75 (td, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 2,95 (d, J=4,1 Гц, 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 Гц, 1H), 5,06-5,16 (m, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,79 (brd, J=5,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 421[M+H]⁺

50 Приклад 3

Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S, 4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду



5

(1) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату напів(2S, 3S)-2,3-біс((4-метилбензоїл)окси)сукцинату

Суміш оцтової кислоти (160 мл) з трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (20 г, 62,8 ммоль) та 10 % паладієм на вугіллі (тип AD, приблизно 50 % водний, 6 г, продукт компанії Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) перемішували протягом ночі за 70 °C в атмосфері водню. Паладій на вугіллі видаляли шляхом фільтрації та промивали метанолом (10-кратний об'єм), і фільтрат концентрували приблизно в 2 рази. Після додавання ізопропілацетату (15-кратний об'єм) та н-гептану (3-кратний об'єм) до одержаного концентрату суміш промивали 48 % водним розчином гідроксиду натрію (54,7 мл). Потім після додавання н-гептану (100 мл) та промивання водою (5-кратний об'єм) суміш концентрували приблизно в 5 разів. Азеотропну процедуру додавання ізопропілацетату (5-кратний об'єм) до одержаного концентрату та концентрування приблизно в 5 разів повторювали двічі з одержанням трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (15,1 г) у вигляді ізопропілацетатного розчину.

Після додавання (-)-ди-пара-толуоїл-L-винної кислоти (2,70 г, 6,98 ммоль) у розчин одержаного трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-(3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (7,55 г, 23,3 ммоль) та (+)-дипівалоїл-D-винної кислоти (1,85 г, 5,82 ммоль) в ізопропілацетаті (151 мл), ацетонітрилі (30,2 мл) та метанолі (38 мл) суміш перемішували протягом 3 діб за кімнатної температури з одержанням твердої речовини.

Одержану тверду речовину фільтрували та потім промивали змішаним розчином ізопропілацетату та ацетонітрилу (9/1). Одержаний вихідний розчин концентрували в 10 разів та додавали ізопропілацетат (10-кратний об'єм), водний 5 н. розчин гідроксиду натрію (4,65 мл, 23,269 ммоль) і воду (4-кратний об'єм). Після видалення водного шару його промивали водою (4-кратний об'єм). Потім після концентрування приблизно в 5 разів додавали ізопропілацетат (10-кратний об'єм) і проводили азеотропну дистиляцію приблизно в 5 разів, додавали (+)-ди-пара-толуоїл-D-винну кислоту (3,15 г, 8,144 ммоль) в розчин (+)-дипівалоїл-D-винної кислоти (1,852 г, 5,817 ммоль) в метанолі (38 мл), ацетонітрилі (30,2 мл) та ізопропілацетаті (151 мл) і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Потім додавали сполуки (+)-ди-пара-толуоїл-D-винної кислоти (0,05 еквівалента) та ізопропілацетату (10-кратний об'єм). Загальну кількість вилучали шляхом концентрування, нейтралізації гідроксидом натрію і промивання очищеною водою, потім додавали (+)-ди-пара-толуоїл-D-винну кислоту (3,15 г, 8,144 ммоль) у розчин (+)-дипівалоїл-D-винної кислоти (0,2 еквівалента) в ізопропілацетаті (151 мл), ацетонітрилі (30,2 мл) та метанолі (38 мл) і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Сполуку (+)-ди-пара-толуоїл-D-винної кислоти (0,05 еквівалента) додавали у реакційну суміш і суміш перемішували протягом 4 годин за кімнатної температури. Додавали сполуки (+)-ди-пара-толуоїл-D-винної кислоти (0,025 еквівалента) та ізопропілацетату (10-кратний об'єм) у реакційну суміш і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Загальну кількість вилучали шляхом концентрування, нейтралізації гідроксидом натрію і промивання очищеною водою, додавали (+)-ди-пара-толуоїл-D-винну кислоту (3,15 г, 8,14 ммоль) у розчин (+)-дипівалоїл-D-винної кислоти (0,2 еквівалента) в ізопропілацетаті (151 мл), ацетонітрилі (30,2 мл) та метанолі (38 мл) і суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Потім додавали ізопропілацетат (10-кратний об'єм). Через 7 годин одержану тверду речовину відфільтровували та промивали ізопропілацетатом з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,45 г).

(Умови аналізу) Хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IA (0,46 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: етанол:н-гексан (20:80), 40 °С, швидкість потоку: 1,0 мл/хв., виявлення: UV (254 нм)).

5 (Результати аналізу) Час утримування указаної в заголовку сполуки становив 8,52 хвилини, і оптична чистота становила 99,2 % е. н.

(2) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

10 N,N-Диметилформамід (10 мл), що містить 2,5-дихлорпіримідин (288 мг, 1,93 ммоль), трет-бутил-(1R, 3s, 5S)-3-((3S, 4R)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату напів(2S, 3S)-2,3-біс((4-метилбензоїл)окси)сукцинат (500 мг, 0,966 ммоль) і карбонат калію (267 мг, 1,93 ммоль) перемішували протягом 24 годин за 80 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і потім додавали воду, і проводили екстракцію етилацетатом 3 рази. Органічний шар збирали та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 10-100 % етилацетат/н-гептан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (368 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, 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 Гц, 1H), 2,75 (td, J=12,91, 3,17 Гц, 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 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H).

20 (3) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Суміш трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (300 мг, 0,687 ммоль) та 48 % бромистоводневої кислоти (5 мл) перемішували протягом 20 хвилин за кімнатної температури і потім нагрівали протягом 2,5 години при 100 °С. Потім її перемішували протягом ночі за кімнатної температури та одержану реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. До одержаного залишку додавали тетрагідрофуран (10 мл) та насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (165 мг, 0,755 ммоль) за кімнатної температури. Після підтвердження завершення реакції за допомогою UPLC додавали етилацетат і воду та відділяли органічний шар. Водний шар знову екстрагували етилацетатом, та об'єднували із раніше одержаним органічним шаром, і висушували над безводним сульфатом натрію, і потім концентрували за зниженого тиску. Одержаний залишок промивали змішаним розчинником 10 % етилацетат/н-гептан з одержанням указаної в заголовку сполуки (226 мг).

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 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)маса/заряд: 423[M+H]⁺

(4) Синтез трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

40 Гідрид натрію (60 %, диспергований у рідкому парафіні, 7,09 мг, 0,177 ммоль) додавали у розчин трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-гідроксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (50 мг, 0,118 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) з охолодженням на льоду. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали етилийодид (0,019 мл, 0,236 ммоль) і суміш перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури. Після додавання води та етилацетату в реакційну суміш органічний шар відділяли та концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 1-20 % етилацетат/н-гептан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (42,5 мг).

MS (ESI)маса/заряд: 451[M+H]⁺

(5) Синтез (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду

50 Після обробки трет-бутил-(1R,3s,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (42,5 мг, 0,094 ммоль) трифтороцтовою кислотою (1 мл) протягом 30 хвилин суміш концентрували. Одержаний залишок розчиняли в метанолі та подавали у Waters Porapak Rxn™ CX (0,4 г). Тверду фазу промивали метанолом (6 мл), а потім продукт елюювали за допомогою аміаку (2 моль/л метанольний розчин, 6 мл), та елюат концентрували за зниженого тиску. Суміш одержаного залишку (S)-2-бром-2-циклопропілацетаміду (51,6 мг, 0,188 ммоль), одержаного за допомогою тієї ж процедури, що і в прикладі одержання 5, карбонату калію (26,0 мг, 0,188 ммоль) та ацетонітрилу (2 мл) перемішували протягом 17 діб за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували із застосуванням ацетонітрилу (3 мл) та одержаний фільтрат фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK^R (IA/SFC (3 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (75:25), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку:

100 мл/хв.) за 500 мкл на цикл з одержанням указаної в заголовку сполуки з часом утримування 7,55 хвилини (22,2 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, 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 Гц, 3H), 2,07 (brd, J=9,06 Гц, 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)маса/заряд: 448[M+H]⁺

(Умови аналізу) Надкритична рідинна хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IA-3 (0,46 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (80:20), 40 °С, швидкість потоку: 1,2 мл/хв., виявлення: UV (257 нм)).

(Результати аналізу) Час утримування вказаної в заголовку сполуки становив 2,19 хвилини, і оптична чистота становила >99,9 % е. н.

Одержання монокристалу (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду та кристалографічний аналіз за допомогою рентгенівських променів

Указану в заголовку сполуку, одержану в прикладі 3 (1,37 мг), розчиняли в ацетонітрилі (600 мкл). Після розміщення 200 мкл розчину у флаконі кришку обережно закривали (спосіб випаровування розчинника). Через 1 день у флаконі одержували монокристал вказаної в заголовку сполуки (кристалу димеру з двома доданими групами ацетонітрилу). Одержаний монокристал піддавали кристалографічному аналізу за допомогою рентгенівських променів в наступних умовах. Рентгенівська кристалічна структура вказаної в заголовку сполуки показана на фіг. 2.

Аналітичний прилад: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Японія)

Програмне забезпечення: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction)

Рентгенівське випромінювання: Монохроматизоване Cu-Kα з багат шаровим дзеркалом (40 кВ/30 мА).

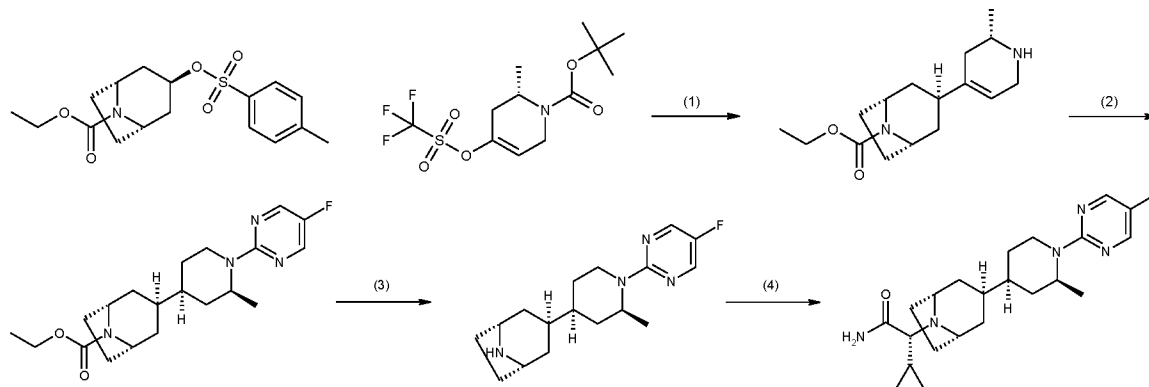
Вимірювання: спосіб коливань осі ω.

Довжина камери: 35 мм.

Температура вимірювання: -170 °С.

Приклад 4

Синтез (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду



(1) Синтез етил-(1R,3s,5S)-3-((S)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

У пробірку для випробування діаметром 13 мм з кришкою, що загвинчується, додавали етил-(1R,3s,5S)-3-(тозилокси)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (CAS № 2236076-85-8) (200 мг, 0,566 ммоль), комплекс броміду нікелю(II) та диметилового етеру етиленгліколю (17,5 мг, 0,057 ммоль), 4,4-ди-трет-бутил-2,2-дипіридил (15,2 мг, 0,057 ммоль), йодид калію (94,0 мг, 0,566 ммоль) та марганець (62,2 мг, 1,13 ммоль). Потім додавали розчин трет-бутил-(S)-2-метил-4-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (CAS № 876922-74-6) (195 мг, 0,566 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (4,0 мл) та 4-етилпіридині (0,064 мл, 0,566 ммоль) в потоці азоту. Одержану суміш перемішували протягом 12,5 години при 80 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім розбавляли етилацетатом. Нерозчинні речовини видаляли шляхом фільтрації через ватну пробку та елюат розподіляли між водою і етилацетатом. Водний шар відділяли та екстрагували

етилацетатом. Органічні шари об'єднували, промивали 3 рази водою та концентрували за зниженого тиску і одержували продукт реакції сполучення у вигляді неочищеного продукту.

Додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл) у розчин одержаного неочищеного продукту в дихлорметані (4,0 мл) і суміш перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Реакційну суміш продували азотом для відгону розчинника і залишок розбавляли метанолом. Одержаний метанольний розчин подавали у Waters PoraPak Rxn™ CX (картридж 20 куб. см (2 г)). Після промивання твердої фази метанолом (20,0 мл) її елюювали за допомогою аміаку (2 н. метанольний розчин, 20 мл). Елюат концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту вказаної в заголовку сполуки (120 мг).

MS (ESI)маса/заряд: 279[M+H]⁺

(2) Синтез етил-(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату

Суміш етил-(1R,3s,5S)-3-((S)-2-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (120 мг, 0,431 ммоль), 10 % паладію на вугіллі (48,47 % водний розчин продукту, 183 мг, 0,083 ммоль, продукт компанії N.E. Chemcat Corp.) та метанолу (4,0 мл) перемішували протягом 6,5 години в атмосфері водню. Нерозчинні речовини видаляли шляхом фільтрації через Celite™ і концентрували за зниженого тиску з одержанням відновленої форми (113 мг) у вигляді суміші цис/транс.

MS (ESI)маса/заряд: 281[M+H]⁺

Суміш одержаної відновленої форми (113 мг), 2-хлор-5-фторпіримідину (0,048 мл, 0,517 ммоль), карбонату цезію (281 мг, 0,862 ммоль) та N,N-диметилацетаміду (2,0 мл) перемішували протягом 8 годин при 100 °С. Суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель, 0 % - 30 % етилацетат/н-гептан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (82,0 мг) у вигляді суміші цис/транс.

MS (ESI)маса/заряд: 377[M+H]⁺

(Умови аналізу) надкритична рідинна хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IF-3 (3,0 мм × 50 мм) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (70:30), 40 °С, швидкість потоку: 1,2 мл/хв., виявлення: UV (210-400 нм)).

(Результати аналізу) Час утримування вказаної в заголовку сполуки становив 1,02 хвилини, і час утримування транс-форми становив 1,23 хвилини. Співвідношення цис:транс становило 4:5 (співвідношення пікових площ), і оптична чистота становила >99 % е. н.

Одержану суміш цис/транс фракціонували за допомогою надкритичної рідинної хроматографії із застосуванням CHIRALPAK^R (IF/SFC (3 см×25 см) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (70:30), 120 бар, 40 °С, швидкість потоку: 100 мл/хв.) за 10 мг на цикл з одержанням першої вказаної в заголовку сполуки, що елюються, з часом утримування 5,55 хвилини (34,0 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)δ(ppm): 1,17 (d, J=6,34 Гц, 3H), 1,23 (t, J=7,25 Гц, 3H), 1,19-2,02 (m, 14H), 3,09 (ddd, J=13,70, 10,99, 5,66 Гц, 1H), 4,10 (q, J=7,10 Гц, 2H), 4,17-4,30 (m, 3H), 4,34 (dd, J=13,59, 7,25 Гц, 1H), 8,13 (s, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 377[M+H]⁺

(Умови аналізу) надкритична рідинна хроматографія із застосуванням CHIRALPAK™ IF-3 (3,0 мм×50 мм) за допомогою Daicel (рухома фаза: CO₂:метанол (70:30), 40 °С, швидкість потоку: 1,2 мл/хв., виявлення: UV (245 нм)).

(Результати аналізу) Час утримування вказаної в заголовку сполуки становив 1,02 хвилини, співвідношення цис:транс становило >99:1, та оптична чистота становила >99 % е. н.

(3) Синтез (1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану

Суміш етил-(1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (34 мг, 0,09 ммоль) та 48 % бромистоводневої кислоти (2,0 мл) перемішували протягом 1 години при 100 °С. Для нейтралізації до реакційної суміші при 0 °С додавали водний 5 н. розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагували 3 рази дихлорметаном, та органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію, і концентрували за зниженого тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21,7 мг).

MS (ESI)маса/заряд: 305[M+H]⁺

(4) Синтез (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду

Суміш (1R,3s,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октану (5,00 мг, 0,016 ммоль), карбонату калію (4,54 мг, 0,033 ммоль), (S)-2-бром-2-циклопропілацетаміду (8,24 мг, 0,033 ммоль) та ацетонітрилу (1,0 мл) перемішували за кімнатної температури протягом 7 діб. Додавали карбонат калію (4,54 мг, 0,033 ммоль) і (S)-2-

бром-2-циклопропілацетамід (8,24 мг, 0,033 ммоль) у реакційну суміш, яку потім додатково перемішували за кімнатної температури протягом 3 діб. У реакційну суміш додавали водний розчин хлориду амонію для суспендування реакційної суміші. Суміш екстрагували етилацетатом, та органічний шар промивали водою, і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту.

Одержаний неочищений продукт розбавляли метанолом і подавали у Waters PoraPak Rxn™ CX (картридж 6 куб. см (400 мг)). Після промивання твердої фази метанолом (6,0 мл) її елюювали за допомогою аміаку (2 н. метанольний розчин, 6 мл). Елюат концентрували за зниженого тиску та одержаний залишок очищали за допомогою тонкошарової хроматографії (NH, дихлорметан) з одержанням указаної в заголовку сполуки (3,74 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)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 Гц, 3H), 1,21-1,55 (m, 9H), 1,61-1,95 (m, 5H), 2,04 (d, J=9,06 Гц, 1H), 3,10 (ddd, J=13,70,10,99, 5,21 Гц, 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 Гц, 1H), 5,18 (brs, 1H), 6,94 (brs, 1H), 8,14 (s, 2H).

MS (ESI)маса/заряд: 402[M+H]⁺

Одержаний монокристал (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду та кристалографічний аналіз за допомогою рентгенівських променів

Указану в заголовку сполуку, одержану в прикладі 4 (0,81 мг), розчиняли в метанолі (600 мкл). Флакон, що містить порцію одержаного об'ємом 200 мкл, обережно поміщали у флакон трохи більшого розміру, що містить 2 мл трет-бутилметилового етеру, і закривали кришкою (спосіб парової дифузії). Через 12 днів у флаконі одержували монокристал зазначеної в заголовку сполуки. Одержаний монокристал піддавали кристалографічному аналізу за допомогою рентгенівських променів в наступних умовах. Рентгенівська кристалічна структура указаної в заголовку сполуки показана на фіг. 3.

Аналітичний прилад: XtaLAB PRO P200 MM007HF (Rigaku, Японія)

Програмне забезпечення: CrysAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction)

Рентгенівське випромінювання: Монохроматизоване Cu-Kα з багат шаровим дзеркалом (40 кВ/30 мА).

Вимірювання: спосіб коливань осі ω.

Довжина камери: 35 мм.

Температура вимірювання: -170 °С.

Приклади фармакологічних тестів

Наступний фармакологічний тест проводили із застосуванням сполук із прикладів 1-4.

Приклад випробування 1-1. Оцінка активності щодо OX1R та OX2R

Клітини HEK293 (ембріональної нирки людини 293) з примусовою експресією OX1R (hOX1R) людини або OX2R (hOX2R) людини висівали в 384-лункові мікропланшети (Greiner) по 10000 в лунку та культивували протягом 1 доби в середовищі DMEM з високим вмістом глюкози (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), що містить доданий 10 % FBS (Thermo Scientific) та 1 % пеніциліну-стрептоміцину (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Після видалення середовища додавали 40 мкл буфера для аналізу (20 mM HEPES (Sigma-Aldrich Japan, KK.), збалансований сольовий розчин Хенкса (Gibco), 0,1 % BSA (Sigma-Aldrich Japan, KK.), 0,1 % Pluronic F-127 (Invitrogen)), що містить барвник Calcium 4 (Molecular Device Corporation) і 2,5 mM пробенециду (Sigma-Aldrich Japan, KK.), та планшет інкубували протягом 60 хвилин. Після додаткового додавання 20 мкл буфера для аналізу додавали 20 мкл буфера для аналізу, що містить випробовувану сполуку, та ініціювали реакцію. Зміну внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію під час реакції вимірювали на основі співвідношення інтенсивності флуоресценції відповідно до значення флуоресценції зі збудженням за довжини хвилі 480 нм і виявленням при 540 нм із застосуванням FDSS7000 (Hamamatsu Photonics, K.K.). Випробовувану сполуку розчиняли в DMSO до значення концентрації, що становить 10 mM, і розбавляли буфером для аналізу до кінцевої концентрації, що становить від 3×10^{-10} М до 1×10^{-7} М (кінцева концентрація DMSO 0,1 %). Напівмаксимальну ефективну концентрацію (значення EC₅₀) визначали за значенням флуоресценції з додаванням випробовуваної сполуки у різних концентраціях, при цьому значення флуоресценції в лунці з доданим буфером, що не містить сполуки, приймали за 0 %, а значення флуоресценції в лунці з OX-A з концентрацією, що становить 10 nM (Peptide Research Lab), приймали за 100 %. Значення EC₅₀ кожної сполуки показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	hOX1R EC ₅₀ (нМ)	hOX2R EC ₅₀ (нМ)
1	>100	0,99
2	>100	3,08

Приклад випробування 1-2. Оцінка активувальної активності щодо OX1R та OX2R

Клітини ембріональної нирки людини 293 (HEK293) з примусовою експресією hOX1R або hOX2R висівали в 384-лункові мікропланшети (Greiner) по 10000 в лунку і культивували протягом 1 доби в середовищі DMEM з високим вмістом глюкози (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), що містить доданий 10 % FBS (Thermo Scientific) та 1 % пеніциліну-стрептоміцину (FujiFilm Corp.-Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Після видалення середовища додавали 30 мкл буфера для аналізу (20 мМ HEPES (Sigma-Aldrich Japan, KK.), збалансований сольовий розчин Хенкса (Gibco), 0,1 % BSA (Sigma-Aldrich Japan, KK.), 0,1 % Pluronic F-127 (Invitrogen)), що містить барвник Calcium 4 (Molecular Device Corporation) та 2,5 мМ пробенациду (Sigma-Aldrich Japan, KK.), та суміш інкубували протягом 60 хвилин. Додавали 30-мкл порцію буфера для аналізу, що містить випробовувану сполуку, та ініціювали реакцію. Зміну внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в результаті реакції вимірювали на основі співвідношення інтенсивності флуоресценції відповідно до значення флуоресценції зі збудженням за двох довжин хвилі 480 нм і 540 нм із застосуванням FDSS7000 (Hamamatsu Photonics, K.K.). Випробовувану сполуку розчиняли в DMSO до значення концентрації, що становить 10 мМ, і розбавляли буфером для аналізу до кінцевої концентрації, що становить від 3×10^{-11} М до 1×10^{-5} М (кінцева концентрація DMSO 0,1 %). Значення EC₅₀ визначали за значенням флуоресценції з додаванням випробовуваної сполуки у різних концентраціях, при цьому значення флуоресценції в лунці з доданим буфером, що не містить сполуки, приймали за 0 %, а значення флуоресценції в лунці з OX-A з концентрацією, що становить 30 нМ (Peptide Research Lab), приймали за 100 %. Значення EC₅₀ кожної сполуки показано у таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад №	hOX1R EC ₅₀ (нМ)	hOX2R EC ₅₀ (нМ)
1	4700	2,3
3	1400	4,3
4	3900	4,4

Приклад випробування 2. Збільшення спонтанного руху.

Аналогічно підвищенню температури тіла або підвищенню серцево-судинних параметрів, таких як кров'яний тиск, частіший рух мишей є одним з показників неспання. У цьому прикладі випробування ефект алертності оцінювали шляхом вимірювання спонтанного руху мишей. Для експерименту використовували самців мишей лінії C57BL/6NCrl (вік 18-19 тижнів, Charles River Laboratories, Japan Inc., 4 миші у кожній групі). Спонтанний рух вимірювали із застосуванням приладу для вимірювання руху (VersaMax Oven Field, AccuScan Instruments, Inc.) з опроміненням інфрачервоними променями бічних секцій вимірювальної клітки та кількісним визначенням кількості разів, що миші проходили через опромінення. Після поміщення мишей у вимірювальну клітку та кондиціонування протягом 3 годин перорально вводили сполуку (10 мг/кг). Спонтанний рух вимірювали через 2 години після введення. Групі, якій вводили випробовувану сполуку, вводили розчин випробовуваної сполуки, розчиненої в 0,1 моль/л розчині хлористоводневої кислоти, що містить 5 % (об./об.) DMSO та 5 % (об./об.) Kolliphor™ EL. У контрольній групі мишам вводили лише розчинник без випробовуваної сполуки.

Результати наведені в таблиці 3. Спонтанний рух представляли у відсотках для групи, якій вводили випробовувану сполуку, а спонтанний рух у контрольній групі приймали за 100 %.

Таблиця 3

Випробовувана сполука	Спонтанний рух (% контролю)
Розчинник	100
Приклад 1	865
Приклад 2	253

Як показано в таблиці 3, сполуки за даним винаходом збільшували спонтанний рух у мишей. Іншими словами, було показано, що сполуки за даним винаходом демонструють ефект алертності.

5 Приклад випробування 3. Ефект стимулювання пробудження у разі перорального введення сполуки за даним винаходом мишам дикого типу

Як експериментальні тварини використовували самців мишей дикого типу (WT) лінії C57BL/6. Електроди для вимірювання електроенцефалограми та електроміограми вводили хірургічним шляхом 13-тижневим мишам під ізофлурановою анестезією. Розчинник (0 мг/кг) або розчин сполуки з прикладу 1, розчиненої в розчиннику (1, 3 або 10 мг/кг), вводили перорально за 30-15 хвилин до вимкнення освітлення. Як розчинник застосовували 0,1 моль/л розчин хлористоводневої кислоти, що містить 5 % (об./об.) DMSO та 5 % (об./об.) Kolliphor™ EL. Електроенцефалограму та електроміограму записували протягом приблизно 24 годин, починаючи з 1 години до вимкнення освітлення. Мишей використовували повторно з періодом вимивання 2 дні або більше. Дані електроенцефалограми та електроміограми, одержані для кожної миші, використовували для оцінки стадії сну кожного інтервалу (10 секунд) із застосуванням програмного забезпечення для аналізу сну (SleepSign: Kissei Comtec Co., Ltd.). Час (латентність початку сну) до прояву початкового сну після вимкнення світла (сну протягом 8 або більше інтервалів, що починається після сну, що не є REM) вимірювали для кожної миші. Використовуючи 16 мишей у кожній групі, що одержувала введення, латентність настання сну в групі, що одержувала введення розчинника (контрольний групі), і групі, що одержувала введення сполуки з прикладу 1, порівнювали за допомогою критерію множинного порівняння Даннета після аналізу часу виживання з урахуванням кількості експериментів і застосування одних і тих самих особин з рівнем значущості 5 % з обох сторін для кожної.

Показники латентності сну у мишей, яким вводили розчинник та сполуку з прикладу 1 у дозі 1, 3 і 10 мг/кг, становили 0,23 години, 0,28 години, 0,44 години і 2,07 години відповідно. У групах, яким вводили сполуку з прикладу 1 у дозі 3 або 10 мг/кг, латентність настання сну значно збільшувалася порівняно із групою, якій вводили розчинник. Зокрема, було встановлено, що у разі перорального введення сполуки з прикладу 1 латентність настання сну подовжувалась дозозалежним чином.

30 Приклад випробування 4. Ефект стимулювання пробудження і пролонгація стану без прояву катаплексії у разі перорального введення сполуки за даним винаходом мишам з дефіцитом орексину (орексин/атаксин-3 Tg/+ мишам)

Як експериментальні тварини використовували орексин/атаксин-3 Tg/+ мишей (які далі у даному документі називаються "мишами Tg", Hara et al., Neuron, 30, 345-54, 2001) з генетичним фоном C57BL/6. Електроди для вимірювання електроенцефалограми та електроміограми вводили хірургічним шляхом 12-тижневим мишам (± 2 тижні) під ізофлурановою анестезією. Розчинник (0 мг/кг) або розчин зразка (сполуку з прикладу 1, розчинену в розчиннику: 0,3, 1 або 3 мг/кг) вводили перорально за 30-15 хвилин до вимкнення освітлення. Як розчинник застосовували 0,1 моль/л розчин хлористоводневої кислоти, що містить 5 % (об./об.) DMSO та 5 % (об./об.) Kolliphor™ EL. Електроенцефалограму та електроміограму записували протягом приблизно 24 годин, починаючи з 1 години до вимкнення освітлення. Мишей використовували повторно з періодом вимивання 2 дні або більше. Дані електроенцефалограми та електроміограми, одержані для кожної миші, використовували для оцінки стадії сну кожного інтервалу (10 секунд) із застосуванням програмного забезпечення для аналізу сну (SleepSign: Kissei Comtec Co., Ltd.), до максимум 4 годин (порогове значення). Для цілей даного експерименту симптоми, подібні до катаплексії, визначали як REM-сон, що спостерігається відразу після неспання (прямий перехід від неспання до REM-сну (DREM)) протягом безперервного періоду в 4 інтервали або довше. DREM у мишей є аналогом катаплексії (Exp Neurol. 2009; 217:46-54). Для кожної миші вимірювали час до прояву початкового сну після вимкнення освітлення (сон протягом безперервних 8 інтервалів або довше, крім DREM) (латентність настання сну) і час до появи початкового DREM (латентність DREM). Кількість мишей становила 14 у групі, що одержувала середовище-носіє, та у групах, яким вводили сполуку з прикладу 1. Латентність настання сну та латентність DREM у контрольній групі, що одержувала середовище-носіє, та групі, якій вводили сполуку, порівнювали за допомогою критерію множинного порівняння Даннета після аналізу часу виживання з урахуванням кількості експериментів і застосування одних і тих самих особин з рівнем значущості 5 % з обох сторін для кожної.

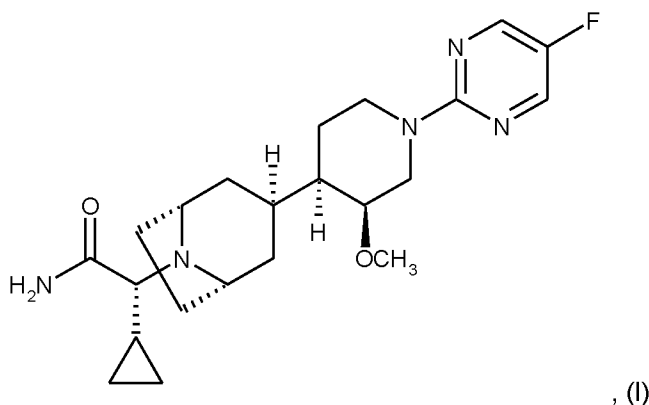
Показники латентності настання сну у мишей Tg, яким вводили розчинник і сполуку з прикладу 1 у дозі 0,3, 1 і 3 мг/кг, становили 0,21 години, 0,31 години, 0,64 години та 2,42 години відповідно, що вказує на значне збільшення латентності настання сну в групах, яким вводили

сполуку з прикладу 1 в дозі 1 та 3 мг/кг. Зокрема, було встановлено, що у разі перорального введення сполуки з прикладу 1 латентність настання сну подовжувалась дозозалежним чином з 1 мг/кг у мишей з дефіцитом орексину.

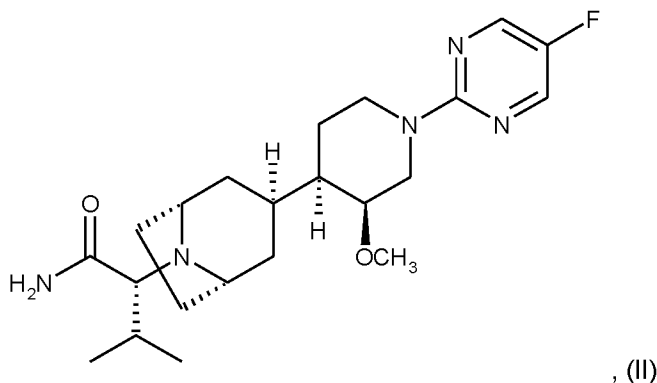
Показники латентності DREM у разі введення розчинника і введення сполуки з прикладу 1 в дозі 0,3, 1 і 3 мг/кг у мишей Tg становили 1,16 години, 1,50 години, 2,26 години і 4,00 години відповідно, що підтверджує, що латентність DREM значно і дозозалежним чином збільшилася в групах, які одержували введення сполуки з прикладу 1 у дозі 0,3, 1 і 3 мг/кг, порівняно із групою, яка одержувала введення розчинника. Іншими словами, зберігалися стани без прояву поведінки, подібної катаплексії, у мишей за рахунок введення сполук за даним винаходом дозозалежним чином.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

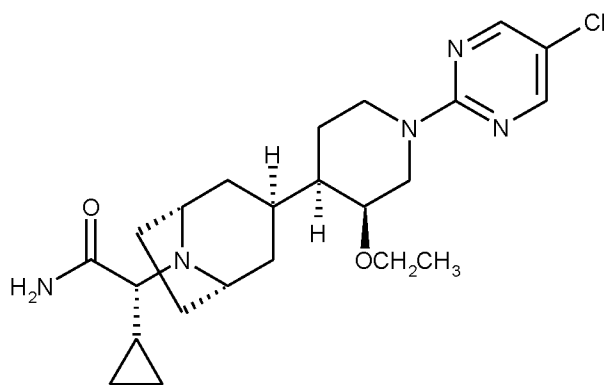
1. Сполука, вибрана з групи, що складається з (2R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представленого наступною формулою (I):



(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанаміду, представленого наступною формулою (II):



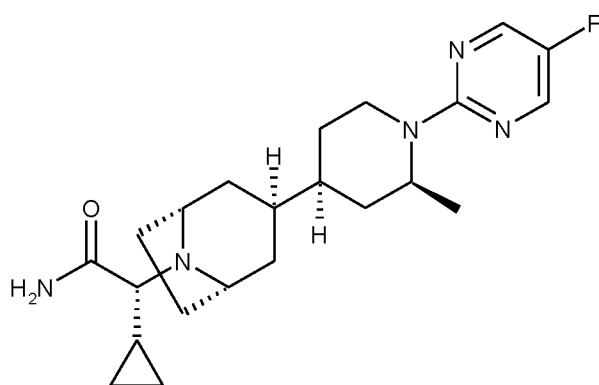
(R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетаміду, представленого наступною формулою (III):



, (III)

та (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетаміду, представленого наступною формулою (IV):

5

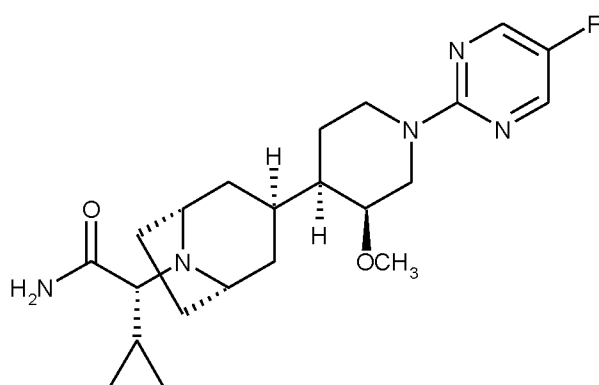


, (IV)

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. (2R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-[(3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксіпіперидин-4-іл]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, представлений наступною формулою (I):

10

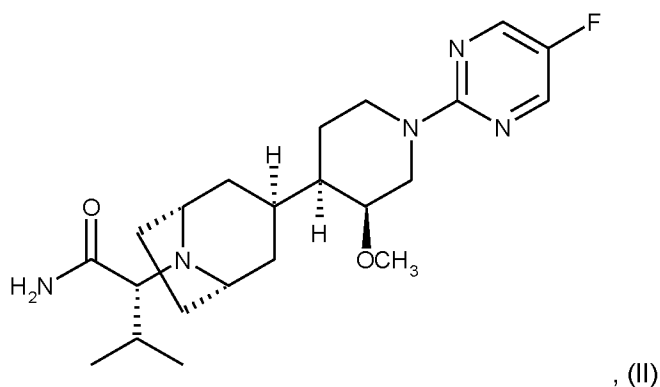


, (I)

або його фармацевтично прийнятна сіль.

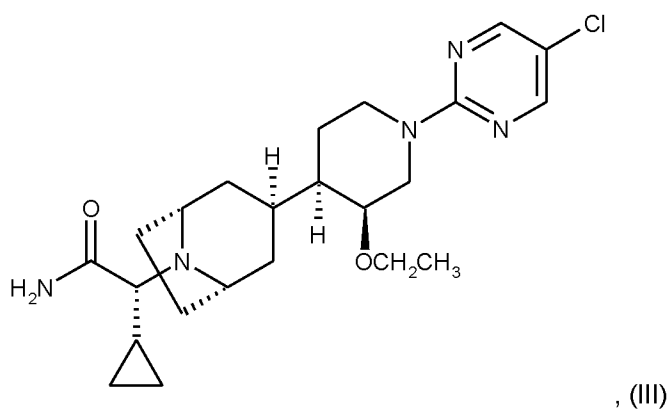
3. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-3-метоксіпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-метилбутанамід, представлений наступною формулою (II):

15



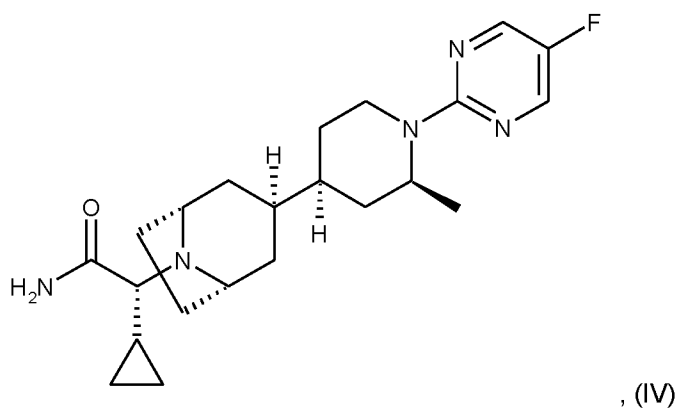
або його фармацевтично прийнятна сіль.

4. (R)-2-((1R,3S,5S)-3-((3S,4R)-1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-етоксипіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-2-циклопропілацетамід, представлений наступною формулою (III):



або його фармацевтично прийнятна сіль.

- 10 5. (R)-2-циклопропіл-2-((1R,3S,5S)-3-((2S,4S)-1-(5-фторпіримідин-2-іл)-2-метилпіперидин-4-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)ацетамід, представлений наступною формулою (IV):



15 або його фармацевтично прийнятна сіль.

6. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-5.

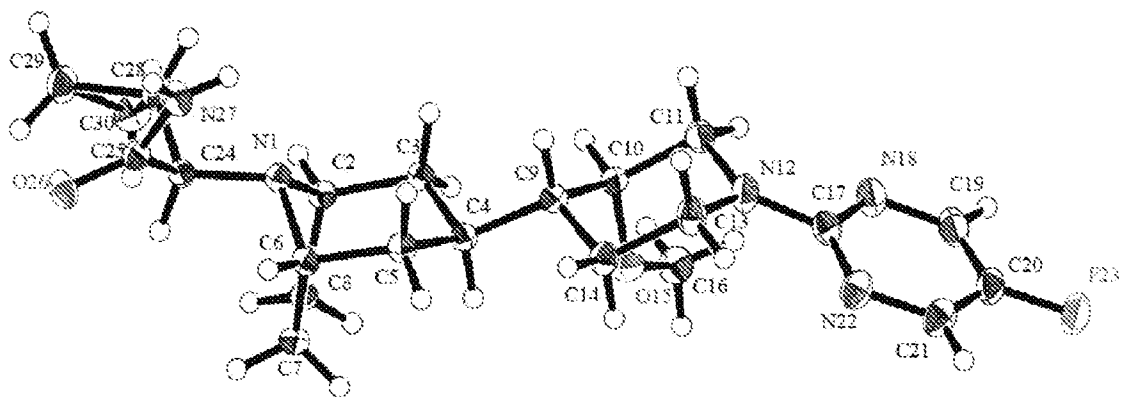


Fig. 1

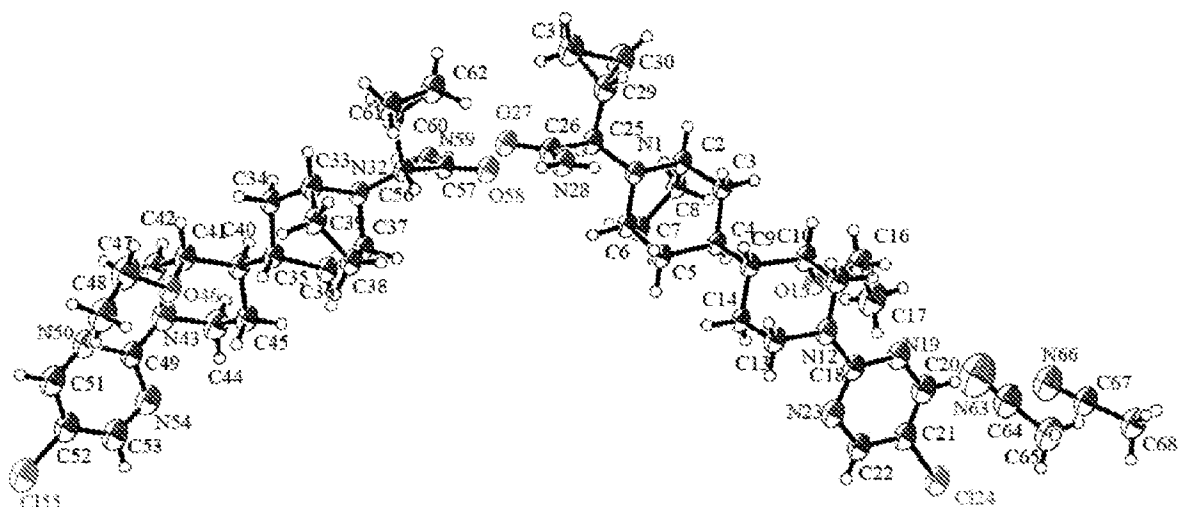


Fig. 2

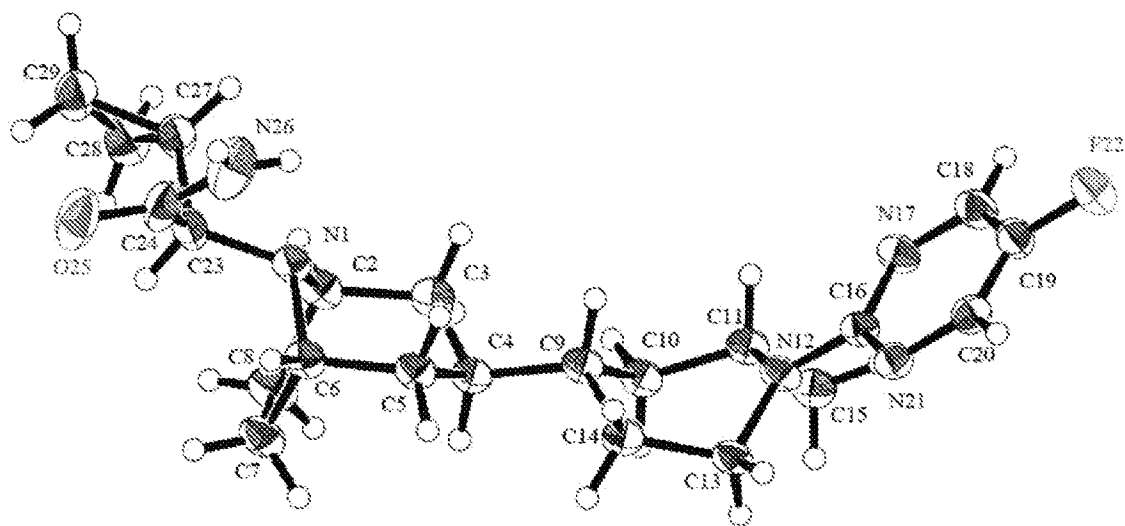


Fig. 3